



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA**

**UNIDAD XOCHIMILCO**

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD**

**CARACTERÍSTICAS ANATOMOCLÍNICAS EN  
INFECCIÓN CRÓNICA PRENATAL.  
ESTUDIO DE AUTOPSIAS**

Que para obtener el grado de  
**MAESTRO EN REHABILITACIÓN NEUROLÓGICA**

p r e s e n t a

**ÁNGEL RODOLFO AGUADO MENDOZA**

**COMITÉ TUTORAL:**

Cecilia Ridaura Sanz

Iván Rolando Rivera González

Karla María Soler Limón

JUNIO/2017



Se agradece al Instituto Nacional de Pediatría; al servicio de patología, especialmente patología postmortem, por permitir el uso de sus expedientes e instalaciones para la realización de este trabajo. Al personal y especialistas del Laboratorio de Seguimiento del Neurodesarrollo, padres de familia y pacientes, por las facilidades y el apoyo brindados en la capacitación recibida.

Ciudad de México a 29 de Junio de 2017

**COMISION ACADÉMICA**  
**MAESTRIA EN REHABILITACION NEUROLOGICA**  
**PRESENTE**

Los que suscribimos la presente, miembros del Comité Tutorial del alumno **Ángel Rodolfo Aguado Mendoza**, matrícula 2143807016, por este medio informamos que ha sido revisada y aprobada la versión final de la Idónea Comunicación de Resultados correspondiente al Proyecto de Investigación denominado *Características anatomoclínicas en Infección Crónica Prenatal. Estudio de Autopsias.*

**ATENTAMENTE**

COMITE TUTORAL:

Dra. Cecilia Ridaura Sanz

Dr. Iván Rolando Rivera González

Dra. Karla María Soler Limón

# Agradecimientos

A mi madre, por haberme enseñado bases sólidas, incentivado a mi desarrollo profesional, darme amor incondicional y apoyo en mis decisiones.

A mi padre, organizador primario en mi desarrollo emocional, inspiración para la reflexión y quien me enseñó que puedo trabajar en lo que amo.

A Paco, mi alma gemela y motivación para querer ser una mejor persona siempre.

A Iván y Lili, que me enseñaron a ser crítico sobre mi propio desarrollo.

A León, que cerca o lejos me acompaña y ayuda a crecer.

A Uri y José, con quienes pasé una infancia maravillosa y ayudaron a moldear la persona que soy ahora.

A mi niño Ale, que en el arte me inspira a querer llegar alto.

A las amigas y tías por elección: Carmelita, Liz y Rebe; impronta en mi desarrollo, quienes han dejado una profunda y hermosa huella en mi ser.

A Hrayr y a Gabo, amigos a quienes tengo un enorme afecto.

Al tiempo y espacios de la maestría; que me permitieron encontrar amor verdadero. Me dieron herramientas para observar la vida más amplia y críticamente. La compañía de Irma, Miri y Ale, con quienes pasé una maravillosa amistad. A mi sensei. Cecilia, Alicia y Karlita, gracias por su paciencia y estar al pendiente de mi aprendizaje.

# Resumen

El presente estudio se realizó para describir las características de enfermedades que actúan silenciosamente durante el embarazo, manteniendo una infección crónica durante este periodo crítico para el neurodesarrollo del niño; haciendo en la mayoría de los casos un reto diagnóstico antes y después del nacimiento.

Se eligieron tres enfermedades congénitas, toxoplasmosis, citomegalovirus y VIH; porque dentro de las posibles infecciones prenatales, tienen transmisión transplacentaria, infección subclínica, tratamiento específico y son las más frecuentes, teniendo el mayor número de casos en los registros de autopsias.

Se escogió el estudio de autopsias porque permite establecer el diagnóstico y proporciona la ventaja de obtener información detallada, que en muchos casos elude la vista durante el abordaje clínico y los estudios de imagen. Siendo un método útil para detectar casos no diagnosticados, tanto en su etiología como en manifestaciones orgánicas más allá de los signos y síntomas del paciente.

Se eligió un periodo de cuatro décadas, desde los primeros registros de la historia del hospital.

Se encontraron 7 casos con toxoplasmosis, 8 con citomegalovirus y 22 con VIH. Las similitudes clínicas fueron únicamente entre las primeras dos enfermedades, relacionadas con alteración neonatal hepática y de coagulación; convulsiones e hipotrofia. En las tres hubo casos con signos neurológicos, principalmente alteraciones en reflejos, tono muscular y automatismos; aunque el abordaje neurológico fue escaso. La lesión anatómica compartida por las tres enfermedades fue la encefalitis, aunque toxoplasma se manifiesta como meningoencefalitis; fuera de esta, las primeras dos solamente comparten la hepatitis y las calcificaciones intracraneales. VIH se caracterizó por depleción linfocítica generalizada e hipoplasia de médula ósea.

El diagnóstico oportuno fue escaso, especialmente en citomegalovirus hubo mayor omisión del diagnóstico; aunque VIH tuvo diagnóstico en prácticamente todos los casos, la mayoría estuvo estrechamente relacionado al momento de la defunción. Se proporciona evidencia para considerar la implementación de estrategias diagnósticas oportunas, incluyendo de neurodesarrollo.

# Abstract

The present study was conducted to describe the characteristics of diseases that act silently during pregnancy, maintaining a chronic infection during this critical period for the neurodevelopment of the child; Making in most cases a diagnostic challenge before and after birth.

Three congenital diseases, toxoplasmosis, cytomegalovirus and HIV were chosen; Because within the possible prenatal infections, they have transplacental transmission, subclinical infection, specific treatment and are the most frequent, having the highest number of cases in autopsy registries.

The autopsy study was chosen because it allows to establish the diagnosis and provides the advantage of obtaining detailed information, which in many cases eludes the eye during the clinical approach and the imaging studies. Being a useful method to detect undiagnosed cases, both in its etiology and in organic manifestations beyond the signs and symptoms of the patient.

A period of four decades was chosen, from the earliest records of the hospital's history.

We found 7 cases with toxoplasmosis, 8 with cytomegalovirus and 22 with HIV. The clinical similarities were only between the first two diseases, related to neonatal hepatic alteration and coagulation; convulsions and hypotrophy. In the three diseases there were cases with neurological signs, mainly alterations in reflexes, muscle tone and automatisms; although the neurological approach was scarce. The anatomical lesion shared by the three diseases was encephalitis, although toxoplasma manifests as meningoencephalitis; outside of it, the first two only share hepatitis and intracranial calcifications. HIV was characterized by generalized lymphoid depletion and bone marrow hypoplasia.

The opportune diagnosis was scarce, especially for cytomegalovirus had greater omission of the diagnosis; Although HIV was diagnosed in virtually all cases, most were closely related to the time of death. Evidence is provided to consider the implementation of timely diagnostic strategies, including neurodevelopmental strategies.

# Índice

I.	La infección Crónica Prenatal_____	9
	I.1 Características de los agentes_____	12
	I.1.1 Toxoplasmosis congénita_____	12
	I.1.1.1 Patogenia_____	16
	I.1.1.2 Cuadro clínico_____	19
	I.1.1.3 Anatomopatología en sistema nervioso_____	20
	I.1.2 Citomegalovirus congénito_____	21
	I.1.2.1 Patogenia_____	22
	I.1.2.2 Cuadro clínico_____	23
	I.1.2.3 Anatomopatología en sistema nervioso_____	29
	I.1.3 Virus de la inmunodeficiencia humana_____	30
	I.1.3.1 Patogenia_____	30
	I.1.3.2 Cuadro clínico_____	31
	I.1.3.3 Anatomopatología en sistema nervioso_____	32
	I.2 Consideraciones en la Infección Crónica Prenatal_____	34
	I.2.1 Diagnóstico confirmatorio_____	34
	I.2.1 Diagnóstico Prenatal_____	34
	I.2.2 Diagnóstico Posnatal_____	36
	I.2.2 Puntos clave en la presentación del problema_____	37
II.	II.1 Planteamiento del problema_____	39
	II.2 Justificación_____	39
	II.3 Pregunta de Investigación_____	40
	II.4 Objetivos_____	41
III.	Metodología_____	42
	III.1 Diseño_____	42
	III.2 Ubicación espacio temporal_____	42
	III.3 Unidades de observación_____	42
	III.4 Criterios de elegibilidad_____	43
	III.5 Análisis por enfermedad_____	45
IV.	Resultados_____	46
	IV.1 Características generales de la población estudiada_____	46
	IV.2 Toxoplasmosis congénita_____	46
	IV.2.1 Frecuencia y distribución por sexo y edad_____	46
	IV.2.2 Datos de la madre y antecedentes perinatales_____	47
	IV.2.3 Manifestaciones clínicas y datos de laboratorio y gabinete_____	47

IV.2.4 Diagnóstico clínico	48
IV.2.5 Estudios de autopsia	49
IV.2.5.1 Diagnósticos anatomopatológicos	49
IV.2.5.2 Neuropatología	50
IV.2.6 Correlación anatomoclínica	50
IV.3 Citomegalovirus congénito	51
IV.3.1 Frecuencia y distribución por sexo y edad	51
IV.3.2 Datos de la madre y antecedentes perinatales	51
IV.3.3 Manifestaciones clínicas y datos de laboratorio y gabinete	52
IV.3.4 Diagnóstico clínico	53
IV.3.5 Estudios de autopsia	54
IV.3.5.1 Diagnósticos anatomopatológicos	54
IV.3.5.2 Neuropatología	55
IV.3.6 Correlación anatomoclínica	55
IV.4 VIH congénito	56
IV.4.1 Frecuencia y distribución por sexo y edad	56
IV.4.2 Datos de la madre y antecedentes perinatales	56
IV.4.3 Manifestaciones clínicas y datos de laboratorio y gabinete	57
IV.4.4 Diagnóstico clínico	58
IV.4.5 Estudios de autopsia	58
IV.4.5.1 Diagnósticos anatomopatológicos	59
IV.4.5.2 Neuropatología	59
IV.4.6 Correlación anatomoclínica	60
V.	
Discusión	61
VI.	
Conclusiones	68
VII.	
Anexos	
VII.1 Anexo 1	69
VII.2 Anexo 2	74
VII.3 Anexo 3	79
VII.4 Anexo 4	86
VIII.	
Bibliografía	91

# I. La infección Crónica Prenatal

La infección crónica prenatal es un conjunto de infecciones transplacentarias que se adquieren meses antes del nacimiento, su vía de transmisión es hematógena y el espectro de sus manifestaciones es muy diverso; si es muy grave provoca malformaciones, aborto, muerte fetal o neonatal; o el producto puede nacer asintomático y presentar secuelas años después; incluso no manifestar secuela alguna. La madre al infectarse meses antes del nacimiento y tener un cuadro subclínico, crónico y latente, pasa desapercibida en su afección y la del producto, pudiendo llevar a retraso en el neurodesarrollo no identificado.

Este grupo de infecciones crónicas se encuentra dentro del complejo conocido como síndrome de TORCH; compuesto por enfermedades con características clínicas similares en su vía de transmisión, patogenia y algunas alteraciones anatómicas: T por toxoplasmosis, O por otras (ej. VIH y sífilis), R por rubéola, C por citomegalovirus, H por virus del herpes simple; por lo que su abordaje es complejo, ya que implícitamente necesita ser diferenciado mediante técnicas serológicas, de tamizaje y confirmatorias (Hutchinson and Sandall, 1995).

Se diferencia de la infección aguda prenatal, conocida como síndrome de infección amniótica, porque esta es una patología aguda generalmente bacteriana, que se da por infección poco tiempo antes de nacer, por ruptura prematura de membranas o por cervicovaginitis de la madre que asciende a través del canal vaginal e infecta al útero, el producto aspira el material contaminado y generalmente presenta conjuntivitis, otitis, onfalitis o neumonía; por si misma no retrasa el crecimiento, ni produce malformaciones, ya que ocurre poco antes del nacimiento.

La infección crónica prenatal puede manifestarse clínicamente como: microcefalia, meningoencefalitis, calcificaciones intracraneales, hidrocefalia, hipoacusia, retinocoroiditis, catarata, microoftalmia, glaucoma, atrofia óptica, retraso en el crecimiento, miocarditis, neumonía, hepatoesplenomegalia, ictericia, eritema, petequias y púrpura, entre otras (Gómez Toscano, 2012).

Los tipos de secuela que pueden desarrollar son: cognitivas, retraso del desarrollo general, dificultades en aprendizaje, parálisis cerebral, pérdida auditiva, disminución visual o ceguera, falta de coordinación motora, epilepsia y problemas conductuales (Mwaniki et al., 2012).

La severidad de estas patologías se asocia a características del hospedero y del huésped: la susceptibilidad de la madre y el feto, así como sus características inmunológicas; el momento del embarazo cuando se adquiere la infección; la duración de la infección en el periodo gestacional; tipo de microorganismo involucrado, virulencia y cepa genética; si la infección es de nueva adquisición o crónica (Correa Beltrán and Figueroa Damián, 2014).

La disminución de la muerte infantil y materna son Objetivos de Desarrollo del Milenio de la ONU; en el marco de estos problemas de salud que buscan erradicarse, especialmente en países en vías desarrollo, es pertinente entender las características de sus etiologías; para dar herramientas para intervenir los procesos de enfermedad. Las infecciones en el embarazo pueden ser muy variadas (**Tabla 1**); sin embargo, no todas pasan al feto de manera transplacentaria, sino durante el parto, como lo es el herpes y la hepatitis. Por otro lado hay afecciones tan graves que es más común que terminen el embarazo, como el parvovirus o la rubéola, y también sífilis si no se detecta tempranamente. Por este motivo no todas estas infecciones entran en el rubro infecciones crónicas prenatales. Debido a esto, se han escogido tres agentes patológicos para el presente estudio: *Toxoplasma gondii*, *Cytomegalovirus* y *Virus de la Inmunodeficiencia Humana*, debido a que cumplen con las características de: transmisión transplacentaria, infección subclínica que propicia una infección latente y crónica, y por ello resulte en neonatos no diagnosticados y en riesgo de retraso en el neurodesarrollo; además de que se reportan como las más prevalentes, con esto se descarta rubéola que esta en vías de erradicarse gracias a la vacunación masiva que ha recomendado la OMS desde 1969 (Tutsui et al., 1997); por último, estas 3 entidades tienen tratamiento específico disponible para tratar los casos viables.

**Tabla 1. Infecciones Congénitas Perinatales**

Agente patógeno	Nombre de la entidad	Formas de Transmisión	Estado en la gestante	Riesgo* de transmisión por semana de gestación	Tratamiento específico en embarazo	Tratamiento específico posnatal	Vacuna disponible
<b>Toxoplasma gondii</b>	Toxoplasmosis congénita	Transplacentaria	Primaria o secundaria. Latente temprana o tardía	<6sdg 1% >6 sdg 14% 13-24sdg 29% 25-36sdg >60% >37sdg 90%	Sí	Sí	No
<b>Rubéola</b>	(Síndrome) Rubéola congénita	Transplacentaria	Infección primaria	3-12sdg 85% 13-16sdg 35% >16sdg mínimo	No	No	Sí
<b>CMV</b>	Infección congénita por CMV	Transplacentaria Intraparto Posparto	Primoinfección Reactivación Reinfección	<12sdg 25-35% <24sdg 35-45% >24sdg 45-75% lactancia y parto 20-50%	No	Sí	No
<b>HSV-1 y 2</b>	Herpes neonatal	Intraparto Transplacentaria Posnatal	Primoinfección Reactivación Reinfección	Intrauterina 5-8% Intraparto 85% Posparto 8-10%	No	Sí	No
<b>VIH-1 y 2</b>	VIH SIDA pediátrico	Transplacentaria Intraparto	Latente	Todo el embarazo 25% sin y <5% con tratamiento	Sí	Sí	No
<b>Treponema pallidum</b>	Sífilis congénita	Transplacentaria Intraparto	Primaria o secundaria. Latente tardía o temprana	>4 sdg 10-75%	Sí	Sí	No
<b>Varicela zoster</b>	Varicela congénita o perinatal	Transplacentaria Intraparto	Primoinfección	<28sdg 5-12% 28-36sdg 25% >36sdg 50%	No	No	Sí
<b>Hepatitis B</b>	Hepatitis neonatal	Intraparto	Latente Primoinfección en tercer trimestre	Anti-HBe+ 20% HBeAg+ 90%	No	Sí	Sí
<b>Hepatitis C</b>	Hepatitis C	Intraparto	Latente	HIV- 5-10% HIV+ 20-30%	No	No	No
<b>Parvovirus</b>	Pérdida fetal <i>Hydrops fetalis</i>	Transplacentaria	Primoinfección	<4sdg 0% >16sdg 15% >16sdg 25-70%	No	No	No

Modificado de Correa Beltrán y Figueroa Damián, 2014

Las infecciones intrauterinas, pertenecientes al TORCH, *Toxoplasma gondii*, Cytomegalovirus, Rubella virus, Herpes simplex virus, *Escherichia coli* y *Treponema pallidum* pueden resultar en aborto, muerte fetal, retraso en el crecimiento intrauterino, prematuridad y malformaciones congénitas. Aunque comparten ciertas características clínicas, son diferentes en sus manifestaciones,

ya que lo que tienen en común es su patogenia, la manera como se da el daño. Ejemplo, agentes como rubéola, toxoplasma y CMV, tienen predominio en causar anomalías cerebrales, sin embargo estas difieren acorde a su tropismo (Tutsui et al., 1997).

## **I.1. Características de los agentes**

### **I.1.1**

---

## **Toxoplasmosis congénita**

Reino: *Protista*, filo: *Apicomplexa*, clase: *Conoidasida*, subclase: *Coccidiasina*, orden: *Eucoccidiorida*, familia: *Sarcocystidae*, género: *Toxoplasma*, especie: *Toxoplasma gondii*

La toxoplasmosis es una infección común en todo el mundo; un meta-análisis del 2013 sobre la seroprevalencia de toxoplasma en mujeres con mal historial obstétrico reportó que Nepal tiene los índices más altos (55.2%) y la India, aunque tiene zonas con alta prevalencia (42.5%), contó con la menor seroprevalencia (6.97%) (Mohamed Alsamarai and Mohamed Aljumaili, 2013).

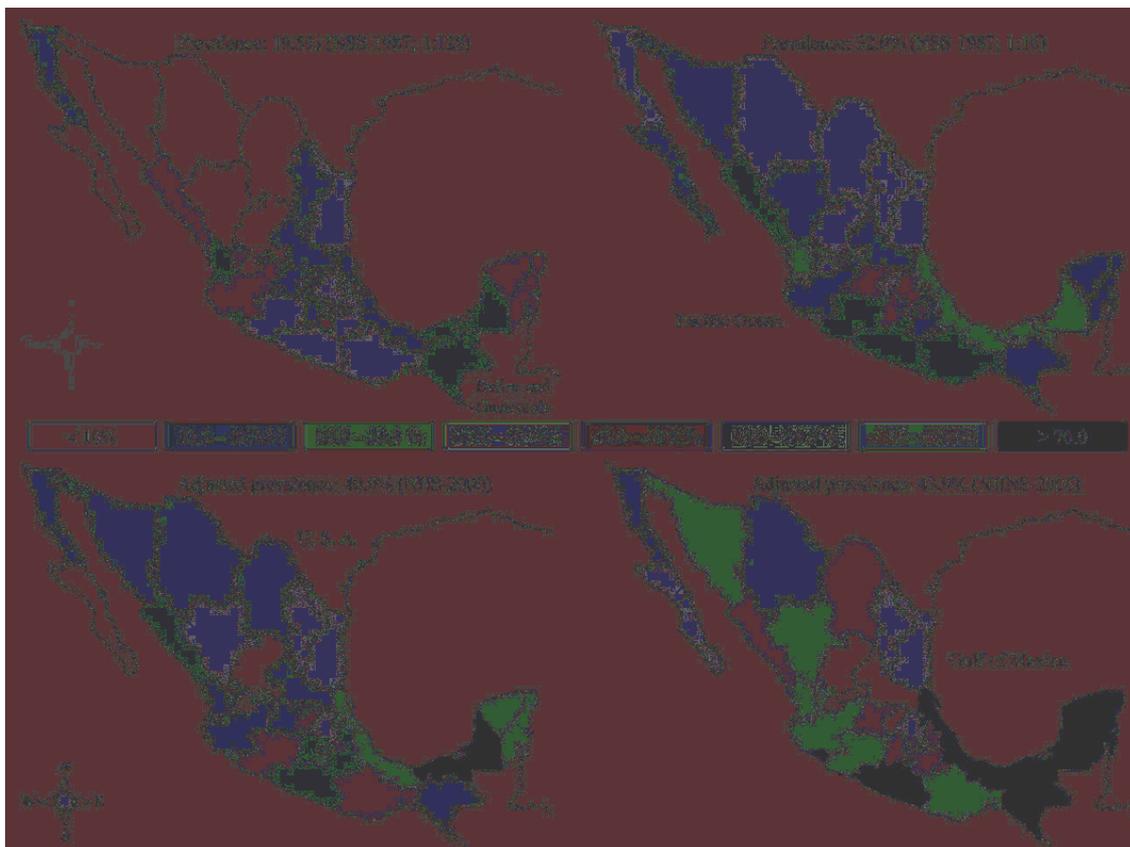
Es un problema de salud relevante; en especial para países en vía de desarrollo, como en América latina; se ha asociado a zonas cálidas y húmedas; así como regiones con problemas de sanidad del agua y suelo, además de deficiencia de medidas higiénicas; en Brasil en 2009 se reportó una seroprevalencia de infección aguda en embarazadas de 0.48% que comparándolo con los casos que desarrollaron toxoplasmosis congénita (0.9%), se observó una tasa de transmisión de 18.5% (Varella et al., 2009); un año después se publicó que en este mismo país se tuvo una seroprevalencia en mujeres embarazadas de 53.3% con memoria inmunológica (IgG) y 3.26% con marcador de infección aguda (IgM), al tener ambos indicadores se midió la avidéz de IgG, teniendo 28.3% con avidéz baja (0.32% de la muestra) y reportando un índice de seroconversión del 0.44% durante la fase aguda (Vaz et al., 2010). En Colombia en 2008 se reportó

seroprevalencia en embarazadas de 45.8% para IgG y 2.8% para IgM (Rosso et al., 2008); Cuba se reportó en 1995 seroprevalencia en embarazadas del 70.9% (González-Morales et al., 1995).

Para México se estimó una prevalencia ajustada del 32% en 1987, de predominio en las zonas centro y sur del país, regiones con mayor humedad; sin embargo para 2006 se observó un incremento al 43.9% con una distribución más homogénea en las regiones del país, lo cual fue relacionado al cambio climático (Caballero-Ortega et al., 2012) (**Figura 1**) y para la infección congénita de 0.2% (Vela-Amieva et al., 2005).

### Figura 1. Prevalencia de Toxoplasmosis en México

Mapas de México mostrando los rangos de prevalencia por estado de anticuerpos anti-Toxoplasma gondii en el Estudio Seroepidemiológico Nacional (NSS) de 1987 (usando diluciones 1:128 y 1:16), el NHS-2000 y el NHNS-2006. Tomado de Caballero-Ortega et al., 2012



La toxoplasmosis congénita es una infección que se transfiere al feto durante el embarazo, causada por un parásito intracelular obligado. Aunque el género *Toxoplasma* tiene una sola especie, se clasifica en cuando menos 15 halogrupos,

en casi todo el mundo están los tipo I, II y III, siendo más común el tipo II (halogrupo 2) para Europa y Norte América, asimismo el tipo III (halogrupo 3) y tipo II (halogrupo 12), que están asociados con cuadros más benignos o asintomáticos. En África son comunes los halogrupos 1,2,3 y 6, y los tipos II y III. En América Central y Sur es raro el tipo I y II, se encuentra una gran diversidad genotípica y cepas atípicas; comparte algunos halogrupos detectados en África, como el 6; los atípicos son asociados a mayor letalidad, más frecuencia y severidad de retinocoroiditis y cuadros diseminados. En Asia se observa el tipo III (halogrupo 3) (Robert-Gangneux and Darde, 2012, Correa Beltrán and Figueroa Damián, 2014).

Este agente cambia su morfología para adaptarse al ambiente externo, para entrar en el hospedero y resguardarse en él, por lo que este parásito es encontrado en tres estadios: 1) Taquizoitos: etapa invasiva o fase aguda, de replicación rápida y responsables del daño tisular, especialmente peligrosa en la transmisión vertical al feto. 2) Bradizoitos: etapa de quiste, es de división lenta una vez que se han enquistado en los tejidos; tienen especial tropismo por tejido muscular y, antes de la formación de la barrera hematoencefálica, en sistema nervioso central. 3) Esporozoitto: es el estadio que está protegido del medio ambiente y se esparce a este dentro de el ooquiste.

**Taquizoito:** mide  $5 \times 2 \mu\text{m}$ , de base redondeada y con una organela característica terminada en punta en un extremo de su membrana múltiple; el complejo apical tiene al conoide e incluye vesículas secretoras llamadas rhoptrias (rhoptry o ROPs), gránulos densos y micronemas, que se abren para secretar enzimas que permiten al parásito entrar a otras células (**Figura 2**). Ni el apicoplasto (posible adquisición simbiótica de un cloroplasto de alga roja), ni las mitocondrias le dan independencia metabólica, por lo que es un parásito. Son capaces de invadir virtualmente todos los tipos de células de vertebrados de sangre caliente, donde se multiplican rápidamente en vacuolas parasitóforas. Formas lábiles, resisten 10 min. pepsina-HCl.

**Bradizoito:** miden de  $10 \mu\text{m}$  (quistes jóvenes) a  $100 \mu\text{m}$  (quistes viejos), conteniendo 2 a 1000 bradizoitos respectivamente. Resultan de la conversión

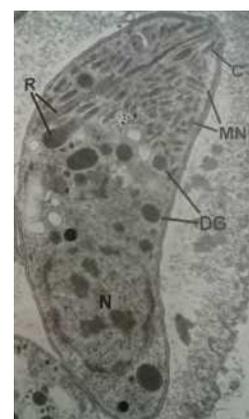
desde taquizoitos para formar quistes tisulares esféricos en células encefálicas o elongados en células musculares (**Figura 3**). Con un metabolismo latente, su supervivencia puede durar la vida de la célula hospedera, cuando esta muere se liberan los bradizoitos. Resisten enzimas digestivas, la pepsina estomacal de 1 a 2 horas, para ser transmitidas por ingestión.

**Esporozoito:** se localizan como estructuras ovoides llamadas ooquistes que miden 12µm, divididas en 2 esporoquistes que contienen 4 esporozoitos cada una. La pared del ooquiste tiene múltiples capas y es muy resistente, para protegerse de daños mecánicos y químicos, pudiendo durar más de un año en un ambiente húmedo.

**Figura 2.** Micrografía por transmisión de electrones mostrando un taquizoito de *T. gondii*, del SNC de un murino. (C) cuerpo del conoide, (R) roptrías, (MN) micronemas, (DG) gránulos densos, (N) núcleo. Tomado de Graham y Lantos, 2002.



**Figura 3.** Micrografía por transmisión de electrones mostrando un quiste de *T. gondii*, del SNC de un murino. Contiene bradizoitos dentro de una pared quística bien limitada. Tomado de Graham y Lantos, 2002.



**El ciclo vital** de *Toxoplasma gondii* se divide cuando el parásito está en el ambiente externo y cuando ingresa a un animal hospedero. Hay hospedero intermediario (mamíferos y aves) y hospedero definitivo (felinos), este último en quien se da la fase sexual de su replicación.

En un sistema depredador - presa, un felino se alimenta mediante carnivorismo, el tejido infectado con quistes es expuesto a enzimas del tracto digestivo, abriendo la pared quística y liberando trofozoitos que entran en los enterocitos, donde se multiplican asexualmente en número auto limitado, desarrollando merozoitos

dentro del esquizonte (meronte). Le sigue desarrollo sexual de gametos masculinos y femeninos (gametogonia). Luego de la fertilización, los ooquistes formados en los enterocitos se liberan en una forma no esporulada a las heces de los felinos (pueden liberar más de cien millones). La esporogonia se da en el ambiente externo, después de unos días, donde se da una reducción meiótica y cambios morfológicos para llegar a los ooquistes esporulados. Este proceso dura de 3 a 7 días y se puede mantener hasta por 20 días.

El hospedero intermediario, al consumir comida o agua contaminada con los ooquistes, hacen que también se liberen e ingresen al epitelio intestinal. Diferenciados en taquizoitos, se replican rápidamente dentro de las células mediante endodiogenia. Después se diseminan al organismo y al llegar a los tejidos se enquistan a bradizoitos, que pueden mantenerse toda la vida del hospedero en músculo o cerebro. Este proceso dura de 7 a 10 días. El carnivorismo de hospederos intermediarios reinicia el ciclo.

La toxoplasmosis congénita resulta cuando la infección primaria es adquirida por una mujer embarazada, y una vez en el torrente sanguíneo se transmite vía vertical al producto a través de la placenta. Los taquizoitos pueden colonizar el tejido placentario durante el proceso de diseminación y acceder al compartimento fetal en 30% de los casos; es más eficiente como barrera al inicio de la gestación, dejando pasar menos del 10% de las casos en el primer trimestre, pero se hace más permeable durante el transcurso del embarazo, 30% en el segundo y 60-70% en el tercero y aún más al momento del parto. La severidad es inversamente proporcional al tiempo gestacional en que el feto adquiere la infección, habiendo asintomáticos en 80% al adquirirla en el tercer trimestre y abortos o malformaciones al primer trimestre. Haciendo así que los casos más graves sean los más infrecuentes, ya que de las pocas primoinfecciones del primer trimestre, gran parte concluirán en aborto (Robert-Gangneux and Darde, 2012).

### **I.1.1.1 Patogenia**

El proceso requiere de motilidad del parásito y secreción secuencial de proteínas desde organelos secretores. Para unirse a células hospederas requiere de secreción, dependiente de calcio, de adhesinas desde micronemas (como la

proteína micronema MIC2) que reconocen receptores de la célula hospedera reorientando y uniendo al parásito. El proceso de interacción entre ambas membranas se llama motilidad deslizante, un sistema motor lineal promovido por interacciones actina - miosina y reacomodaciones dinámicas del citoesqueleto parasitario. La fuerte unión del ápice se llama unión móvil, que internaliza al parásito en una vacuola parasitófora. Esto requiere de antígenos de membrana apical (AMA1), secretados por micronemas, rhoptrias (ROP), proteínas de cuello (RON), que se insertan en la membrana hospedera, y proteínas granulares densas.

Seguido de la ingestión de quistes, bradizoitos o esporozoitos; los taquizoitos invaden el epitelio intestinal (interacción de adhesinas MIC2 e ICAM-1) vía paracelular y con invasión activa a través del lado apical de la célula epitelial. De seis a nueve horas, por endodiogenia, el taquizoito se divide empezando por dos células hijas en cada célula madre, hasta haber 64 a 128 parásitos, entonces salen en un proceso dependiente de calcio. Al llegar a la lámina propia, entran en los monocitos, que los utilizarán como “caballos de Troya” y servirán de vehículos a través de las barreras biológicas.

La respuesta Th-1 de los linfocitos T, es fundamental; el interferón gamma (IFN- $\gamma$ ), así como la interleucina 12 (IL-12), son clave para limitar la infección. Los antígenos hacen secretar quimiotácticos, que atraen macrófagos y células dendríticas que secretan IL-12 e IL-18 (activando natural killers que producen IFN- $\gamma$ ) y presentan antígenos mediante Complejo Principal de Histocompatibilidad clase II (MHC II), activando células T que amplifican las anteriores citocinas y activan macrófagos para sintetizar TNF- $\alpha$ , así ampliando la señal. El reconocimiento por receptores reconocedores de patrones, lleva a la exacerbación de la actividad fagocítica y la mayor producción de reactivos de oxígeno, óxido nítrico y privación de triptofano mediante activación de 2-3-indolamin dioxigenasa (IDO).

Si la respuesta Th-1 es abrumadora puede resultar en daño tisular o muerte en el feto susceptible. Necesita regulación a la baja mediante IL-10 y factor de crecimiento tumoral beta (TGF- $\beta$ ). Un efecto deletéreo de la respuesta Th-1 es que lleva al incremento de IFN- $\gamma$ , el cual desestabiliza el microambiente Th-2

necesario para la tolerancia materna-fetal, conduciendo a la pérdida fetal. La inmunomodulación durante la infección materna por toxoplasma es esencial para el mantenimiento de la gestación tras la infección.

La proteína rhoptria del parásito (ROP16) llega al núcleo del hospedero, interfiriendo con las vías de la respuesta inmune mediante fosforización de la STAT3 Y STAT6, llevando a regulación a la baja de IL-12, subsecuentemente de IFN- $\gamma$ . No todas las cepas poseen esta capacidad, se atribuye a tipo I y III; esto puede explicar en parte la mayor severidad observada en las cepas de tipo I. Las cepas tipo II no suprimen esta respuesta inmune y se limita el crecimiento parasitario, por lo que asegura su sobrevivencia enquistándose.

Toxoplasma tiene mecanismos que la protegen: La vacuola parasitófora para eludir lisosomas u otras vesículas citoplásmicas, se quita de encima las proteínas transmembrana que puede presentar la célula hospedera, evitando su destrucción intracelular; y antagoniza la caspasa 8, inhibiendo el mecanismo apoptótico, e interfiere con la vía del factor nuclear kappa beta (NF-kB), evitando la eliminación de quistes por macrófagos (Robert-Gangneux and Darde, 2012).

Una vez infiltrado, el humano se considera que permanece infectado de por vida y permanece asintomático, a menos que ocurra inmunosupresión y el parásito se reactive; sin embargo hay investigación que asocia la infección crónica con cambios en el comportamiento, enfermedades mentales y tendencia a accidentes (Flegr et al., 2003, Dubey and Jones, 2008)

En el individuo inmunocompetente, la ruptura ocasional de los quistes estimula la continua respuesta inmune y asegura su control. Sin embargo el inmunocompromiso puede resultar en la reactivación de la infección. Este último concepto nos llevaría intuitivamente a pensar que una madre previamente infectada, si se encuentra inmunocomprometida, tiene más probabilidad de pasar la infección al feto, sin embargo no necesariamente es así; ya que la deficiencia inmune disminuye la fertilidad, siendo más probable que aborte. Se dice que: “aunque existen algunas excepciones publicadas en la literatura científica, la infección congénita sólo puede ocurrir cuando la mujer tiene primoinfección durante el embarazo” (Correa Beltrán and Figueroa Damián, 2014).

La multiplicación parasítica induce necrosis focal y fuerte inflamación, llevando a anomalías en tejido cerebral y ocular. Induce destrucción o remodelado de la sustancia blanca. Un foco necrótico puede bloquear el acueducto de Silvio, resultando en hidrocefalia. Ulteriormente los focos pueden calcificarse y ser detectados mediante ecografía transfontanelar o rayos X.

### **I.1.1.2 Cuadro Clínico**

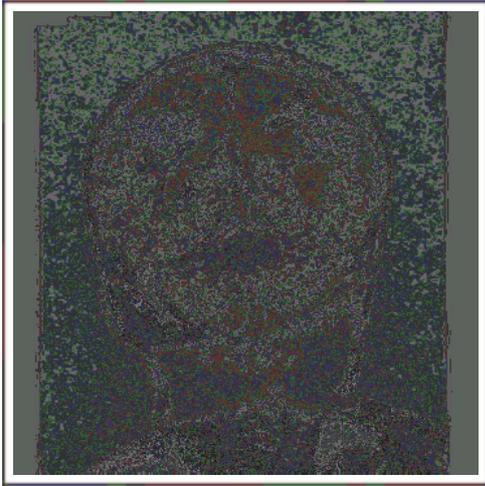
Las manifestaciones en útero dependen del tiempo de adquisición. Infecciones tempranas conducen al aborto; adquiridas después producen los estigmas de la infección crónica en el feto; la mayoría nacen prematuros y mueren dentro de los primeros 2 años (Prayson, 2005).

Las manifestaciones más severas son en el primer trimestre: retraso mental, epilepsia, microcefalia, hidrocefalia, sordera, deficiencia psicomotora, catarata, incremento de la presión intraocular, estrabismo, neuritis óptica, necrosis retinal, uveítis y retinocoroiditis, llevando a la ceguera si afecta la mácula. Durante el segundo trimestre puede encontrarse en la ecografía mesenterio hiperecogénico hepatoesplenomegalia, calcificaciones cerebrales. Las manifestaciones al nacimiento: petequias y eritema inducidas por trombocitopenia, secundarias a afección hepática; anemia, epilepsia, neumonitis, retinocoroiditis (usualmente se manifiestan tardíamente).

En Europa se asoció la presencia de lesiones intracraneales, detectadas al nacimiento, con serias alteraciones neurológicas en 30% de los casos (Cortina-Borja et al., 2010). En un reporte de 2007 de 272 casos en Francia: 87% nacieron asintomáticos y el 13% restante fue reportado con calcificaciones intracraneales, hidrocefalia y retinocoroiditis; 11 casos (4%) resultaron en término de embarazo por lesiones cerebrales y muerte fetal (Villena et al., 2010).

Los estudios de imagen pueden detectar casos con alteraciones estructurales encefálicas, como el ultrasonido, la tomografía y la resonancia magnética. Las

lesiones se intensifican al contraste y están rodeadas de una cantidad variable de edema; las calcificaciones paraventriculares son típicas. En la **Figura 4** (Chuang et al., 2012), se muestran alteraciones por adquisición temprana, donde hubo pérdida difusa del tejido cerebral, con comunicación directa de ventrículos a la superficie cerebral (porencefalia), hipoplasia del cuerpo calloso, encefalomalacia, calcificaciones y hemorragia intracerebral.



**Figura 4** Resonancia magnética de neonato con toxoplasmosis, mostrando pérdida significativa del tejido cerebral bilateral en lóbulos parietales, resultando en comunicación directa entre ventrículos laterales y la superficie cerebral adyacente. Tomado de Chuang et al., 2012

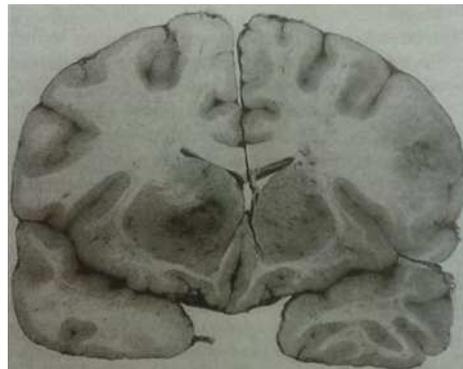
### I.1.1.3 Anatomopatología en sistema nervioso

Las lesiones en cerebro son típicamente necróticas y lesiones hemorrágicas focales. Los hallazgos microscópicos en SNC son necrosis coagulativa con inflamación variable, consistente en células inflamatorias agudas y crónicas. Los microorganismos se localizan en la periferia de la lesión, bradizoitos (**Figura 5**) como colecciones enquistadas basófilas o taquizoitos libres (Prayson, 2005).



**Figura 5** Izquierda: Área de encefalitis por toxoplasma mostrando células inflamatorias y neutrófilos y alrededor un pequeño vaso. Un quiste (flecha) bradizoito. En áreas severamente involucradas el vaso puede estar ocluido. Derecha: El vaso es mostrado rodeado de algunas células inflamatorias. Tomado de Graham y Lantos, 2002.

Los taquizoitos pueden identificarse por microscopia electrónica. La inmunohistoquímica es útil para identificar taquizoitos; los bradizoitos también se tiñen con anticuerpos (Graham and Lantos, 2002, Prayson, 2005).



En ocasiones forman abscesos (**Figura 6**) y deben diferenciarse de otros procesos (Prayson, 2005),.

**Figura 6.** Imagen macroscópica de una sección cerebral con dos abscesos. A la izquierda uno en fase aguda, con lesión hemorrágica; la otra a la derecha en fase de organización. Tomado de Graham y Lantos, 2002.

## I.1.2

---

# Citomegalovirus congénito

Grupo: I (Virus ADN bicatenario), Orden: *Herpesvirales*, Familia: *Herpesviridae*, Subfamilia: *Betaherpesvirinae*, Género: *Cytomegalovirus*, Especie: *Cytomegalovirus humano*

El citomegalovirus, en la infección congénita, pertenece a la familia de herpesvirus humanos HHV-5 y HHV-6,  $\beta$ -herpesviridae, y es capaz de infectar a células mononucleares y linfocitos (describen que el humano es su único reservorio natural). Posee genoma de Ácido Desoxirribonucleico (ADN) de doble cadena, que codifica ADN polimerasa y alrededor de 200 genes; algunos para evadir el sistema inmunitario, previniendo que el antígeno leucocitario humano (HLA) del huésped forme complejos con las glucoproteínas de la envoltura viral en la superficie celular, impidiendo el reconocimiento por linfocitos T. La nucleoproteína está rodeada de una matriz o cápside icosaédrica que puede tener 2 envolturas

lipídicas con 25-35 glucoproteínas inmunógenas (pueden utilizarse en vacunas) (González Saldaña et al., 2006).

Se transmite por contacto persona-persona, directa o indirectamente, mediante secreciones corporales como: saliva, orina, secreciones vaginales o cervicales, semen, leche materna, sangre o trasplantes de otro tejido. La excreción del virus por las glándulas es intermitente, al reactivarse. La infección al primer contacto se denomina “Primoinfección”, cuando se activa tras un periodo de latencia se denomina “Re-activación” y cuando se infecta nuevamente siendo seropositivo “Re-infección”.

### **I.1.2.1 Patogenia**

Infecta las células por endocitosis, se fija en la célula huésped a receptores específicos de superficie, penetra la membrana celular en una vacuola citoplásmica y se libera dentro, penetrando la nucleocápside en el núcleo de la célula, produciendo la distintiva inclusión nuclear vista al microscopio. Sintetizando ADN polimerasa, durante la infección productiva, en cascada se lleva la síntesis progresiva del genoma viral, con genes alfa (tempranos inmediatos), beta (tempranos) y gamma (tardíos) (González Saldaña et al., 2006).

En el SNC, el CMV al entrar a la célula, para facilitar su replicación, incrementa la entrada de calcio; activa el factor nuclear- $\kappa\beta$  que induce a la ciclooxigenasa 2 para producir prostaglandina E. Este mecanismo que cambia el microambiente del sistema nervioso, tiene efectos neurotóxicos en varios niveles. (Noyola et al., 2010)

La prostaglandina E y el aumento del calcio intracelular tienen por si mismos efectos citotóxicos en altas concentraciones; los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) incrementan su actividad excitadora al glutamato en presencia de metabolitos de la ciclooxigenasa, esto y el incremento del calcio lleva a excitotoxicidad y alteraciones sinápticas, que por un lado cambia la expresión del factor neurotrópico cerebro-derivado que incrementa la concentración de salicilato, que es ototóxico, y cambia la señalización al calcio, lo que conlleva degeneración de las células pilosas en la cóclea. Por otro lado afecta a las células de la glía y los astrocitos se deterioran al responder con incremento del calcio

intracelular ante el incremento de la acción del glutamato, potasio y del Adenosin Tri fosfato (ATP), lo que lleva a una alteración de su comunicación con las neuronas, situación fundamental para la neurogénesis y la sinaptogénesis durante el desarrollo.

Asimismo, las proteínas dependientes del factor nuclear- $\kappa\beta$  activan la apoptosis de células auditivas. Y en presencia de lipopolisacáridos bacterianos a nivel cerebral, incrementa la replicación viral especialmente en oído interno, por lo que si hay una infección bacteriana sistémica, puede activar la replicación del CMV y llevar a pérdida auditiva en el recién nacido.

En modelos murinos el CMV reduce los receptores NMDA, disminuyendo su excitotoxicidad, disminuyendo la muerte celular y así perpetuando el virus. Sin embargo estos receptores son fundamentales para la plasticidad neuronal en el desarrollo.

### **I.1.2.2Cuadro clínico**

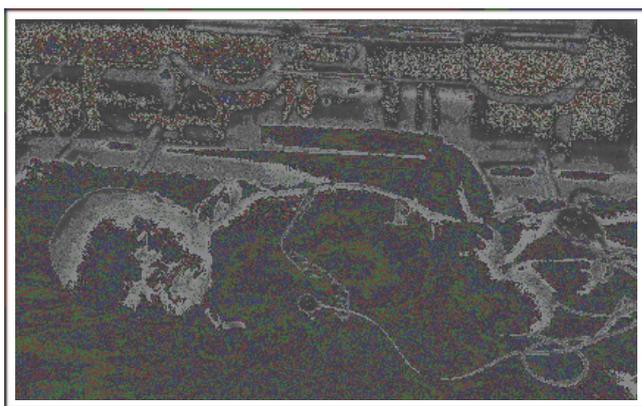
El cuadro clínico en la infección congénita es muy variable, y la probabilidad de que se presenten signos va a depender principalmente de en qué momento adquirió la madre la infección (González Saldaña et al., 2006, Wang et al., 2011):

- Primaria: Primoinfección durante el embarazo aumenta la probabilidad. (33-40%)
- No primaria: Infección previa al embarazo hace más improbable la transmisión (0.5-1%)

Asimismo, sin importar si es primaria o secundaria, la probabilidad de la severidad del cuadro va depender si la presentación de la enfermedad es sintomática o asintomática al nacimiento (González Saldaña et al., 2006, Dreher et al., 2014):

- Sintomática al nacimiento: (cerca de 10%) tiene un mal pronóstico, de estos aproximadamente 90% tienen alguna secuela. Además no todos los cuadros son característicos, la mitad pueden dar datos atípicos, inespecíficos.
- Asintomática al nacimiento: cuenta con la mayor probabilidad de ocurrencia (aproximadamente 90%) y tiene mejor pronóstico.

los síntomas pueden ser detectados al nacimiento en 10-15% de los infectados congénitamente, de los cuales 50-90% desarrollarán secuelas (Lombardi et al., 2010). Los hallazgos clínicos son muy variados, algunos frecuentes se pueden observar en la **Figura 7** (Leung et al., 2003) y en la **Tabla 2**, que muestra el porcentaje de signos clínicos en pacientes en un estudio realizado por Dreher (Dreher et al., 2014), dando seguimiento a estudios previos (Boppana et al., 1999), autores dentro del mismo estudio, donde se tomaron en cuenta a pacientes



nacidos sintomáticos y fueron referidos para su diagnóstico, en comparación con los pacientes detectados mediante estudio de tamizaje asintomáticos al nacimiento, en una misma población.

**Figura 7.** Recién nacido con infección sintomática por CMV, presentando petequias, ictericia y hepatoesplenomegalia como el área marcada que sale de la referencia anatómica. Tomada de Leung et al., 2003.

Es digno de mención que es causa de parto prematuro (25%) y retraso en el crecimiento intrauterino (33%) (Griffiths, 2012) así como alteraciones del tono con espasticidad en 6% (González Saldaña et al., 2006) e hipotonía 19%. (Kylat et al., 2006) En la **Tabla 2** se discierne que las manifestaciones clínicas que pueden aparecer en ambos cuadros, sintomático y asintomático de inicio, se distribuyen de manera bastante similar, y en los sintomáticos se presentan significativamente en mayor proporción.

Los estudios de laboratorio y gabinete nos pueden encausar en la sospecha diagnóstica, pero los posibles resultados son inespecíficos, sin embargo existen ciertos datos que nos hacen dirigirnos a descartar ciertas patologías, como las calcificaciones intracraneales, usualmente vistas por tomografía.

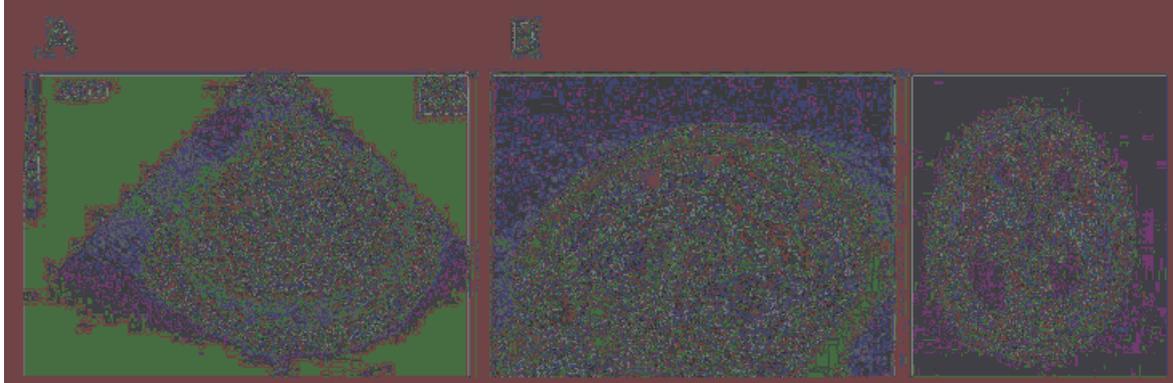
**Tabla 2.** Signos clínicos en CMV congénito

Hallazgo clínico	Tamizaje (asintomáticos), n=78	Referidos (sintomáticos), n=100 = %	Valor de p
Petequias	43 (55%)	74	0.006
Ictericia	31 (40%)	59	0.009
Hepatoesplenomegalia	13 (17%)	57	<0.001
Microcefalia	27 (35 %)	53	0.01
Peso bajo <percentil 10	21 (27%)	48	0.004
Púrpura	2 (3%)	17	0.002
Convulsiones	1 (1%)	7	NS
1 hallazgo	33 (42%)	8	<.001
≥2 hallazgos	45(58%)	91	<.001

identificación por sospecha clínica (Referidos) y por tamizaje virológico. N=178. Modificado de Dreher et al. 2014.

Podríamos dividir los resultados paraclínicos sugestivos en dos, ya que antes de que nazca podemos ir sospechando un nacimiento con alguna afección, así que nos orientan los hallazgos prenatales en la madre y el feto durante el embarazo, y los del recién nacido. Durante la consulta prenatal el ultrasonido nos puede dar datos de Restricción del Crecimiento Intrauterino (RCIU) y microcefalia, que acorde a la revisión de (Lombardi et al., 2010) el factor predictor más específico para un mal pronóstico cognitivo en la infección sintomática es la microcefalia al nacimiento.

Las anomalías en la imagen del encéfalo incluyen: atrofia, hidrocefalia, defectos en la sustancia blanca periventricular, ventriculomegalia, paquigiria, lisencefalia, polimicrogiria calcificaciones intracraneales, asimetría cerebelar, hipoplasia o aplasia del cuerpo caloso (Kylat et al., 2006). Pueden ser observadas con tomografía o mediante resonancia, aunque en ocasiones no detecta las calcificaciones (Noyola et al., 2010). El ultrasonido transfontanelar (**Figura 8 A**) nos permite observar varias características anatómicas que pudiesen estar anormales. (Swanson and Schleiss, 2013).



**Figura 8.** A. ultrasonido de cabeza, infección sintomática congénita, calcificaciones periventriculares con flechas. B. resonancia magnética a la izquierda en corte sagital y a la derecha axial. Imágenes con calcificaciones periventriculares, pérdida de volumen cerebral y ventriculomegalia a expensas de sustancia blanca, y en corteza paquigiria y lisencefalia. Calcificaciones en flechas. Tomado de Swanson & Schleiss, 2013.

En la **Tabla 3** podemos observar paraclínicos en infectados congénitamente, también en comparación entre los detectados por tamizaje y por sospecha clínica; la alteración de las enzimas hepáticas y la disminución de plaquetas es más significativa en sintomáticos (Dreher et al., 2014).

**Tabla 3.** Anormalidades en laboratorio y gabinete en CMV congénito.

Anormalidad de laboratorio o imagen	Positivos/total examinados (%) Tamizaje, n=78	Positivos/total examinados (%) Referidos, n=100	Valor de <i>p</i>
<b>AST elevada (&gt;80 UI/ml)</b>	17/31 (55%)	50/67 (75%)	0.05
<b>Trombocitopenia (&lt;100000/mm<sup>3</sup>)</b>	22/58 (38%)	64/89 (72%)	<0.001
<b>Hiperbilirrubinemia directa (&gt;2mg/dl)</b>	22/48 (46%)	44/75 (59%)	NS
<b>Anormalidades en cabeza por tomografía Computada</b>	15/21 (71%)	39/53 (74%)	NS
<b>Calcificaciones</b>	10/21 (48%)	31/53 (58%)	NS

identificación basada en tamizaje de recién nacidos o por sospecha clínica (Referidos). N=178. Tomado de Dreher et al., 2014

Las secuelas resultantes a esta infección pueden ser variadas, y como se ha visto anteriormente, si la infección congénita se da en 1% de los nacidos vivos, la aparición de secuelas se estimaría en una cifra aproximada al 0.15% de los nacidos vivos. No obstante a esta cifra tan baja es causa líder de afección neurológica congénita, especialmente en su participación en la pérdida auditiva sensorineural, que se estima se da en 10-15% de los infectados de esta manera.

Las alteraciones neurológicas más comunes en el recién nacido son: microcefalia, calcificaciones intracraneales, convulsiones, letargo, hipotonía, coriorretinitis y pérdida auditiva sensorineural (Noyola et al., 2010).

Tomando en cuenta a la muestra de afectados con secuelas (Noyola et al., 2010), las secuelas a largo plazo se presentan con la siguiente probabilidad: Retraso del desarrollo 41-61%; desórdenes motores mayores 36.5-49%; déficit auditivo sensorineural, la secuela más común,  $\approx$ 50% en sintomáticos y 7.4-15.2% en asintomáticos. Responsable del 15-20% de todos los casos de pérdida auditiva bilateral moderada a profunda.

Kylat reporta de un estudio de neonatos sintomáticos que el retraso del desarrollo lo observó en 84%; el déficit motor leve, moderado y severo como 25, 31 y 10% respectivamente; la pérdida auditiva temprana en 38% y la tardía 18% y que sus casos moderados y severos se vieron en 45% (Kylat et al., 2006). Según Misono la pérdida auditiva es progresiva y se estima que la desarrollarán nacidos sintomáticos entre 35-65% y en los asintomáticos de 7-15%, con una edad media de establecimiento a los 44 meses (Misono et al., 2011); encontrándose en los dos primeros lugares causantes de esta afección auditiva (Avettand-Fenoel et al., 2013). Se asocia en su pronóstico a la carga viral que pueda ser encontrada en análisis de orina o sangre periférica (Boppana et al., 2005).

En general sería difícil saber si se tendrían secuelas y de qué tipo, sin embargo hay una relación directa entre la cantidad de síntomas y la probabilidad de presentar secuelas; es decir a mayor cantidad de manifestaciones clínicas y paraclínicas, mayor número y severidad de las secuelas. Entenderlo es más sencillo observando la **Tabla 4**, que presenta los hallazgos comparativos de los detectados asintomáticos por prueba de tamizaje y los referidos por signos clínicos al nacimiento. En sintomáticos hay mayor número de sujetos con más de una secuela y en los asintomáticos hay mayor número de sujetos sin secuelas, en proporciones estadísticamente significativas.

Tabla 4. Secuelas en niños con infección congénita por CMV

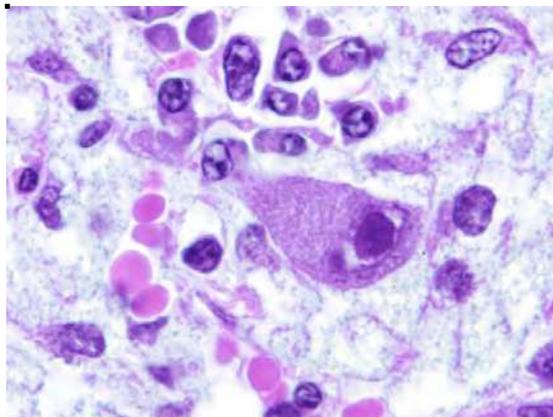
Tipo de Secuela	Positivos/total examinados (%) Tamizaje, n=78	Positivos/total examinados (%) Referidos, n=100	Valor de p
<b>Pérdida Auditiva Sensorineural (SNHL)</b>	28/78 (36%)	52/93 (56%)	0.009
<b>SNHL Progresiva</b>	15/28 (54%)	28/52 (54%)	NS
<b>SNHL Retrasada</b>	10/28 (36%)	13/52 (25%)	NS
<b>SNHL Bilateral</b>	14/28 (50%)	39/52 (75%)	0.02
<b>IQ &lt; 70</b>	10/40 (25%)	28/60 (47%)	0.03
<b>Anormalidades motrices</b>	11/70 (16%)	27/99 (27%)	NS
<b>Coriorretinitis</b>	7/77 (9%)	16/89 (18%)	NS
<b>Convulsiones</b>	9/78 (11%)	23/98 (23%)	0.04
<b>Sin secuelas</b>	36/71 (51%)	24/86 (28%)	0.003
<b>1 secuela</b>	19/71 (27%)	26/86 (30%)	NS
<b>2 o más secuelas</b>	16/71 (21%)	36/86 (42%)	0.01

identificación basada en tamizaje de recién nacidos o por sospecha clínica (Referidos). N=178. Tomado de Dreher et al., 2014

Es evidente que la deficiencia auditiva es la secuela más común, primordialmente en quienes tienen síntomas de inicio, excediendo la mitad de los sujetos; sin embargo un 36% en los asintomáticos no es despreciable en absoluto, aunque este último dato es en general más alto que en otros estudios (Misono et al., 2011, Avettand-Fenoel et al., 2013), el doble por lo menos, habría que tener en cuenta el tipo de población y el método diagnóstico, además de que este estudio tiene muestra control y fue longitudinal. Por otro lado Shan encontró que en los potenciales evocados auditivos de tallo cerebral, el umbral de la onda V era significativamente anormal en infectados asintomáticos comparación con no infectados; inclusive cuando no tenían alteración en emisiones otoacústicas; esto apuntaría a que los asintomáticos no diagnosticados pueden pasar desapercibidos al tamizaje auditivo habitual; sin embargo el mismo reporta que no encontró diferencias en pruebas del desarrollo en comparación con niños normales (Shan et al., 2009).

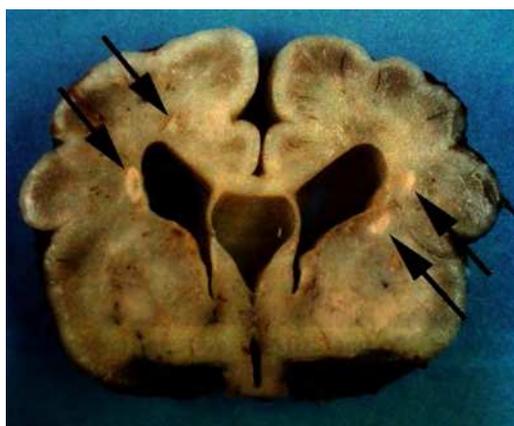
### I.1.2.3 Anatomopatología de sistema nervioso

Las infecciones son por ciertas especies; el virus al ingresar a la célula, la modifica de tal forma que a la citología se observan células grandes “citomegalia” (de ahí su nombre célula, mega-grande), con inclusiones citoplásmicas e intranucleares, semejantes a las de otros herpesvirus como el del herpes simple y la varicela-zoster. También se puede manifestar como encefalitis **Figura 9 y 10**.



**Figura 9.** Virus de inclusión citomegálica. Pueden observarse el aumento de tamaño de la célula, las inclusiones intracitoplásmicas e intranucleares, así como las lesiones en “ojos de lechuza”. Cortesía de la Dra. Cecilia Ridaura, Instituto Nacional de Pediatría

Las inclusiones nucleares son redondas, ovaladas o reniformes; separadas de la membrana nuclear por halo blanco “ojos de lechuza” (**Figura 9**), muestra su ADN a la tinción. Las inclusiones citoplásmicas son ácido peryódico de Schiff positivas (carbohidratos). Estas células se distribuyen escasamente en el tejido afectado, por lo que pueden no observarse. Las inclusiones neuronales pueden ser teñidas con hematoxilina, pudiendo observarse inclusiones intranucleares e intracitoplasmáticas de color azul-morado.



**Figura 10.** La encefalitis congénita por citomegalovirus. Ventriculos moderadamente dilatados. Varios focos de calcificación, visibles en la región paraventricular (flechas). Tomado de Prayson, 2005

## I.1.3

---

# VIH congénito / SIDA

Grupo: VI (Virus ARN monocatenario retrotranscrito), Orden: sin asignar, Familia: *Retroviridae*, Subfamilia: *Orthoretrovirinae*, Género: *Lentivirus*, Especie: Virus de la Inmunodeficiencia Humana Tipo 1 y Tipo 2

### I.1.3.1 Patogenia

VIH mide de 70-130 nm de diámetro, su cápside es icosaédrica tiene glucoproteínas gp41 y gp120 (que pueden ser utilizadas para su identificación en muestras humanas) y contiene enzimas y su genoma (los principales son *env*, *pol* y *gag*) que codifica para sus estructuras; su polimerasa, conocida como transcriptasa reversa, es dependiente del ADN hospedero y fundamental para replicarse; la diferencia de esta clasifica a los subtipos, el más común en México es el VIH-1 subtipo B.

La invasión por VIH no es a cualquier célula, contiene receptores para los linfocitos CD4+ del sistema inmune. Al llegar a la sangre del hospedero, se unen a las células mediante su receptor a gp120 y se fusionan mediante gp41; tras la fusión de membranas, se libera el contenido viral, invadiéndola por acción de proteasas. Cuando se encuentra en el organismo puede mantenerse en forma latente o activa, esta última con destrucción de las células infectadas.

La infección por esta pandemia puede ser transmitida vía vertical; la magnitud y trascendencia de la infección congénita es grande por la alta morbilidad y mortalidad de la infección por VIH. Acorde a ONUSIDA hay 35 millones de personas viviendo con VIH en el mundo, de ellos 3.2 millones son niños menores de 15 años, de estos 240000 fueron infectados durante 2013; las muertes en niños se estimaron para 2013 en 190000.

En México; los informes de CENSIDA, de la Dirección General de Epidemiología, reportan 2456 casos por transmisión perinatal, desde el año 1983 al 2013 (2.1% de los casos), reportando 53 casos durante el año 2013.

### **I.1.3.2 Cuadro Clínico**

El cuadro clínico es variable; son asintomáticos al nacimientos; durante los primeros meses pueden presentar signos tempranos, aquellos reportados han sido desnutrición calórico-protéica y un consecuente retraso del crecimiento ponderal, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, fiebre que no cede, infecciones respiratorias altas recurrentes y diarrea persistente. Signos tardíos son retraso en la maduración de órganos sexuales, infecciones cutáneas; infecciones respiratorias bajas atípicas y otras infecciones graves. (Merchant and Lala, 2012).

El neuroSIDA pediátrico es distinto al del adulto. La lesión al cerebro maduro se manifiesta con demencia y delirium; para el niño se manifiesta en cambios neuroconductuales debidos a la encefalopatía fija o progresiva, descritos en una triada: microcefalia, retraso en la adquisición de hitos del desarrollo y piramidalismo (Van Rie et al., 2007).

Se han descrito manifestaciones neurológicas severas en niños infectados con VIH. 60-90% de los niños con SIDA tienen discapacidad neurológica severa, como pérdida de los hitos del desarrollo, signos piramidales, ataxia, hipertonia y epilepsia (Msellati et al., 1993); aunque las convulsiones son solo frecuentes en los adultos (Merchant and Lala, 2012).

Inclusive, sin presentar SIDA, los niños seropositivos tienen retraso en el desarrollo; un estudio africano lo muestra, principalmente a expensas del área motora, en comparación con niños no infectados nacidos tanto de madres seropositivas como seronegativas (Msellati et al., 1993); sin embargo otro estudio realizado, utilizando las escalas de desarrollo infantil Bayley, en pacientes haitianos mostró un retraso constantemente bajo tanto en la escala mental como la motora, en comparación con el grupo control, tanto con madres seropositivas como seronegativas, con uso o sin uso de drogas parenterales (Gay et al., 1995).

Al contrario, si se tiene una terapia antirretroviral adecuada durante el embarazo y nacen no infectados; se puede tener un desarrollo que no varía significativamente de la normal; siempre que se tenga una buena salud mental materna y no se abuse de drogas o alcohol (Alimenti et al., 2006).

El VIH puede cruzar la barrera hematoencefálica, teniendo el potencial de afectar la cognición y retrasando el desarrollo. Una afección temprana en la cognición afectará en su desarrollo los logros a largo plazo. La exposición a terapia farmacológica, nutrición, cuidados parentales y el estado de salud, influirán en la manifestación de las alteraciones percibidas mediante la clínica, en especial a su propensión para adquirir el SIDA; así como encontrarse en un programa de intervención temprana que ayude a mejorar su condición (Sherr et al., 2014).

Los hallazgos radiológicos son atrofia cortical difusa, dilatación ventricular, calcificaciones en ganglios basales y anomalías de sustancia blanca cerebral (Prayson, 2005, Alimenti et al., 2006, Merchant and Lala, 2012).

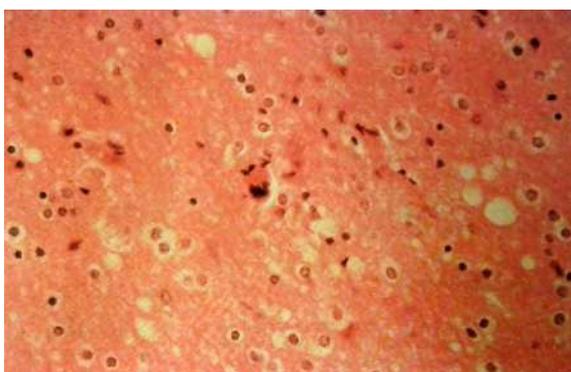
### **I.1.3.3 Anatomopatología en sistema nervioso**

La disfunción neurológica se desarrolla en 60% de los pacientes con SIDA; hasta en 90% de estos se pueden demostrar cambios neuropatológicos en cerebro. Los hallazgos incluyen infecciones oportunistas, pero también hay cambios que se atribuyen directamente al VIH como son: la meningitis ascéptica, encefalitis por VIH y la mielopatía vacuolar (Prayson, 2005).

Macroscópicamente, usualmente se ven normales o pueden exhibir atrofia difusa cortical con hidrocefalia *ex vacuo*; puede observarse decoloración grisácea de la sustancia blanca.

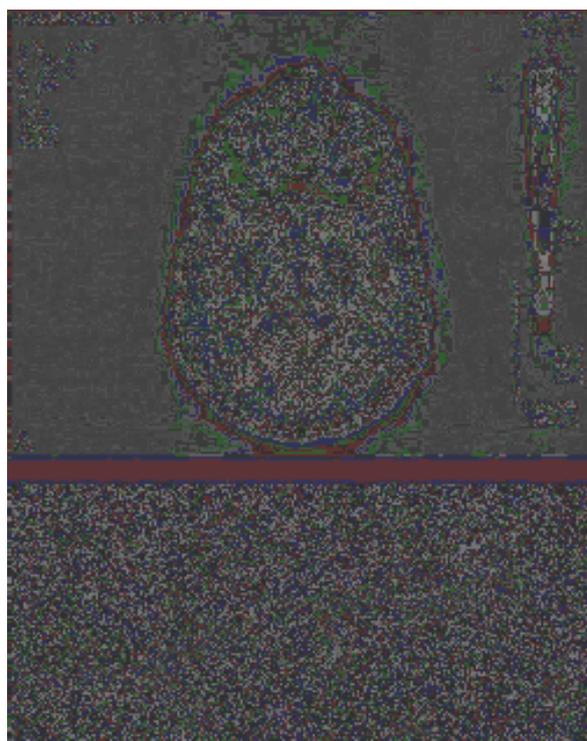
Pueden observarse también células inflamatorias crónicas perivasculares, aunque por el inmunocompromiso, la inflamación es mínima. Células multinucleadas derivadas de macrófagos son diagnósticas (**Figura 11**). En la mayoría de los casos también hay palidez difusa de la sustancia blanca asociada con gliosis.

No hay un hallazgo en patognomónico en pacientes con SIDA; pero entre los microscópicos se halla la encefalitis por VIH-1, que se caracteriza por una acumulación difusa o multifocal de microglia y nódulos microgliales. Los cerebros de los infantes muestran estos hallazgos cuando están afectados por SIDA, además tienen mineralización de los vasos, especialmente en núcleos basales.



**Figura 11.** Encefalitis por VIH. Células multinucleadas gigantes, derivadas de macrófagos, características. Tomado de Prayson, 2005

**Figura 12.** A: Tomografía craneal con microcalcificaciones en núcleo lenticular. B: Calcificaciones micronodulares perivasculares en una sección de ganglios basales. Tomado de Cantó-Nogués et al., 2005



Lesiones características descritas son la desmielinización y las calcificaciones en núcleos basales y sustancia blanca profunda (**Figura 12**); al contrario, los nódulos microgliales y las células gigantes multinucleadas son lesiones del adulto (Cantó-Nogués et al., 2005).

Se pueden encontrar partículas virales dentro de los macrófagos y en el espacio extracelular, mediante inmunohistoquímica contra antígeno p24; en la encefalitis por VIH-1 colorea las células multinucleadas. Es necesario hacer diferencial de infecciones oportunistas, linfomas primarios del SNC, y en el caso de la mielopatía vacuolar, es idéntica a la degeneración subaguda por deficiencia de vitamina B12 (Prayson, 2005).

## **I.2 Consideraciones en la infección crónica prenatal**

### **I.2.1 Diagnóstico confirmatorio**

Todas las infecciones mencionadas requieren de prueba confirmatoria por laboratorio. Existen muchas técnicas para realizar el diagnóstico de infección congénita; a grandes rasgos, por método pueden dividirse en dos: 1) el buscar fragmentos o el agente infeccioso completo, 2) buscar elementos del sistema inmune con afinidad al mismo. Y por el momento de abordaje en dos también: 1) prenatal y 2) posnatal.

El algoritmo diagnóstico es prácticamente el mismo en toxoplasma y en CMV, sólo tienen que ser específicos para dicho microorganismo, o el anticuerpo contra el mismo.

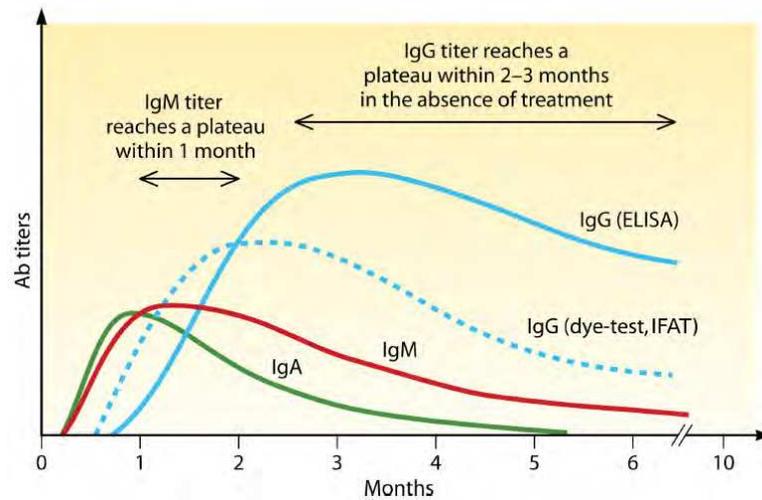
En el caso del VIH, no se busca una primoinfección materna, sino confirmar que el recién nacido no tenga la infección, mediante ELISA y Western blot, en primera instancia, prenatal a la madre; luego confirmatoria posnatal al recién nacido.

#### **I.2.1.1 Diagnóstico prenatal**

Para el diagnóstico prenatal, se busca en la madre aquellos determinantes del sistema inmune que aparecen cuando hay una infección aguda, como lo son la inmunoglobulina A (IgA) e IgM que empiezan a producirse en la primera semana y alcanzan su meseta al mes, así como la IgE. La determinación usualmente se hace mediante ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima (ELISA) o ensayo de aglutinación inmunoabsorbente (ISAGA). Sin embargo estas inmunoglobulinas pueden durar detectables por varios meses, IgM disminuye entre el primero y el sexto mes, pero puede durar hasta un año. IgA puede mantenerse detectable hasta nueve meses (**Figura 13**). Por esto no pueden ser marcadores contundentes de infección aguda.

Ante esta situación se procede a verificar la IgG, que es un marcador de inmunidad tardía, un aumento de 4 veces sus títulos, en intervalo de 15 a 30 días, es confirmatorio de fase aguda. Por otro lado, el ELISA indirecto modificado permite identificar anticuerpos la avidéz de IgG: si la avidéz de este marcador es baja, significa que la infección es reciente; si su avidéz es alta, significa que ha

estado en contacto con el antígeno en ocasiones previas y tiene memoria

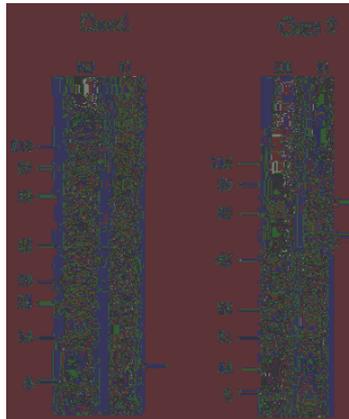


inmunitaria, por tanto es crónica.

**Figura 13.** Cinética de la respuesta de anticuerpos. Los títulos detectables de anticuerpos (Ab titers) varían en relación al tiempo (en meses); La respuesta aguda es por IgA (verde) e IgM (rojo), sin embargo pueden mantenerse por varios meses. La IgG (azul) es marcador de cronicidad y difiere en su cantidad detectable acorde al tipo de estudio, en línea continua por ELISA y en línea punteada con prueba de tinción e inmunofluorescencia. Tomado de Robert-Gangneux & Darde, 2012.

Es ideal cuando es claramente baja o alta, pero a veces hay avidéz intermedia y se requiere una segunda muestra para titulación comparativa. Bajos niveles de IgG pueden ser esclarecidos mediante prueba de tinción Sabin-Feldman o Western blot (WB) (**Figura 14**).

Si se halla el feto entre la semana 14 y 30 de gestación, en una madre con infección aguda, se puede realizar amniocentesis para diagnosticar la infección fetal, mediante bioensayo (inoculación a cultivo celular o ratón) o Reacción en Cadena a la Polimerasa (PCR). Pero en la mayoría de los casos no es posible detectar al parásito o virus, o su DNA en los fluidos, por lo que la serología es lo recomendable.



**Figura 14.** Patrones de Western blot de anticuerpos IgG de *T. gondii*, de madres (m) y neonatos (n) en dos casos detectados. Las flechas indican las bandas específicas reconocidas por el neonato. Los marcadores de masas molecular en kilodaltons se muestran a lado de cada blot. Tomado de Vela-Amieva, M., et al., 2005

Los estudios de gabinete utilizados en la consulta prenatal, como el ultrasonido, permiten ver alteraciones macroscópicas, como dilatación de los ventrículos en hidrocefalia, calcificaciones, alteraciones de la placenta o malformaciones congénitas; si hay sospecha tiene que evaluarse mensualmente.

### **I.2.1.2 Diagnóstico posnatal**

Para el diagnóstico posnatal, en caso de toxoplasma no se buscan los parásitos, porque sólo circulan los taquizoitos en la fase aguda; por lo que se buscan anticuerpos que no cruzaron la placenta y que produce el neonato, IgM o IgA; también se puede comparar el patrón de anticuerpos IgG del recién nacido con los de su madre, así la presencia de bandas reconocidas únicamente por los anticuerpos del hijo se considera sospechosa de infección in utero (**Figura 13**).

Las muestras pueden ser tomadas del cordón umbilical, de sangre periférica o del suero del neonato (si se hará un análisis comparativo IgG, se toma de la madre y del recién nacido en paralelo). Puede tomarse muestra de la placenta, pero encontrar al parásito o su DNA no es diagnóstico de infección congénita, hay que referirse al cuadro clínico y los resultados de las anteriores pruebas.

Alteraciones macroscópicas pueden ser vistas con estudios de imagen, como ultrasonido transfontanelar, radiografía, tomografía o resonancia magnética. La oftalmoscopia permite observar presencia de retinocoroiditis, que es una lesión muy común en la toxoplasmosis y puede servir para el diagnóstico diferencial.

## **I.2.2 Puntos clave en la presentación del problema**

Las madres al adquirir la infección pueden mantenerse asintomáticas, situación por la que la infección al producto pasa desapercibida; o tener síntomas no específicos como fiebre, linfadenitis, malestar general y pérdida de peso. Aunque el síndrome mononucleótico, caracterizado por fiebre, linfadenopatía y esplenomegalia, es compartido por el virus Epstein-Barr en 79% (Mandell et al., 2009), CMV y VIH. Las manifestaciones ocurren comúnmente en inmunocomprometidas; por ejemplo, el hallazgo usual en toxoplasmosis es encefalitis, acompañada de cefalea, desorientación y mareo (Prayson, 2005).

Para el producto de la concepción, la severidad y la frecuencia dependen de la etapa gestacional cuando ocurre, la dosis infectiva, la virulencia de la cepa, así como características y respuesta inmune del hospedero (Robert-Gangneux and Darde, 2012) (Yinon et al., 2010). Y cuando nace, es característico que sea un niño prematuro, de bajo peso y puede tener algunos estigmas, que nos hagan inferir que tuvo una infección durante la gestación. Sin embargo, estas manifestaciones no son específicas de un agente, sino compartidas por un espectro amplio de patógenos, que obliga a hacer una búsqueda para confirmar cuál de todos es (Correa Beltrán and Figueroa Damián, 2014).

La magnitud de este problema de salud radica en que la prevalencia de infección congénita prenatal es mayor en países en vías de desarrollo, por sus características geográficas y por falta de medidas preventivas de políticas públicas adecuadas (Caballero-Ortega et al., 2012, Avelino et al., 2014).

Es trascendente porque es causa de retraso en el neurodesarrollo y secuelas, que pueden disminuir la participación social del individuo (Torgerson and Mastroiacovo, 2013).

El problema es vulnerable porque la patología puede ser detectada rápidamente y con ello intervenir para evitar o limitar el desarrollo de secuelas (Sherr et al., 2014); que puede ser viable si se aplican políticas de salud para su detección mediante el tamizaje y su abordaje con la intervención temprana (Griffiths, 2012).

La infección crónica prenatal en su mayoría es subclínica, y por falta de métodos de tamizaje a la población general en México, hay recién nacidos que no son detectados y se encuentran en riesgo de fallecer por una enfermedad potencialmente previsible; asimismo si sobrevive, también se encuentra en riesgo de presentar malformaciones del sistema nervioso, que consecuentemente retrasan su neurodesarrollo y potencialmente pueden establecer secuelas a largo plazo (Flegr et al., 2003, Dollard et al., 2007, Kaňkov´ and Flegr, 2007), que conlleva a falta en la participación social del individuo, que resulta en un déficit económico y disminución en su calidad de vida (de-la-Torre et al., 2011, Flegr et al., 2014), que puede mejorar siendo intervenidos oportunamente (Peyron et al., 2011).

## II

### II.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe subdiagnóstico de infecciones congénitas porque no existe una búsqueda intencionada, se consideran infrecuentes y no se contempla la magnitud de este problema de salud (Vela-Amieva et al., 2005, Baquero-Artigao, 2010, Griffiths, 2012), el cual es más prevalente en países en vías de desarrollo (Torgerson and Mastroiacovo, 2013). Con excepción del VIH y sífilis, al no contar con estudios de tamizaje accesibles a toda la población, ni políticas de salud que exijan cribado a toda embarazada, existen casos no identificados de infección prenatal con procesos disruptivos en el feto que se mantendrán sin intervención (Vela-Amieva et al., 2005, Avelino et al., 2014).

Otro factor contribuyente es la manifestación inespecífica y subclínica en la madre, que no orienta al diagnóstico (Wang et al., 2011). Asimismo en el recién nacido, aunque existen signos clínicos compartidos en el síndrome de TORCH, dado lo variable de la manifestación clínica (desde ser asintomático hasta tener malformaciones francas) (Robert-Gangneux and Darde, 2012, Dreher et al., 2014) y su poca especificidad, la sospecha diagnóstica puede ser muy tardía e inclusive pasar inadvertida durante toda la vida (Vela-Amieva et al., 2005). Por ello no se conoce con exactitud la frecuencia ni características del daño tisular producidos por los agentes del TORCH.

### II.2 JUSTIFICACIÓN

El análisis de las alteraciones anatomopatológicas que ocurren en estas enfermedades permite establecer el diagnóstico ya sea con la identificación tisular del agente infeccioso o por la presencia de algún dato estructural considerado característico. La revisión de autopsias pediátricas en busca de estos indicadores proporciona información sobre la frecuencia de las formas más severas de estas enfermedades, así como la extensión, localización y patogenia del daño tisular (Ridaura-Sanz et al., 2007).

Infecciones congénitas, crónicas por mantenerse subclínicas, pueden ser causa de disrupción en el desarrollo del sistema nervioso central, como por los agentes *Toxoplasma gondii* (Prandota, 2010, Kankova et al., 2012), Cytomegalovirus (Swanson and Schleiss, 2013, Dreher et al., 2014) y Virus de la Inmunodeficiencia Humana (Sherr et al., 2014); causando lesión en el sustrato biológico para la organización del desarrollo. Las alteraciones del sistema nervioso central y su correlación con la expresión clínica y de imagen forman parte de la caracterización de estas enfermedades, que producen daño neurológico en el recién nacido y originan secuelas si no son detectados y tratados oportunamente (Peyron et al., 2011, Alarcon et al., 2013).

Al momento, los instrumentos de imagen no permiten ver lesiones con el detalle requerido para establecer el diagnóstico en los niños vivos nacidos con una infección congénita (Alarcon et al., 2013); sin embargo, mediante la autopsia se puede buscar con mayor precisión y el encontrar lesiones da testimonio de que existe daño aunque no haya sido detectado por los métodos clínicos (Ferguson et al., 2013). Asimismo, el encontrar alteraciones estructurales en niños con diagnóstico postmortem es una prueba de que pueden existir estas mismas lesiones en los niños que continúan con vida y que no han sido diagnosticados (Mandujano and Sánchez, 2005).

Este estudio podrá dar datos para comprobar que estas infecciones pueden no manifestarse evidentemente en la clínica y pueden presentarse sin ser detectadas.

## **II.3 Pregunta de investigación**

¿Cuáles son las características anatomoclínicas de niños con diagnóstico corroborado de infección crónica prenatal?

## **II.4 OBJETIVOS**

### **Objetivo general**

Describir las alteraciones anatomopatológicas de la infección prenatal por *Toxoplasma gondii*, *Cytomegalovirus* y Virus de la Inmunodeficiencia Humana y su correlación con la expresión clínica y el diagnóstico premortem.

### **Objetivos específicos**

- Determinar la frecuencia relativa de esta patología en estudios postmortem en un hospital de especialidades pediátricas.
- Determinar la magnitud del subdiagnóstico y posibles causas.
- Correlacionar las alteraciones morfológicas estructurales y la exploración clínica, en relación a la etiología.

### **III**

## **METODOLOGÍA**

### **III.1 DISEÑO**

El presente es un estudio: Observacional, Transversal, Descriptivo, Retrospectivo, con fuentes de información primaria.

### **III.2 Ubicación espacio-temporal**

El Instituto Nacional de Pediatría, de México, es una unidad de referencia de tercer nivel de atención, que atiende tanto población urbana como rural de todo el país, en edad pediátrica desde el nacimiento hasta los 18 años cumplidos.

En el departamento de patología del Instituto Nacional de Pediatría se cuenta con un acervo de aproximadamente 7000 protocolos de autopsias completos colectados desde 1971.

Se revisarán los protocolos de autopsia desde el año 1971 al 2012; debido a que más recientemente no ha habido registro de casos nuevos de las enfermedades de interés.

### **III.3 Unidades de observación**

Protocolos de autopsia con diagnóstico de infección congénita por Toxoplasmosis, Citomegalovirus o Virus de la inmunodeficiencia humana; en el Instituto Nacional de Pediatría.

Los protocolos de autopsia constan de:

1. Número de protocolo (código identificado por año y número de autopsia. Ej. A-80-138, autopsia número 138 en 1980).
2. Datos de identificación (expediente, nombre, edad, sexo, ingreso y fecha/hora de defunción).
3. Diagnósticos finales (integración diagnóstica de los datos anatómicos y antecedentes clínicos).
4. Diagnósticos macroscópicos (Diagnóstico preliminar de los hallazgos).
5. Resultados de microbiología y parasitología y estudios especiales.

6. Resumen clínico (Historia clínica y antecedentes de importancia durante el último ingreso; así como diagnósticos clínicos finales).
7. Pesos y medidas (del cuerpo del paciente y de los órganos principales. Peso observado y peso esperado acorde con Coppoletta & Wolbach Am J. Pathol 1933;9:55-7. Para comparar pesos normales por edad o peso por talla)
8. Descripción macroscópica (Examen externo, examen de cavidades; así como examen por aparatos y sistemas: cardiovascular, respiratorio, digestivo y glándulas anexas, urinario, genital, endocrino, linfohematopoyético, musculoesquelético, sistema nervioso central).
9. Descripción microscópica (Por órganos: corazón, arterias, venas, laringe, tráquea, pulmones, faringe, amígdalas, esófago, estómago, duodeno, yeyuno, íleon, apéndice cecal, colon, glándula salival, páncreas, hígado, vesícula biliar y vías, riñones, vejiga, ovario y trompas, útero y vagina, hipófisis, tiroides, paratiroides, suprarrenales, bazo, ganglios linfáticos, timo, médula ósea, hueso, músculo esquelético y diafragma, piel, ombligo, meninges, sistema nervioso central).

### **III.4 Criterios de elegibilidad**

#### **Criterios de inclusión: Toxoplasmosis**

Diagnóstico de infección congénita, documentado por lesiones tisulares características o por serología positiva:

- Presencia de *Toxoplasma gondii* observados mediante microscopia a la tinción H&E o inmunohistoquímica en tejido lesionado:
  - Formas enquistadas basófilas: bradizoitos.
  - Formas infectantes: Taquizoitos
- El diagnóstico pudiera haber sido documentado por serología positiva y alteraciones tisulares compatibles. Por ejemplo uno o más de los distintos métodos paraclínicos:
  - IgM o IgA para *T. gondii* positiva en la madre, en periodo prenatal o en el neonato.

- Aumento de 4 veces los títulos de IgG en segunda muestra tomada con intervalo de 2-4 semanas en periodo prenatal.
- Western blot comparativo de anticuerpos IgG maternos y neonatales con bandas disímiles.
- PCR positivo por amniocentesis o neonatal.
- Bioensayo positivo.

### **Criterios de exclusión: Toxoplasmosis**

Presentar inmunodeficiencia como enfermedad de base o inmunosupresión.

### **Criterios de inclusión: Citomegalovirus**

Diagnóstico documentado por lesiones tisulares características o por serología positiva, sugerentes de infección congénita:

- Diagnóstico documentado por lesiones tisulares características.
  - Tejido con lesión de inclusión citomegálica: inclusiones basófilas intracitoplasmáticas e intranucleares teñidas con hematoxilina.
- El diagnóstico puede haber sido documentado por serología positiva. Por ejemplo uno o más de los distintos métodos paraclínicos:
  - IgM o IgA para Citomegalovirus positiva en la madre en periodo prenatal o en el neonato.
  - Aumento de 4 veces los títulos de IgG en segunda muestra tomada con intervalo de 2-4 semanas en periodo prenatal.
  - PCR positivo en amniocentesis o neonatal.
  - Western blot de anticuerpos IgG comparativo maternos y neonatales con bandas disímiles

### **Criterios de exclusión: Citomegalovirus**

Diagnóstico sugestivo de primoinfección neonatal.

- Inicio de sintomatología posterior al periodo neonatal
- Estancia intrahospitalaria posnatal mayor a 1 mes.
- Inmunodeficiencia congénita o adquirida

### **Criterios de inclusión: Virus de la Inmunodeficiencia humana**

- Diagnóstico de VIH o SIDA perinatal, con mecanismo de transmisión materno.

- Con serología positiva en el paciente y en la madre, mediante alguno:
  - ELISA (ensayo de inmunoabsorción ligado a enzima) positivo a VIH
  - Western blot positivo a VIH

### **Criterios de exclusión: Virus de la Inmunodeficiencia humana**

- Diagnóstico sugestivo de infección posnatal mediante lactancia materna.
- Diagnóstico sugestivo de infección perinatal mediante transfusión sanguínea.

### **III.5 Análisis por enfermedad**

Para el presente reporte se describirán las siguientes secciones en las tres enfermedades:

- Frecuencia y distribución por sexo y edad
- Datos de la madre y antecedentes perinatales: edad materna, número de gesta, síntomas adversos en embarazo, USG obstétrico, tamizaje prenatal o neonatal, edad gestacional al nacimiento.
- Manifestaciones clínicas y datos de laboratorio y gabinete: peso al nacimiento, edad de inicio de sintomatología, signos clínicos característicos (ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia, petequias, infecciones de repetición, etc.)
- Diagnóstico clínico: diagnóstico etiológico hecho en vida y casos no diagnosticados.
- Estudios de autopsia: presencia del agente en tejido o lesiones características.
- Diagnósticos anatomopatológicos: Se presentan las alteraciones acorde a si fueron resultado de la infección crónica prenatal o si debidos a otro proceso morboso. La integración diagnóstica tras el estudio postmortem; toma la infección congénita como enfermedad de base, que desencadenó la serie de acontecimientos y complicaciones. Las “manifestaciones de la enfermedad” son aquellos vestigios por daño directo del agente al organismo hospedero. Las “enfermedades asociadas” y sus complicaciones, son independientes de la enfermedad de base; pero que contribuyeron en el proceso mórbido.
- Neuropatología: describe las lesiones características encontradas en SNC.
- Correlación anatomoclínica: analiza las manifestaciones clínicas respecto al informe postmortem en su interpretación.

## **IV**

# **RESULTADOS**

### **IV.1 Características generales de la población estudiada**

#### **(Anexo 1.1)**

Se revisaron los protocolos de autopsias disponibles de 1971 a 2012, que comprenden un total de 7319 casos de estudio postmortem.

Se encontraron 8 casos con diagnóstico de toxoplasmosis; uno fue excluido por probable adquisición posnatal debido a inmunodeficiencia.

Se hallaron 144 con diagnóstico de enfermedad de inclusión citomegálica; de estos solo fueron elegidos 8 casos, ya que el resto eran mayores a un mes de edad o presentaban inmunodeficiencia; haciendo más probable la infección posnatal.

Los casos de virus de la inmunodeficiencia humana fueron 41; 16 de ellos fueron descartados por no haber sido perinatales; se excluyeron 2 por transmisión transfusional y 1 por lactancia materna, quedando 22 por vía transplacentaria.

## **IV.2**

---

### **Toxoplasmosis congénita**

#### **IV.2.1 Frecuencia y distribución por sexo y edad**

Se encontraron 7 casos de infección congénita por toxoplasma; la frecuencia relativa en 7319 autopsias fue de 0.001.

Hubo cinco casos en mujeres y dos en varones. La edad de defunción tuvo un rango de 30 a 1080 días (1 mes a 3 años), con una media de 205 días y una mediana de 60 días; hay que considerar que en seis de los siete casos no sobrepasaron los 3.5 meses de edad; solo uno sobrevivió hasta los 3 años de edad (caso 6).

### **IV.2.2 Datos de la madre y antecedentes perinatales (Anexo 1.2)**

La edad materna tuvo un rango de 14 a 32 años, con media de 22.5 y mediana de 23. La mayoría fueron multíparas. Los síntomas adversos durante el embarazo fueron: ruptura prematura de membranas (cuatro casos), cervicovaginitis (tres casos), amenaza de aborto (dos casos) y placenta previa con fuga de líquido amniótico (un caso). Dos casos no tuvieron control prenatal (caso 1 y 4).

El ultrasonido obstétrico solo se realizó en dos casos donde se reportó hidrocefalia. En ambos casos se hicieron estudios para infecciones congénitas TORCH, con positividad para *Toxoplasma gondii*. En el caso 6 durante el tercer trimestre reportó calcificaciones intracraneales y colpocefalia, lo que llevó a la sospecha diagnóstica; el caso 7 tuvo sospecha por varias amenazas de aborto. Ambos tuvieron tratamiento tras el nacimiento; pero solo el caso 7 tuvo tratamiento prenatal con pirimetamina desde las 20sdg por cuatro meses.

Seis de los siete casos fueron pretérmino, cuatro de ellos asociados a ruptura prematura de membranas; la menor edad fue de 29.3sdg (caso 5). El caso 4 la placenta era delgada con infartos y calcificaciones. El caso 6 desencadenó el trabajo de parto prematuro debido a caída.

### **IV.2.3 Manifestaciones clínicas y datos de laboratorio y gabinete (Anexo 1.3)**

El peso al nacimiento fue reportado bajo o muy bajo en seis casos (el caso 7, el nacimiento de término no posee ese dato); con rango de 1200g (caso 5) a 2300g (caso 2).

Hubo síntomas y signos tempranos en todos los casos; evidentes desde el nacimiento en cuatro casos, al segundo día de vida en dos casos y al décimo día en uno (caso 2). Los signos de manifestación más temprana fueron: ictericia (tres casos), hepatomegalia (dos) y en un caso síndrome de irritación meníngea (caso 3); alteración del perímetro cefálico (cinco casos), uno por microcefalia.

Entre los signos característicos de la toxoplasmosis y que forman parte de los descritos para el síndrome de TORCH, se presentaron: ictericia (cinco), hepatomegalia (cuatro), convulsiones (tres), esplenomegalia (dos) y petequias

(dos). Solamente en dos casos se realizó una exploración oftálmica intencionada; las lesiones fueron retinocoroiditis, microoftalmia y catarata.

Se realizaron estudios de imagen de la cavidad craneana en seis casos y en todos ellos reportaron alteración: hidrocefalia vera (tres casos), hidranencefalia reportada como hidrocefalia masiva (caso 4) e hidrocefalia ex vacuo (caso 7). Hemorragia e higroma (caso 3) y hemorragia como causante de la hidrocefalia (caso 5). En dos calcificaciones intracraneales (caso 1 y 6). Se reportaron alteraciones hematológicas (cuatro casos) y hepáticas (tres).

Los siete casos presentaron algún signo neurológico y en todos los que realizaron valoración de edad neurológica, esta fue siempre menor a la cronológica. Los signos neurológicos fueron en automatismos (como succión débil, reflujo y llanto débil), alteraciones del tono, temblores, hiporreactividad, hiporreflexia y ausencia de reflejos primitivos. Un caso presentó signos francos de daño, con datos sugerentes a irritación meníngea y crisis convulsivas.

#### **IV.2.4 Diagnóstico clínico (Anexo 1.3)**

Cinco casos tuvieron en vida diagnóstico clínico de toxoplasmosis, confirmado por serología. Dos de ellos (caso 6 y 7) se detectaron durante el embarazo en el primer y tercer trimestre; debido a identificación de alteraciones estructurales intracraneales mediante ultrasonido. Dos casos (2 y 4) manifestaron muchos datos del síndrome: Hepatomegalia, ictericia, macrocefalia e incluida la retinocoroiditis; haciendo muy sospechosa la infección congénita. El caso 3 fue sospechado debido a que se agregó coluria y acolia a los demás signos (prematurez, ictericia, alteraciones encefálicas con crisis convulsivas).

Los dos casos que no se diagnosticaron en vida fueron diagnosticados postmortem (caso 1 y 5); tanto por identificación del agente en tejido del SNC, como por serología (inmunofluorescencia y hemaglutinación). Estos dos casos difieren fundamentalmente de los demás en lo siguiente: el 1 de 1980 no contó con estudio de neuroimagen y aunque presentaba hepato-esplenomegalia, trombocitopenia e ictericia, son signos muy inespecíficos que cualquier hepatopatía podría haber manifestado; especialmente si se consideraba como

nacido potencialmente infectado, al haber sido atendido el parto por empírica en medio séptico. El caso 5 de 1990 sí tenía estudio de imagen, que era hidrocefalia secundaria a hemorragia de la matriz germinativa subependimaria; pero esto es debido a la prematurez (29sdg), que aunque haya sido propiciada por la toxoplasmosis, el nacimiento prematuro puede ser debido a muchas causas; asimismo los signos neurológicos potencialmente explicables por las complicaciones y enmascarados por el abordaje tampoco orientaron al diagnóstico etiológico.

## **IV.2.5 Estudios de Autopsia**

El diagnóstico etiológico se estableció con la presencia del parásito en 4 casos y por serología en el niño y en la madre en los 3 restantes. Los parásitos se encontraron en el SNC (4 casos), suprarrenales (2 casos), corazón (2 casos), músculo esquelético (1 caso), páncreas (1 caso), hígado (1 caso). El caso 1 tuvo infección generalizada y parásitos en múltiples órganos.

### **IV.2.5.1 Diagnósticos anatomopatológicos (Anexo 1.4)**

La patología predominante se encontró en el SNC, con lesiones en todos los casos, y otras alteraciones viscerales fueron hepatitis (4 casos), miocarditis (4 casos) y miositis (2 casos).

Además de la patología directamente relacionada con la infección por *Toxoplasma*, condicionante de la muerte; cuatro casos presentaron patología infecciosa asociada que contribuyó en forma importante en el desenlace fatal. Solamente en un caso (caso 3) la lesión neurológica no se relacionó con la infección por *Toxoplasma*; sino por encefalopatía hipóxica secundaria al problema pulmonar.

Resalta el hecho que para los dos últimos casos, no hayan tenido enfermedad sistémica; solo afección en el SNC; tienen en común el haber recibido tratamiento específico para toxoplasmosis; debido a esto no presentaron hepatitis, miositis o miocarditis. Asimismo resalta que el caso 7, que nació a término y tuvo tratamiento profiláctico prenatal y postnatal, sobrevivió hasta el mes de edad; a diferencia, el caso 6 que nació pretérmino y aunque no recibió tratamiento

prenatal, al tener diagnóstico temprano, sí tuvo medicación postnatal y sobrevivió hasta los 3 años. El tratamiento sólo, no es determinante para la sobrevida del paciente; sino un factor que influye en que se limiten las manifestaciones de la enfermedad; la detección prenatal se realizó cuando ya existían malformaciones severas en el feto, no cuando recién se infectó la madre; por tanto, el tratamiento disminuyó el impacto, aunque no lo suficiente para que sobreviviera más.

#### **IV.2.5.2 Neuropatología (Anexo 1.5)**

Las lesiones más frecuentes en SNC fueron, con cinco casos, la meningoencefalitis, las calcificaciones, los infartos y la atrofia cortical.

La meningoencefalitis se presentó con lesiones necrótico-inflamatorias, tres en tallo (uno en puente y otro en bulbo), dos en cerebelo y corteza; en un caso en hipófisis y nervio óptico.

Los infartos se ubicaron predominantemente en la zona subependimaria y de núcleos basales; uno en corteza y lóbulos occipital y parietales.

De los cinco casos con calcificaciones, cuatro de estas fueron en núcleos basales, dos en corteza, dos en tallo (una en puente y otra en bulbo), dos en hipófisis y una en médula.

Siguiendo en frecuencia los nódulos microgliales en tres casos; núcleos basales, en epéndimo, nervio óptico y bulbo. El edema se presentó en tres casos también. Las células gigantes multinucleadas se observaron en dos casos; en núcleos basales, puente y bulbo.

Hubo dos casos con hemorragia; en plexos coroideos y en leptomeninges. Hubo un caso con malformación, Hidranencefalia por disrupción (caracterizada por displasia focal del cerebelo, vasos del polígono de Willis delgados con predominio de la arteria cerebral media derecha y agenesia de la arteria comunicante anterior).

#### **IV.2.6 Correlación anatomoclínica (Anexo 1.6)**

Al revisar los casos con alteraciones en SNC; se observó que la mayoría presentaba varios signos neurológicos; sin embargo, la falta de exploraciones neurológicas dirigidas dificulta la relación entre la extensión del daño y los

hallazgos clínicos reportados. La mayoría de los signos fueron inespecíficos y no orientaban al diagnóstico de infección prenatal; con la excepción de convulsiones. La inmadurez neurológica, las alteraciones disautonómicas, reflejas o del tono, podrían atribuirse a la misma prematuridad, que fue presentada en casi todos los casos. Aunque se necesitaba sedar e intubar en varios casos; pudieron haberse realizado valoraciones neurológicas acordes al estado de sedación. Asimismo en algunos casos se reportaron muy pocos signos; por ejemplo el caso 2 solo reportó emesis; aunque tuvo alteraciones de imagen evidentes. Los estudios de imagen pudieran no ser lo suficientemente sensibles; el caso 4 no presentó calcificaciones evidentes en imagen debido a que eran microcalcificaciones visibles en histología.

## **IV.3**

---

### **Citomegalovirus congénito**

#### **IV.3.1 Frecuencia y distribución por sexo y edad**

Se encontraron 8 casos de infección congénita por citomegalovirus; la frecuencia relativa en 7319 autopsias fue de 0.001.

Hubo dos casos femeninos y seis masculinos. La edad de defunción tuvo un rango de 36 a 270 días (1 mes 6 días a 9 meses), con una media de 102 y una mediana de 60 días. Los casos 1 al 5 no sobrevivieron los 3.5 meses de edad; el extremo superior fue el caso 7.

#### **IV.3.2 Datos de la madre y antecedentes perinatales (Anexo 2.1)**

La edad materna tuvo rango de 18 a 34 años, con media de 21.3 y mediana de 19. El caso 1 y 3 fueron multíparas, este último con antecedente de aborto; el resto fueron primigestas. El caso 6 nació por cesárea y el resto por parto (el caso 4 distócico).

Los síntomas adversos fueron cervicovaginitis en cuatro casos, infección urinaria en dos; circular de cordón en uno y desprendimiento de placenta en otro. La falta de control prenatal regular fue en tres casos; en el caso 1 la madre se negó al

control prenatal y al uso de medicamentos o vacunas; presentó infección urinaria y vaginal; atendió su parto con empírica, sin complicaciones aparentes al nacimiento.

Hubo reporte de 3 casos pretérmino: caso 5 masculino de 33.2sdg por trabajo de parto desencadenado debido a caída; caso 7 femenino de 36sdg por RPM y caso 8 femenino de 32sdg por desprendimiento de placenta.

### **IV.3.3 Manifestaciones clínicas y datos de laboratorio y gabinete (Anexo 2.2)**

El peso al nacimiento tuvo un rango de 1260g a 3900g; con media de 2293g y mediana de 2025g. El peso bajo al nacer se reportó en cuatro casos; los más bajos fueron los reportados prematuros, el extremo inferior con muy bajo peso al nacer fue el caso 5.

Los síntomas de inicio comenzaron su expresión en un rango desde el nacimiento hasta el mes de edad; en seis casos antes de la primera semana de vida. Cinco casos con problemas de alimentación; tres por rechazo a la vía oral y dos por alteraciones en la succión-deglución. Dos por dificultad respiratoria. De los signos dentro del síndrome de TORCH; cuatro casos con ictericia, dos casos con petequias, dos con hepatoesplenomegalia, un caso con convulsión y otro con hidrocefalia.

Los signos clínicos característicos durante la hospitalización se reportaron como ictericia en seis casos, hepatomegalia en seis, esplenomegalia en tres, petequias en tres, coluria en dos y coriorretinitis en un caso (Considérese que la exploración dirigida por oftalmología no es rutinaria).

El caso 1 tuvo datos de dismorfias como puente nasal ancho y deprimido, pabellones auriculares con implantación ligeramente posterior, ligera retrognatia, cuello corto y soplo holosistólico. El caso 8 presentó piernas hipotróficas y hernia umbilical.

Se realizaron estudios de imagen craneana en cinco casos; cuatro reportaron alteraciones. Hidrocefalia en dos casos, edema en dos casos, hemorragia en un caso y kernícterus en otro; el caso 7 tuvo calcificaciones intracraneales y quiste

porencefálico; en este mismo caso potenciales evocados auditivos sin respuesta. Otros reportes de gabinete fueron alteración cortico-subcortical en un caso y persistencia del conducto arterioso en otro. En laboratorio seis casos con hiperbilirrubinemia, cinco casos con trombocitopenia, cinco con anemia, cuatro casos con linfopenia y dos con pruebas de función hepática anormal. El caso 6 tuvo historia clínica de paro previo al ingreso hospitalario; encontrando hiperamonemia, edema cerebral severo y muerte cerebral por EEG; estos reportes no se consideraron previamente en este párrafo.

No se realizó exploración neurológica dirigida en la mayoría; sin embargo, en seis casos hay reporte de signos neurológicos, ya fuese por exploración o interrogatorio. Alteraciones en automatismos como la succión débil, hiporreflexia e hiperreflexia, ausencia de reflejos primitivos, hiporreactividad y sostén cefálico parcial. El caso 6 por interrogatorio reportó que desde el primer mes de edad tenía trastornos de la succión-deglución con dificultad para respirar durante la alimentación y presencia de reflujo; refirieron que el sostén cefálico fue a los 4 meses y hasta los 3 meses fijó la mirada y presentó sonrisa social. Se encontraron 3 casos con convulsiones. El caso 5 tras dos meses en cuidados intensivos se reportó sin reflejos oculocefálicos, fotomotores ni miotáticos; además de espasticidad.

#### **IV.3.4 Diagnóstico clínico (Anexo 2.2)**

Tres casos tuvieron en vida diagnóstico clínico de citomegalovirus congénito, confirmado por serología; el resto de los casos fueron diagnosticados postmortem, cuatro identificando el agente en tejido del SNC, otros dos en distintos órganos y uno por serología con IgG positivo por ELISA. Los tres casos diagnosticados en vida, presentaron un cuadro clínico muy sugerente de síndrome de TORCH; con ictericia, hepatoesplenomegalia, prematuridad e inclusive convulsión o coriorretinitis.

Los casos que no fueron diagnosticados con infección congénita fueron cinco casos por lo inespecífico del cuadro clínico o porque hubo enfermedades asociadas de urgencia que distrajeron del diagnóstico etiológico. El caso 2 y 3 tenían ictericia y hepatomegalia; datos que son inespecíficos y sugerentes de

hepatopatía; la manifestación que pudo haber apoyado el diagnóstico fue la encefalitis presentada en ambos casos. En el caso 4 el abordaje fue dirigido a las manifestaciones de urgencia; los datos más sugerentes fueron la microcefalia y el kernicterus. El caso 5 que nació muy prematuro, teniendo asfixia perinatal y encefalopatía hipóxico-isquémica; los síntomas evidentes eran secundarios a esta condición; el abordaje fue dirigido en principio a la dificultad respiratoria, la hemorragia intracraneana y la sepsis. El caso 6 evidentemente no fue diagnosticado, porque llegó al hospital en paro.

### **IV.3.5 Estudios de autopsia**

El diagnóstico etiológico se estableció en 7 casos por la identificación del efecto citopático característico, que consiste en inclusión intranuclear basófila rodeada de un halo con citomegalia e inclusiones basófilas pequeñas en el citoplasma. En el otro caso el diagnóstico se basó en alteraciones histológicas sugestivas de esta infección y la detección serológica de una carga viral de cerca de 30,000 copias.

Los virus, desde el punto de vista morfológico, no se encontraron en un caso; el resto de los casos tuvo afección orgánica sistémica y se encontraron en pulmón (6 casos), SNC (5 casos), tubo digestivo (5 casos), adrenales (5 casos), riñón (4 casos), tubo respiratorio alto (3 casos), hígado (2 casos), páncreas (2 casos), hipófisis (2 casos), tejido linfoide (2 casos), tiroides (2 casos), testículo (1 caso), médula ósea (1 caso).

#### **IV.3.5.1 Diagnósticos anatomopatológicos (Anexo 2.3)**

Casi todos los casos de infección por CMV fallecieron a consecuencia de complicaciones del manejo intrahospitalario, como son la infección de catéteres con trombosis y tromboembolias; así como por complicaciones derivadas de la intubación. Hubo dos casos de síndrome hemofagocítico, que es ocasionado por una actividad desmedida de la respuesta macrofágica y que ocasiona una tormenta sistémica por citocinas. También destacan dos casos con una infección viral mixta de CMV y adenovirus.

#### **IV.3.5.2 Neuropatología (Anexo 2.4)**

Las lesiones más frecuentes fueron la atrofia cerebral y la meningoencefalitis. Se reportaron 7 casos de atrofia y seis de edema e infiltrado linfocitario. La menos frecuente fueron los infartos, dados solo en dos casos.

Otras lesiones comunes fueron la hemorragia, calcificaciones intracraneales, nódulos microgliales y malformaciones; la primera en cinco casos y el resto cuatro. Los sitios de hemorragia fueron diversos; sólo dos casos periventriculares, el resto en médula, corteza y duramadre. Las calcificaciones estuvieron predominantemente en el área periventricular y en dos casos en corteza. Los nódulos microgliales estuvieron en diversas zonas, en un caso incluso en todos los cortes; sin embargo se observaron más periventriculares y en tallo.

Las malformaciones fueron dos casos de polimicrogiria, uno de microgiria y uno con leucoencefalopatía atelencefálica.

#### **IV.3.6 Correlación anatomoclínica (Anexo 2.5)**

El análisis de las manifestaciones clínicas con respecto a los hallazgos de autopsia, no tiene una relación estrictamente directa; ya que está supeditado a la exploración clínica dirigida. Cuando las manifestaciones más evidentes fueron inespecíficas, no se realizaron exploraciones dirigidas neurológicas ni oftalmológicas.

De los siete casos, seis tuvieron encefalitis y de estos, tres tuvieron convulsiones. El caso 4, es el que tuvo las alteraciones estructurales más importantes, (leucoencefalopatía atelencefálica); asimismo tuvo el mayor número de signos neurológicos de gravedad, incluyendo hallazgos importantes de imagen; falleció poco antes de los dos meses de edad. El caso 5 es uno especialmente difícil de interpretar debido a que llegó en paro cardíaco al hospital; sin embargo, se encontraron lesiones independientes de la hipoxia resultante del paro; como encefalitis, infartos cerebrales y atrofia; asimismo tuvo signos neurológicos en sus antecedentes, como alteración del tono y alteración refleja.

## IV.4

---

### VIH/SIDA

#### IV.4.1 Frecuencia y distribución por sexo y edad

Se encontraron 22 casos de infección congénita por VIH; la frecuencia relativa en 7319 autopsias fue de 0.003.

Hubo 14 casos en mujeres (0.64) y 8 en varones (0.36). La edad de defunción tuvo un rango de 4 a 126 meses (Dato extremo 10 años 6 meses), con una media de 24.5 meses y una mediana de 12 meses; hay que considerar que en 13 de los 22 casos (0.6) no sobrepasaron los 12 meses de edad; y sólo seis casos (0.3) sobrevivieron 3 años o más.

#### IV.4.2 Datos de la madre y antecedentes perinatales

La edad materna tuvo un rango de 17 a 38 años, con media de 26.3 y mediana de 25 (faltaron seis datos). Cinco primigestas y doce multíparas, de estas cuatro gran múltipara (más de 4 embarazos); faltando cinco datos. Los síntomas adversos durante el embarazo fueron: amenaza de aborto en tres y amenaza de parto prematuro en uno. Nacieron por parto 14 y por cesárea 2, estas últimas contaban con antecedentes ginecológicos quirúrgicos (faltaron 6 datos).

Reporte de interrogatorio dirigido sobre factores de riesgo para adquisición de VIH: 3 recibieron transfusiones, tres tenían previas infecciones de transmisión sexual; siete tenían parejas con riesgo (uno por estar preso, dos por toxicomanías, uno por alcoholismo, uno por residir en otro país y dos con antecedente de infección gastrointestinal sugerente de inmunodeficiencia previo a sus defunciones).

La edad gestacional estuvo especificada en seis casos: dos pretérmino, uno de 35sdg y otro de 36sdg; uno de 37sdg y tres de 38sdg. La falta de datos no permite un análisis más a fondo.

### **IV.4.3 Manifestaciones clínicas y datos de laboratorio y gabinete (Anexo 3.1)**

El peso al nacimiento fue reportado en 9 casos (0.4); 2500g en tres casos y 3500g en uno, con rango de 2490g a 3500g y media de 2927g.

Los síntomas y signos de inicio se presentaron con un rango amplio, desde siete días a dos años (en 2 casos faltó la edad de síntomas iniciales); con mediana de 3.5 meses, la mitad de los casos entre 1.3 y 7.8 meses de edad. Las manifestaciones sintomáticas tempranas más frecuentes fueron por infecciones respiratorias de repetición en 13 casos (0.59), infecciones crónicas de tracto digestivo en 9 casos (0.41) y la fiebre persistente en 5 casos (0.22).

Los síntomas tardíos, con los que se desencadenó el padecimiento final, también variaron ampliamente, con rango de tres meses a diez años; con mediana de 9.5 meses, contando la mitad de los casos entre 4 y 26.5 meses. Algunas las afecciones características reportadas al ingreso hospitalario fueron: Infección de tracto respiratorio bajo en 21 casos (0.95); de estas, 16 neumonías atípicas, 1 viral y 4 bacterianas. Desnutrición en 17 casos (0.8); 2 de primer grado, 3 de segundo y 12 de tercer grado. Gastroenteritis en 13 casos (0.6). Moniliasis en 12 casos (0.55). Adenomegalias en 6 casos (0.3).

Los signos característicos en el síndrome de TORCH son infrecuentes y no hay reporte de su presencia al nacimiento: ninguno presentó ictericia o convulsiones, Petequias en cuatro (0.2), hepatomegalia en once (0.5) y con concomitante esplenomegalia en cinco (0.2).

Se realizaron estudios de imagen de la cavidad craneana solo en dos casos: uno reportó calcificaciones y atrofia córtico-subcortical (caso 18); otro reportó infartos múltiples en parches, gran infarto en territorio de la arteria cerebral media y hernia del cíngulo y uncus (caso 20).

Los estudios de laboratorio no fueron registrados para todos los casos: linfopenia en 16 de 16 reportes, leucopenia en 11 de 15 reportes (0.7), anemia en 10 de 10 reportes, trombocitopenia en 13 de 20 reportes (0.65) y ningún caso con hiperbilirrubinemia.

No se realizaron exploraciones neurológicas dirigidas, solo siete casos reportaron signos neurológicos: tres casos refirieron retraso psicomotor; dos hipotono, moderado y severo; dos hiporreflexia y dos hiperreflexia; piramidalismo en un caso; delirium en dos casos y deterioro neurológico progresivo en uno de estos. Ningún caso presentó convulsiones durante su hospitalización y ninguno tuvo diagnosticado epilepsia; pero dos tuvieron antecedente de crisis convulsivas.

#### **IV.4.4 Diagnóstico clínico (Anexo 3.1)**

Solo un caso no tuvo diagnóstico en vida (caso 15); la serología se confirmó postmortem en el niño y la madre. Solamente un caso fue diagnosticado al nacimiento, debido a que la madre era conocida VIH+. El resto de los casos fueron detectados tras presentar datos francos de inmunodeficiencia durante la hospitalización; estos diagnósticos fueron identificados en un rango muy amplio desde el nacimiento hasta los 6 años. El valor máximo fue un valor extremo, en el resto de los casos se diagnosticó antes de los 38 meses de edad; la mediana fue de 9 meses, con la mitad de los casos entre 4.5 y 20.5 meses. El método diagnóstico fue ELISA para todos, Western blot reportado en 10 casos y PCR en cuatro.

#### **IV.4.5 Estudios de Autopsia**

El virus del VIH no es observable en la autopsia, por lo que no tiene lesión patognomónica; sin embargo hay datos característicos en la enfermedad. Respecto a la somatometría postmortem: en todos los casos estuvo comprometido el crecimiento, ya fuese por talla o peso. La circunferencia de cráneo fue normal en tres casos (casos 3, 5 y 20) y debajo de la percentila 3 en 18 casos (0.85). La talla para la edad fue normal en cuatro casos (casos 2, 3, 11, 20); debajo de la normal en dos casos y debajo de la percentila 3 (<2DS) en 16 casos (0.7). El peso para la talla fue normal en cuatro casos (casos 3, 7, 15 y 20). Aunque faltaron 9 registros del peso exacto; todos los pacientes tuvieron algún reporte de desnutrición clínica o postmortem; reportando en 18 casos (0.8) desnutrición. Todos los registros de peso para la edad postmortem fueron debajo de la percentila 1.

#### **IV.4.5.1 Diagnósticos anatomopatológicos (Anexo 3.2)**

La mayoría de los casos fallecieron a consecuencia de las complicaciones infecciosas ocasionadas por el defecto inmunológico que se expresó anatómicamente por la depleción del tejido linfoide, destruido directamente por la acción del virus. La mayoría de estas infecciones son ocasionadas por gérmenes oportunistas.

Las infecciones oportunistas en orden de frecuencia fueron *Candida* en 10 casos (el caso 11 fue reportado solo en clínica), Citomegalovirus en nueve casos, *Pneumocystis jiroveci* en siete casos (el caso 8 reportado como antecedente), seguido de *Pseudomonas* en seis casos (en caso 5 como antecedente), Histoplasma en cuatro casos, *Aspergillus* en dos casos (aspergilosis se diagnosticó durante la estancia intrahospitalaria) y un caso de micobacteriosis (**Anexos 3.3 y 3.4**). Es importante señalar que en dos casos la lesión encefálica fue por estos agentes (encefalitis por histoplasma y encefalitis por CMV).

#### **IV.4.5.2 Neuropatología (Anexo 3.5)**

La alteración más frecuente fue la atrofia, en 17 casos (0.8); seguida de inflamación en 10 casos (0.5), localizada, además de meninges, perivascular en mayormente en corteza, médula y tallo (predominio en su porción cefálica); luego uncus y cerebelo; y en algún caso en sustancia blanca subcortical, núcleos basales, nervio óptico e hipófisis.

El edema se observó en 9 casos (0.4); perceptible macroscópicamente en cinco casos y registrado microscópicamente de forma localizada en tres casos en corteza y núcleos basales, dos en uncus y tallo, en un caso en meninges, hipocampo y cerebelo.

Los nódulos microgliales fueron detectados en 7 casos (0.32); localizados en corteza en cuatro casos, núcleos basales en tres y porción cefálica del tallo (tres en pedúnculos cerebrales y uno en puente); en un caso en uncus, sustancia blanca subcortical, cerebelo, médula y nervios periféricos.

La desmielinización se encontró en 3 casos (0.1); localizada en núcleos basales en dos casos, y en una ocasión en corteza, porción cefálica del tallo, pedúnculos cerebrales y puente.

Los infartos se hallaron en 2 casos (0.11), localizados en núcleos basales, puente y pedúnculos. Hubo 2 casos (0.09) con alteraciones en formación cortical; uno con microgiria y otro con polimicrogiria y paquigiria.

Las calcificaciones se encontraron en un caso (caso 19; distinto del encontrado en estudio de imagen del caso 18). También en un caso hemorragia, en corteza parieto-occipital.

#### **IV.4.6 Correlación anatomoclínica (Anexo 3.6)**

Las lesiones descritas previamente fueron encontradas en el sistema nervioso de todos los casos revisados; sin embargo, algunas de estas lesiones no son necesariamente atribuibles al daño directo del virus del VIH. Para esto se hizo un segundo análisis, el cual tomó en cuenta aquellos casos que tuvieron en su diagnóstico integrado esta afección directa sobre el SNC; se encontraron en 13 de 22 casos.

Se pudo observar que sólo en 7 de los 13 casos, con reporte de lesión en sistema nervioso atribuible a VIH, hubo reporte de signos neurológicos o alteración del desarrollo. Esta información es muy útil porque en más de la mitad del total de casos se evidenció lesión en encéfalo y sólo hay reporte de algún signo neurológico en la mitad de estos casos. La exploración neurológica no es sistemática; por autopsia se evidenció en 4 casos encefalitis, uno con atrofia cerebral y otro con plasmocitosis en SNC, de los cuales no se hizo reporte de alteraciones neurológicas o del desarrollo. Hay que considerar que a los pacientes inmunodeprimidos y complicados, se da prioridad a otros abordajes de urgencia; sin embargo, no por tener esta condición se deben atribuir todas sus manifestaciones clínicas al inmunocompromiso, la desnutrición crónica o el síndrome de desgaste.

## V

# DISCUSIÓN

La población estudiada en este trabajo representa a las formas más graves de las infecciones crónicas prenatales, ya que es un estudio de casos de autopsia, que fallecieron a consecuencia de dicha enfermedad. Sin embargo, permite establecer la correlación anatomoclínica y en particular describir las alteraciones tisulares que son características tanto del sistema nervioso como del resto de los órganos. Existen pocos informes en la literatura de series de casos de autopsia, usualmente son estudios de 1 a 4 casos; por lo que la comparación con otras series no fue posible en gran medida. La única serie que aborda clínica y autopsia se encontró para CMV (Perlman and Argyle, 1992).

La frecuencia relativa de las infecciones aquí seleccionadas depende tanto de la naturaleza de la infección, como del sesgo del interés de los médicos por solicitar el estudio postmortem. Esto explica la elevada frecuencia de casos de infección por VIH. En el caso de toxoplasmosis y citomegalovirus que son infecciones altamente prevalentes, la forma congénita es poco frecuente; debido a que la transmisión transplacentaria sucede prácticamente sólo cuando ocurre la primera infección en la madre (Yinon et al., 2010, Robert-Gangneux et al., 2011). En el caso de Toxoplasmosis, la seroprevalencia reportada en Brasil en recién nacidos de madres con infección aguda fue de 0.09% en 41112 embarazadas y 18.5% de tasa de transmisión madre-hijo (Varella et al., 2009). En Colombia, en 15333 muestras de sangre de cordón umbilical, se estimó la toxoplasmosis congénita en 0.1% y los casos sintomáticos en 0.05% (Gómez-Marin et al., 2011). En México; en un estudio realizado en 2003 en la Ciudad de México, en una muestra de 1003 se encontraron 2 casos de toxoplasmosis (Vela-Amieva et al., 2005). Para CMV congénito, también en México, en San Luis Potosí se reportó frecuencia de 0.68% en 1457 muestras de sangre neonatal en papel filtro (Noyola et al., 2011).

En este estudio se advierte la baja frecuencia de CMV en su forma congénita, ya que la mayoría de los casos detectados histológicamente corresponden a

infecciones posnatales o reactivación del virus latente (**Anexo 1.1**), en especial en niños con una gran variedad de estados de inmunodeficiencia, ya que es el virus “oportunista” por excelencia.

Encontramos gran similitud entre las infecciones por CMV y por Toxoplasmosis; en ambas los pacientes presentaron manifestaciones clínicas muy tempranas y casi todos fallecieron antes de los 4 meses (**Anexo 4.1**). Para toxoplasmosis, la mediana de edad de defunción fue 2 meses (rango 1 a 36 meses); discrepa poco con lo encontrado en Colombia, con seroprevalencia de 0.1%, se reportó letalidad de 20% antes del primer mes de vida (Gómez-Marin et al., 2011). Para CMV, la edad de defunción también tuvo mediana fue 2 meses (rango 1.2 a 9 meses); gran letalidad fue similar en E.U., 77.1% de las muertes asociadas a CMV congénito ocurrieron en menores de 1 año de edad (Bristow et al., 2011).

Contrasta con lo observado para la infección por VIH, de presentación clínica más tardía; los síntomas tempranos tuvieron mediana de 3.5 meses (rango 0.2 a 12 meses) y los síntomas tardíos mediana de 9.5 meses (rango de 3 meses a 10 años), y fallecieron a mayor de edad (**Anexo 4.1**), prácticamente sin el tratamiento o a pesar de él, mediana de 12 meses (rango 4 meses a 10.5 años). En estos casos, el 73% fallecieron a los 2 años o antes y en su mayoría fueron diagnosticados tardíamente, resalta que el niño diagnosticado al nacimiento fue el que más sobrevivió. Similarmente un reporte sobre niños africanos sin tratamiento antirretroviral previo, diagnosticados a una edad media de 4.5 años, reportó que el 52% de las muertes fueron en niños menores de 2 años de edad, con mortalidad acumulativa de 5.5% antes de 18 meses de seguimiento; asimismo, quienes estuvieron expuestos a alguna intervención preventiva de transmisión madre-hijo tuvieron un menor riesgo de morbi-mortalidad (Desmonde et al., 2011).

El diagnóstico prenatal de la infección solo se realizó en 3 casos; dos con toxoplasmosis y uno con VIH. En los casos con toxoplasmosis se solicitaron estudios serológicos prenatales debido, en uno a amenazas de aborto y en otro a la presencia de alteraciones intracraneales al ultrasonido obstétrico; en ambos se

encontró hidrocefalia y en un caso calcificaciones intracraneales con colpocefalia, que son lesiones características en esta enfermedad (Malingier et al., 2011). El caso de VIH porque se conocía la enfermedad en la madre. Para CMV no se realizó serología prenatal porque la madre era asintomática y al niño no le realizaron tamiz.

De ahí la importancia de realizar estudios de tamizaje como sugieren (Vela-Amieva et al., 2005, Noyola et al., 2011); se ha propuesto se incluyan enfermedades infecciosas como complemento al programa nacional de tamizaje. Una estrategia sugerida es el uso de tarjetas Guthrie (sangre seca en papel filtro), que tienen buena sensibilidad y especificidad en el periodo neonatal (Canedo-Solares et al., 2009) para ambas enfermedades (Barbi et al., 2006, Kharrazi et al., 2010); aunque durante el embarazo es menos sensible (Marangoni et al., 2014). Lo cual sería costeable; a partir del protocolo francés (Villena et al., 2010), se ha hecho un modelo teórico de tamizaje materno mensual y seguimiento en toxoplasmosis, donde se podrían ahorrar costos en lugares con incidencia de hasta 1 en 10,000 nacidos vivos (Stillwaggon et al., 2011).

Al momento de fallecer, el diagnóstico etiológico se estableció en 5 casos de toxoplasmosis, 3 de CMV y en casi todos (21/22) los de VIH. El subdiagnóstico fue más importante para CMV congénito por lo inespecífico de las manifestaciones clínicas. En toxoplasmosis la mayoría de casos fueron diagnosticados debido a que la sintomatología fue muy sugerente de infección congénita. En VIH, aunque nacen sin manifestaciones clínicas aparentes, después del segundo mes comienzan a presentar datos de sospecha para inmunodeficiencia, como candidiasis mucocutánea, infecciones respiratorias o intestinales de repetición, y ante linfopenia se busca de modo protocolizado inmunodeficiencia primaria o secundaria, la más común es VIH (World-Health-Organization, 2007).

La datos clínicos encontrados durante la estancia hospitalaria (**Anexo 4.2**) varían entre enfermedades; aunque hay similitudes entre toxoplasmosis y CMV, como

describe la literatura (Shet, 2011), con proporciones similares en ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia, petequias y convulsiones. El único de los signos clínicos anteriores que se compartió en proporción alta con SIDA fue la hepatomegalia; pero no se dio al nacimiento, sino más tardíamente, este es un signo clínico temprano que se ha reportado (Merchant and Lala, 2012, Osiya et al., 2012).

En SIDA fue evidente la presencia del síndrome de desgaste. Aunque cuatro casos tuvieron peso normal en relación a su talla; solo en dos casos (3 y 20) tuvieron un crecimiento adecuado en perímetro cefálico, peso y talla. Los tres casos con perímetro cefálico normal sobrevivieron 3 o más años; sin embargo, uno de ellos tuvo atrofia cerebral. Además, no se podría establecer una relación entre el adecuado crecimiento y el tiempo de supervivencia; porque el segundo y tercer paciente, que más tiempo sobrevivieron, tuvieron tanto microcefalia como talla baja.

Clásicamente se han descrito alteraciones hematológicas en estas enfermedades de forma habitual (Merchant and Lala, 2012, Robert-Gangneux and Darde, 2012, Dreher et al., 2014). En este estudio, aproximadamente la mitad de los casos cursaron con trombocitopenia; la linfopenia se presentó en CMV y particularmente marcada en SIDA (**Anexo 4.2**).

**La retinocoroiditis es una lesión característica en toxoplasmosis y CMV congénito (Kylat et al., 2006, Peyron et al., 2011); sin embargo, solo 4 de los 8 casos diagnosticados tuvieron evaluación oftalmológica.**

Con respecto a las manifestaciones neurológicas, es importante mencionar que para ninguna de las enfermedades se realizaron exploraciones neurológicas dirigidas de forma habitual; las exploraciones clínicas fueron generalmente superficiales, habiendo datos muy generales como “retraso del desarrollo” y en otros casos no fueron evaluados. Los casos de toxoplasmosis tuvieron más valoraciones neurológicas; lo que es consistente con las alteraciones graves

encontradas en la autopsia, con gran proporción de casos con meningoencefalitis y calcificaciones (**Anexo 4.3**). El delirium, característico del neuroSIDA en el adulto (Mintz, 1994), se encontró en dos casos con VIH.

Llama la atención que más de la mitad de los casos, teniendo encefalitis, no se les realizara valoraciones neurológicas. Es importante considerar la evaluación, no solo neurológica; sino de neurodesarrollo como protocolo a pacientes con estas enfermedades. Otros pacientes con estas enfermedades podrían tener alteraciones similares y encontrarse en riesgo de retraso en el neurodesarrollo.

Respecto al tratamiento farmacológico; el medicamento solo, aunque oportuno, no garantiza que se tengan una supervivencia de muchos años. Como en los casos de toxoplasmosis; aunque fallecieron tempranamente, se dio testimonio de que no había daño sistémico; podríamos inferir que pudiera haber ayudado a que llegaran al nacimiento y no se hubiese perdido el producto del embarazo. Asimismo podemos notar que el pronóstico depende más del momento de la infección, mientras más cercana al inicio del embarazo es más mortal (Hutchinson and Sandall, 1995, Robert-Gangneux and Darde, 2012).

Los estudios auxiliares de diagnóstico neurológico, como imagen o neurofisiológicos, se realizaron escasamente; hubo en 6 de toxoplasmosis, 4 en CMV y 2 en VIH. Lo más frecuente fue el uso del ultrasonido transfontanelar; seguido de la tomografía de cráneo (**Anexo 4.4**).

Respecto a las lesiones anatomopatológicas en SNC (**Anexo 4.5**); las lesiones inespecíficas como la atrofia se encontraron en casi todos los casos, independientemente de la etiología.

Lesiones específicas como calcificaciones se encontraron principalmente en toxoplasmosis y en la mitad de casos de CMV, menor proporción a la reportada (Perlman and Argyle, 1992). Los infartos, relacionados con vasculitis, fueron particularmente frecuentes en toxoplasmosis. La hemorragia pudiera estar ligada

con la trombocitopenia. La presencia de células gigantes multinucleadas, como en el neuroSIDA del adulto (Cantó-Nogués et al., 2005), no se encontraron en VIH, sólo se encontraron en dos casos de toxoplasma. Los nódulos microgliales son habituales en infecciones virales y se encontraron casi en la mitad de los casos en toxoplasma y CMV, y en un tercio de VIH, esto junto con la desmielinización, difiere de otro reporte para VIH pediátrico (Cantó-Nogués et al., 2005).

Las lesiones patognomónicas, el agente observado en el tejido, se presentó en 4 casos de toxoplasmosis, todos ellos con parásitos en SNC; estuvo en 7 de 8 casos de CMV, 5 presentes en SNC. VIH no tiene lesiones patognomónicas, debido a que el virus no es observable.

Clásicamente se describía dentro del síndrome de TORCH la presencia de malformaciones asociadas a sus enfermedades (Hutchinson and Sandall, 1995, Bale, 2009); pero las únicas disrupciones se encontraron en dos casos, la hidranencefalia en toxoplasmosis y porencefalia en CMV. Predominan procesos inflamatorios, más que los disruptivos. Hay que tener en consideración que cuando se iniciaron las descripciones de TORCH, se relataron los casos más graves; incluso actualmente, las malformaciones se identifican con imagen en el periodo perinatal (Malingier et al., 2011) y se también en abortos u óbitos (Guerra et al., 2008); por tanto, los pacientes de este estudio que sí sobrevivieron el nacimiento tienen distintas manifestaciones. Sería de interés un estudio similar en un hospital de perinatología para observar posibles discrepancias.

El único diagnóstico anatómico que comparten comúnmente las tres enfermedades es la encefalitis (**Anexo 4.6**); con la diferencia que en toxoplasmosis se presenta como meningoencefalitis. Fuera de esta, sólo se relacionan toxoplasmosis y CMV en infrecuente disrupción al SNC y las calcificaciones intracraneales; el resultado de calcificaciones infrecuentes en VIH difiere a la afirmación propuesta como la anomalía en SIDA pediátrico más reportada (Cantó-Nogués et al., 2005).

Respecto a otras alteraciones anatómicas (**Anexo 4.7**), se apreció que son enfermedades muy diferentes, el único diagnóstico que comparten CMV y toxoplasmosis es la hepatitis; fuera de este, todas las alteraciones son diferentes. Toxoplasmosis se caracterizó por hepatitis, miositis y miocarditis. CMV se caracterizó con diseminación viral sistémica, hepatitis, neumonitis intersticial, enteritis, adrenalitis y sialoadenitis. SIDA se caracterizó por depleción linfoide generalizada e hipoplasia de médula ósea.

En un inicio el complejo TORCH se refería a enfermedades infecciosas congénitas, similares en la clínica y que podían causar malformaciones; sin embargo, los mejores métodos diagnósticos y la inclusión de un sinnúmero de enfermedades dentro del acrónimo otras "O", han resultado en un espectro tan amplio que puede restar valor al abordaje clínico dirigido e individualizado (Shet, 2011). Debería considerarse como un procedimiento diagnóstico, que se realiza en niños con estigmas clínicos sugerentes de una infección prenatal, que ante manifestaciones inespecíficas que no encaminan a un diagnóstico sindromático, requieren de una revisión para los agentes que engloba el panel serológico.

## VI

# CONCLUSIONES

- El subdiagnóstico se observó en las tres enfermedades, predominantemente en CMV que, aunque sintomático, es generalmente inespecífico. El subdiagnóstico en SIDA se observó como diagnóstico tardío.
- La mayoría de estas enfermedades son asintomáticas en la embarazada y se omite su diagnóstico; pero incluso en niños sintomáticos graves la sospecha diagnóstica es pobre; por lo que el estudio serológico debería ser obligado en la embarazada y el tamiz en el neonato.
- Son enfermedades mal estudiadas; pese a que más de la mitad de los casos tuvo alteraciones en SNC, muy pocos tuvieron abordaje neurológico adecuado. Por tanto, es fundamental protocolizar el diagnóstico de neurodesarrollo en casos similares.
- La escasez de estudios clínicos y paraclínicos en este estudio, impidió el hacer una correlación anatomo-clínica con la magnitud del daño.
- Las alteraciones estructurales fueron las descritas en la literatura; con algunas diferencias en su frecuencia, especialmente en SIDA.
- Estas enfermedades son muy diferentes; solo se comparte la gran frecuencia en encefalitis en las tres enfermedades. CMV y toxoplasmosis son similares clínicamente por las manifestaciones secundarias a la hepatitis; pero en el resto de sus lesiones son diferentes.
- El acrónimo TORCH debería dejar de utilizarse en la clínica para referir enfermedades que son muy diferentes y considerarse solo un panel diagnóstico.
- Este estudio aporta no solo elementos descriptivos para la caracterización de las enfermedades en sistema nervioso; sino que provee de información valiosa para el análisis del abordaje clínico actual y la magnitud del subdiagnóstico o del diagnóstico tardío.

## VII. Anexos

### VII.1

### Anexo 1

**Anexo 1.1.** Casos en autopsias del INP de 1971 a 2012 diagnosticados con Toxoplasma-CMV-VIH y su proporción de casos congénitos

	Toxoplasma	Citomegalovirus	VIH
<b>Total de casos diagnosticados con la enfermedad</b>	n= 8	n= 144	n= 41
<b>Casos con infección congénita</b>	n= 7	n= 8	n= 22
<b>Proporción de casos congénitos entre el total por enfermedad</b>	0.88	0.06	0.54

**Anexo 1.2.** Toxoplasmosis congénita. Datos maternos y antecedentes perinatales

Caso	Edad Materna	Gesta	Síntomas maternos	Sexo del producto	Edad gestacional al nacimiento
1	-	G4 P4	Cervicovaginitis crónica sin control prenatal	F	<37*
2	24	G2 P2	Amenaza de aborto. RPM	F	<37**
3	22	G1 P1	RPM	M	35
4	19	G2 P2	Cervicovaginitis sin control prenatal. RPM	M	35
5	32	G2 P1 C1	RPM	F	29.3
6	14	G1P1	Placenta previa, fuga de líquido amniótico a las 11sdg	F	36
7	24	G2 A1 C1	Amenaza de aborto. Cervicovaginitis e IVU	F	>37***

Donde: F: femenino. M: masculino, G: gesta/gestación, P: para/parto, C: cesárea, A: aborto. IVU: Infección de vía urinaria. RPM: Ruptura prematura de membranas. sdg: semanas de gestación. \*Probable por fecha de última menstruación. \*\* Sin dato específico, pretérmino con antecedente de ruptura prematura de membranas. \*\*\* Sin dato específico ("de término").

### Anexo 1.3. Toxoplasmosis congénita.

#### Manifestaciones clínicas y datos de laboratorio y gabinete

ID	Edad de inicio síntomas	EIH	Edad de defunción	Dato clínico compatible con TORCH	Hallazgo neurológico	Neuro Imagen	Laboratorio y Gabinete	Diagnóstico en vida
1	0 /30	2 /12	2 /12 3 /30	Antecedente de prematurez y BPN.  Hepato-esplenomegalia, Petequias, Ictericia	34 semanas de edad neurológica. Hiporreflexia, Hiporreactividad, Succión débil, Reflujo.	No valorada	Trombocitopenia Hiperbilirrubinemia, Pruebas de función hepática anormales, Anemia	No
2	10 /30	23 /30	3 /12 16 /30	Antecedente de prematurez y BPN  Retinocoroiditis, microftalmia, Hepatomegalia, Ictericia	Vómito	Calcificaciones intracraneales, Hidrocefalia vera	Trombocitopenia	Sí
3	2 /30	24 /30	3 /12	Antecedente de Prematurez y BPN.  Ictericia, Acolia, Coluria.	Síndrome de irritación meníngea, Crisis convulsivas	Hemorragia intracraneana con higroma	LCR alterado. Hiperbilirrubinemia, insuficiencia hepatocelular.	Sí
4	0 /30	25 /30	1 /12 5 /30	Antecedente de Prematurez y BPN.  Retinocoroiditis, Microftalmia, Catarata, Macrocefalia, Hepato-esplenomegalia Ictericia,	28 semanas por valoración neurológica, Temblores finos en extremidades, Llanto débil, semiflexión, hipomovilidad, ausencia de algunos reflejos primitivos.	Hidrocefalia masiva (Hidranencefalia). Radiografía con imagen en antifaz y separación de apófisis clinoides	Trombocitopenia, Leucopenia con neutropenia	Sí
5	2 /30	1 /12 5 /30	1 /12 7 /30	Antecedente de Prematurez y MBPN.  Ictericia, Anemia	28 semanas de edad neurológica, Hipotonía generalizada, Hipomovilidad	Hidrocefalia vera grave secundaria a hemorragia de matriz germinativa.	Hiperbilirrubinemia, Anemia	No
6	0 /30	10 /30	36 /12	Antecedente de prematurez y BPN. Calcificaciones periventriculares e intraparenquimatosos, colpocefalia e hidrocefalia no comunicante.	Alteración de la mecánica de deglución. Sonrisa social a los 2 años. Sin sostén cefálico, pulgares empuñados, sin desarrollo social ni del lenguaje. Convulsiones a los 2.5 años.	Hidrocefalia vera con derivación. Edema subependimario. Calcificaciones periventriculares, parenquimatosas.	EEG: aumento en la excitabilidad cortical y lentificación difusa, probable efecto medicamentoso.	Sí*
7	0 /30	1	1 /12	Microcefalia. Ventriculomegalia. Convulsiones. Hepatomegalia. Petequias.	Convulsiones, edad aparente menor a la cronológica, Auscencia de reflejos primitivos, somnolencia, hiperreactividad, hipotonía generalizada y espasticidad	Ventriculomegalia por hidrocefalia ex vacuo.	Trombocitopenia	Sí*

Donde: ID: número de caso. EIH: tiempo de Estancia Intrahospitalaria. x/30: edad en días. x/12: edad en meses. Prematurez: Producto de la concepción de 28 semanas a 37 semanas de gestación, que equivale a un producto de 1,000 gramos a menos de 2,500 gramos. BPN: Bajo Peso al Nacimiento: Producto de la concepción con peso corporal al nacimiento menor de 2,500 gramos, independientemente de su edad de gestación; MBPN: Muy Bajo Peso al Nacimiento 1500g a 1000g. LCR: líquido cefalorraquídeo. EEG: Electroencefalograma. \*Durante el embarazo.

### Anexo 1.4. Toxoplasmosis Congénita. Diagnósticos Anatomopatológicos

Caso	Manifestaciones de la enfermedad	Enfermedad Asociada	Complicaciones de las enfermedades asociadas
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatitis de células gigantes.</li> <li>• Meningoencefalitis.</li> <li>• Miocarditis.</li> <li>• Miositis multifocal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Persistencia de conducto arterioso con Hipertensión pulmonar.</li> <li>• Enterocolitis ulcerada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peritonitis subaguda</li> <li>• Coagulación intravascular diseminada</li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meningoencefalitis.</li> <li>• Miocarditis.</li> <li>• Miositis.</li> <li>• Microftalmia y coriorretinitis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enterocolitis subaguda</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Septicemia.</li> <li>• Coagulación intravascular.</li> <li>• Choque séptico.</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatitis de células gigantes.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronconeumonía multifocal con bronquiolitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalopatía hipóxica con infartos laminares.</li> <li>• Cor pulmonale agudo.</li> </ul>
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatitis.</li> <li>• Coriorretinitis.</li> <li>• Meningoencefalitis.</li> <li>• Hidranencefalia por disrupción.</li> <li>• Displasia del cerebelo, focal.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Onfalitis.</li> <li>• Enterocolitis subaguda.</li> <li>• Candidiasis en faringe y aspirada a pulmón.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Choque séptico</li> <li>• Coagulación intravascular.</li> </ul>
5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatitis.</li> <li>• Meningoencefalitis.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Prematurez</li> </ul>	
6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meningoencefalitis crónica residual.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neumonía por aspiración</li> <li>• Desnutrición Grado III</li> </ul>	
7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pericarditis y miocarditis.</li> <li>• Hipofisitis subaguda.</li> </ul>		

**Anexo 1.5. Toxoplasmosis Congénita. Neuropatología.**  
Frecuencia de Datos Anatómicos

<b>Tipo de lesión en SNC</b>	<b>Frecuencia absoluta (n=7)</b>	<b>Frecuencia relativa (n=7)</b>
<b>Agente identificado: Toxoplasma (Trofozoito/Bradizoito)</b>	4	0.57
<b>Atrofia</b>	5	0.71
<b>Calcificaciones</b>	5	0.71
<b>Células Gigantes Multinucleadas</b>	2	0.29
<b>Desmielinización</b>	0	0
<b>Hemorragia</b>	2	0.29
<b>Infartos</b>	4	0.57
<b>Infiltrado Linfocitario</b>	5	0.71
<b>Nódulos Microgliales</b>	3	0.43

### Anexo 1.6. Toxoplasmosis congénita. Correlación anatomoclínica

Caso	Signos neurológicos	Reporte de gabinete	Lesiones anatómicas
1	Inmadurez neurológica. Disautonómica. Alteración refleja.	No valorado	Meningoencefalitis. Vasculitis. Infartos. Atrofia Cerebral.
2	Disautonómica.	Calcificaciones. Hidrocefalia	Meningoencefalitis. Calcificaciones. Hidrocefalia exvacuo. Infarto. Coriorretinitis y Microftalmia.
3	Convulsiones. Alteración del tono.	Hemorragia intracraneana con higroma.	Infartos
4	Inmadurez neurológica. Disautonómica. Alteración del tono. Alteración refleja. Discinecias.	Hidrocefalia.	Hidranencefalia por disrupción. Meningoencefalitis Calcificaciones. Necrosis Coriorretinitis. Displasia del cerebelo.
5	Inmadurez neurológica. Alteración del tono.	Hidrocefalia vera. Hemorragia de la matriz germinativa.	Meningoencefalitis. Infartos.
6	Convulsiones. Retraso en desarrollo. Disautonómica. Alteración del tono. Alteración refleja.	Hidrocefalia no comunicante con derivación. Edema. Calcificaciones. Alteración del EEG.	Meningitis crónica. Encefalitis crónica. Infartos. Calcificaciones. Hemorragia antigua en leptomeninges. Hidrocefalia.
7	Convulsiones. Inmadurez neurológica. Disautonómica. Alteración del tono. Alteración refleja.	Hidrocefalia ex vacuo Microcefalia	Hipófisis. Nódulos microgliales con microcalcificaciones en núcleos basales. Microcefalia. Hidrocefalia exvacuo.

**Anexo 2.1.** Citomegalovirus congénito.

## Datos maternos y antecedentes perinatales

Caso	Edad Materna	Gesta	Síntomas maternos	Sexo del producto	Edad gestacional al nacimiento
1	34	G5 P5	Cervicovaginitis e IVU sin control prenatal, se niega a medicamentos, atendido por partera	M	-
2	19	G1 P1	Aparente normoevolutivo	M	-
3	22	G3 P2 A1	Condilomas sin tratamiento. Control prenatal irregular. Doble circular de cordón	M	-
4	20	G1 P1	Cervicovaginitis e IVU con tratamiento	M	-
5	18	G1 P1	Cervicovaginitis con tratamiento. TDP por caída, atendido por partera.	M	33.2
6	18	G1 P1	Aparente normoevolutivo	M	-
7	18	G1 C1	Cervicovaginitis (1 consulta prenatal). RPM	F	36
8	-	G1 P1	Desprendimiento de placenta	F	32

Donde: F: femenino. M: masculino. G: gesta/gestación, P: para/parto, C: cesárea, A: aborto. IVU: Infección de vía urinaria. RPM: Ruptura prematura de membranas. TDP: Trabajo de parto.

## Anexo 2.2. Citomegalovirus congénito.

### Manifestaciones clínicas y datos de laboratorio y gabinete

ID	Edad inicio síntomas	EHI	Edad de defunción	Dato clínico compatible con TORCH	Hallazgo neurológico	Neuro Imagen	Laboratorio Gabinete	Diagnóstico en vida
1	0 /30	6 /30	1 /12 6 /30	Ictericia, Hepatoesplenomegalia, Coluria, Acolia, Soplo holosistólico, Dismorfia facial	-	No valorada	Hiperbilirrubinemia, Anemia, Pruebas de función hepática anormales	Sí
2	0 /30	1 /12 4 /30	1 /12 12 /30	Antecedente de Recién nacido de bajo peso.  Ictericia, eritema	Hiporreflexia, Ausencia de algunos reflejos primitivos. Convulsiones	No valorada	Hiperbilirrubinemia, Anemia, Leucopenia con linfopenia	No
3	6 /30	9 /30	1 /12 26 /30	Hepatomegalia, Petequias, Ictericia	Succión débil	Sin alteración visible	Trombocitopenia Hiperbilirrubinemia	No
4	2 /30	1 /30	1 /12 25 /30	Microcefalia, Ictericia, melena, coluria	Convulsiones, Espasticidad generalizada, Hiperreflexia, Hiporreactividad, succión débil	Edema, Kernicterus	Trombocitopenia Hiperbilirrubinemia	No
5	0 /30	24 /30	2 /12 2 /30	Antecedente de Prematurez y Recién nacido de muy bajo peso. Síndrome de dificultad respiratoria	Ausencia de reflejos oculocefálico, fotomotor y miotáticos. Espasticidad	Hemorragia fronto-parietal izquierda. Edema, Hidrocefalia leve	EEG con severa alteración cortico-subcortical generalizada. ECOCG PCA	No
6	1 /12	0 /30	4 /12	Paro cardiaco previo a la hospitalización.  Hepatomegalia	Potenciales de tallo sin respuesta.	Edema cerebral post evento hipóxico	Trombocitopenia Hiperamonemia.  EEG sin respuesta	No
7	9 /30	8 /12 12 /30	9 /12	Antecedente de Prematurez y Recién nacido de bajo peso. Microcefalia, Hepatoesplenomegalia, Petequias,	Convulsión	Calcificación peri-ventricular, cortical y en Núcleo caudado. Quiste porencefálico	PEATC sin respuesta bilateral	Sí
8	15 /30	1 /12 24 /30	6 /12	Ictericia, Hepatoesplenomegalia, Coriorretinitis, Hidrocefalia	Sonrisa social y seguimiento visual tardío	Hidrocefalia	PFH anormales. Anemia. Hiperaldosteronismo secundario a hipoalbuminemia. Acidosis metabólica.	Sí

Donde: ID: número de caso. EIH: tiempo de Estancia Intrahospitalaria. x/30: edad en días. x/12: edad en meses. Prematurez: Producto de la concepción de 28 semanas a 37 semanas de gestación, que equivale a un producto de 1,000 gramos a menos de 2,500 gramos. Recién nacido de bajo peso: Producto de la concepción con peso corporal al nacimiento menor de 2,500 gramos, independientemente de su edad de gestación / Muy bajo peso: menor a 1,500 gramos. EEG: Electroencefalograma, ECOCG: Ecocardiograma, PCA: Persistencia de conducto arterioso, PEATC: Potenciales evocados auditivos de tallo cerebral. PFH: pruebas de función hepática.

### Anexo 2.3. Citomegalovirus Congénito. Diagnósticos Anatomopatológicos

Caso	Manifestaciones de la enfermedad de base	Enfermedad Asociada	Complicaciones de las enfermedades asociadas
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hepatitis</li> <li>Neumonitis intersticial</li> <li>Enteritis</li> <li>Adrenalitis</li> <li>Microoftalmia.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trombosis de venas esplénicas y porta.</li> </ul>	
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>Encefalitis</li> <li>Hepatitis</li> <li>Diseminación sistémica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trombosis séptica de vena cava superior y corazón por catéter central</li> <li>Esofagitis ulcerada por Candida.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tromboembolias.</li> <li>Septicemia por Staphylococcus Coagulasa Positivo</li> <li>Choque séptico y Coagulación Intravascular Diseminada.</li> <li>Quilotórax por obstrucción del conducto linfático.</li> </ul>
3	<ul style="list-style-type: none"> <li>Encefalitis</li> <li>Neumonitis intersticial</li> <li>Enterocolitis ulcerada</li> <li>Hepatitis</li> <li>Miocarditis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Laringotraqueitis ulcerada por Candida.</li> <li>Síndrome Hemofagocítico</li> <li>Desnutrición grado III</li> </ul>	-
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>Encefalitis</li> <li>Diseminación sistémica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trombosis de yugular izquierda y compresión extrínseca de cava superior por fibrosis de tejido blando (Historia clínica de venodisección y catéter central)</li> </ul>	-
5	<ul style="list-style-type: none"> <li>Encefalitis</li> <li>Diseminación sistémica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Prematurez de 33sdg e hipotrofia</li> <li>Desnutrición grado III.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Asfisia neonatal con leucomalacia periventricular</li> <li>Displasia broncopulmonar.</li> </ul>
6	<ul style="list-style-type: none"> <li>Encefalitis</li> <li>Adrenalitis necrosante</li> <li>Diseminación sistémica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bronquiolitis necrosante por Adenovirus.</li> <li>Trombosis de venas del cuello por catéter.</li> <li>Laringotraqueo-bronquitis necrosante extensa perforada por intubación.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mediastinitis y Neumomediastino.</li> <li>Septicemia por E. coli.</li> <li>Tromboembolias pulmonares con Infartos hemorrágicos subpleurales.</li> </ul>
7	<ul style="list-style-type: none"> <li>Encefalitis</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Bronquiolitis necrosante por adenovirus con diseminación a intestino y Apéndice.</li> <li>Bronconeumonía bacteriana</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Barotrauma (Enfisema intersticial)</li> </ul>
8	<ul style="list-style-type: none"> <li>Meningoventriculitis.</li> <li>Neumonitis intersticial</li> <li>Enteritis ulcerada.</li> <li>Hepatitis con necrosis submasiva.</li> <li>Sialoadenitis crónica.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Síndrome Hemofagocítico.</li> </ul>	-

## Anexo 2.4. Citomegalovirus Congénito. Neuropatología.

### Frecuencia de Datos Anatómicos

Tipo de lesión en SNC	Frecuencia absoluta (n=8)	Frecuencia relativa (n=8)
Agente identificado: inclusiones citomegálicas	5*	0.63
Atrofia	7	0.88
Calcificaciones	4	0.5
Células Gigantes Multinucleadas	0	0
Desmielinización	0	0
Hemorragia	5	0.63
Infartos	1	0.13
Infiltrado Linfocitario	6	0.75
Nódulos Microgliales	4	0.5

\*5 es la frecuencia de casos con inclusiones citomegálicas en Sistema Nervioso Central (SNC); pero en otros casos se identificaron en otros órganos.

## Anexo 2.5. Citomegalovirus congénito. Correlación anatomoclínica

Caso	Signos neurológicos	Reporte de gabinete	Lesiones anatómicas
1	-	No valorado	-
2	Convulsiones. Alteración refleja.	No valorado	Encefalitis
3	Disautonómica.	Sin alteración visible	Encefalitis
4	Convulsiones. Disautonómica. Alteración del tono. Alteración refleja.	Edema Kernicterus	Leucoencefalopatía atelencefálica perinatal: Encefalitis. Necrosis periventricular quística y cortical. Calcificaciones.
5	Alteración del tono. Alteración refleja.	Hemorragia. Edema. Hidrocefalia exvacuo. Alteración del EEG.	Encefalitis. Infartos cerebrales. Atrofia.
6	Retraso en desarrollo. Disautonómica.	Paro cardíaco previo al ingreso hospitalario: Edema. EEG y Potenciales de tallo sin respuesta.	Encefalitis. Microcalcificaciones.
7	Convulsión	Calcificación periventricular, cortical y en Núcleo caudado. Quiste porencefálico PEATC sin respuesta bilateral	Encefalitis. Polimicrogiria. Calcificaciones. Microcefalia
8	Retraso en desarrollo.	Hidrocefalia con derivación.	Meningoventriculitis. Calcificaciones. Hidrocefalia.

## VII.3

## Anexo 3

### Anexo 3.1. VIH congénito / SIDA.

#### Manifestaciones clínicas y datos de laboratorio y gabinete

ID	Edad de defunción	EIH	Edad inicio síntomas (meses)	Dato clínico compatible con TORCH	Hallazgo neurológico	Neuro Imagen	Laboratorio Gabinete	Diagnóstico en vida (meses)
1	8/12 15/30	14	2	Microcefalia. Hepato-esplenomegalia, Petequias, Melena	No valorado	No valorado	Trombocitopenia, Leucopenia con linfopenia, Anemia, Cardio-megalia. HTLV 3 +	8
2	15/12 24/30	70	5	Hepato-megalia, petequias	Hipertono severo, Piramidalismo, Hiperreflexia asimétrica	No valorado	Trombocitopenia, anemia, Bronconeumonía, ELISA+ y WB+	15.7
3	36/12	4	12	Hepato-esplenomegalia. Petequias	-	No valorado	Trombocitopenia, Leucopenia con linfopenia, Anemia. Neumonitis intersticial	36
4	12/12	46	2	Microcefalia.	Retraso psicomotor severo	No valorado	Trombocitopenia, anemia. ELISA y WB+	12
5	48/12	1	12	-	-	No valorado	-	38
6	36/12	17	24	Microcefalia. Hepato-megalia, Petequias.	-	No valorado	Trombocitopenia, Leucopenia con linfopenia, Anemia. ELISA+	36
7	6/12	11	0.3	Peso al nacimiento 2500g. Microcefalia. Hepato-esplenomegalia.	-	No valorado	Trombocitopenia, Leucopenia con linfopenia, Anemia. ELISA+ Neumonitis intersticial.	6
8	22/12	2	17	Microcefalia.	Extremidades hipotróficas con reflejos disminuidos	No valorado	Trombocitopenia, Leucopenia con linfopenia, Anemia. ELISA y WB+ Neumonía de focos múltiples	17
9	55/12	1	4	Prematurez 35sdg. Microcefalia.	Delirium	No valorado	Leucopenia con linfopenia, Anemia. ELISA y WB+	5
10	4/12	19	3	Microcefalia. Hepato-megalia.	-	No valorado	Linfopenia, anemia. ELISA y WB+ CIA Neumonía.	4
11	12/12	1	1	Peso al nacimiento 2500g. Microcefalia. Hepato-megalia	-	No valorado	PCR, cultivo, ELISA y WB+ Aplasia medular por AZT	6
12	9/12	40		Microcefalia.	-	No valorado	Neumonitis intersticial	7
13	24/12	3	8	Microcefalia. Hepato-megalia.	Retraso psicomotor	No valorado	Trombocitopenia, Leucopenia con linfopenia, Anemia. ELISA+	24

ID	Edad de defunción	EIH	Edad inicio síntomas (meses)	Dato clínico compatible con TORCH	Hallazgo neurológico	Neuro Imagen	Laboratorio Gabinete	Diagnóstico en vida (meses)
14	12/12	14	1	Microcefalia.	Hipotono moderado, Piramidalismo, Hiperreflexia MsSs y Arreflexia en Msls, Retraso en reacciones del desarrollo. Vómito.	No valorado	Trombocitopenia, Leucopenia con linfopenia, anemia, hiponatremia. ELISA+ y WB+	12
15	5/12	1	3	Microcefalia.	-	No valorado	Leucopenia con linfopenia. ELISA y WB+	-
16	5/12	2	1	Prematurez 36sdg. Microcefalia.	-	No valorado	Trombocitopenia, Linfopenia, Anemia, Hiponatremia. ELISA y WB+	4
17	72/12	9	6	Microcefalia.	-	No valorado	Linfopenia. ELISA +	72
18	11/12	1	7	Microcefalia.	-	Calcificaciones intracraneales. Atrofia córtico-subcortical	Linfopenia. ELISA +, PCR+ y CD4+	9
19	12/12	21	4	Microcefalia.	-	No valorado	Trombocitopenia, Linfopenia. ELISA y WB+	12
20	126/12	2		Microcefalia.	Delirium multifactorial, deterioro neurológico progresivo	infartos múltiples en territorio de la arteria cerebral media. Hernia del cíngulo y del uncus	-	0
21	4/12	21	2	Microcefalia.	-	No valorado	Trombocitopenia, Leucopenia con linfopenia. PCR +	4
22	4/12 12/30	11	0.2	BPN. Microcefalia.	-	No valorado	Trombocitopenia, Leucopenia con linfopenia. PCR+	3

Donde: ID: número de caso. EIH: tiempo de Estancia Intrahospitalaria. x/30: edad en días. x/12: edad en meses. Prematurez: Producto de la concepción de 28 semanas a 37 semanas de gestación, que equivale a un producto de 1,000 gramos a menos de 2,500 gramos. BPN: Recién nacido de bajo peso: Producto de la concepción con peso corporal al nacimiento menor de 2,500 gramos, independientemente de su edad de gestación. ELISA: ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas. WB: western blot. PCR: reacción en cadena de la polimerasa. CIA: Conducto inter-auricular. AZT: Zidovudina. HTLV 3: virus linfotrópico de células T Humanas (originalmente nombrado HTLV-3; luego de conocerse mejor fue nombrado VIH-1).

### Anexo 3.2. VIH Congénito / SIDA. Diagnósticos anatomopatológicos

Caso	Manifestaciones de la enfermedad de base	Complicaciones de la enfermedad de base
1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalitis.</li> <li>• Depleción linfoide generalizada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enterocolitis subaguda.</li> <li>• Faringoamigdalitis ulcerada (bacterias y Candida).</li> <li>• Epiglotitis ulcerada (bacterias y Candida).</li> <li>• Otitis media bilateral.</li> <li>• Neumonía bacteriana.</li> <li>• Septicemia por <i>P. aeruginosa</i></li> </ul>
2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalitis</li> <li>• Depleción linfoide generalizada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desnutrición Grado III.</li> <li>• Bronconeumonía</li> <li>• Enterocolitis subaguda ulcerada por Salmonella. Complicada con septicemia.</li> </ul>
3	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histoplasmosis sistémica</li> </ul>
4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depleción linfoide generalizada</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección sistémica por CMV.</li> <li>• Infección sistémica y septicemia por herpes/varicela</li> </ul>
5	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depleción linfoide generalizada.</li> <li>• Hipoplasia de médula ósea.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desnutrición</li> <li>• Bronconeumonía bacteriana.</li> <li>• Enterocolitis</li> </ul>
6	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depleción linfoide generalizada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histoplasmosis sistémica.</li> <li>• Encefalitis por Histoplasma</li> <li>• Candidiasis en esófago</li> </ul>
7	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atrofia cerebral.</li> <li>• Depleción linfoide generalizada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desnutrición de III grado</li> <li>• Histoplasmosis sistémica</li> </ul>
8	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Meningitis crónica</li> <li>• Depleción linfoide generalizada.</li> <li>• Hipoplasia de médula ósea.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desnutrición de III grado</li> <li>• Neumonía bacteriana (<i>Pseudomonas</i>).</li> <li>• Infección sistémica por Citomegalovirus con Enterocolitis ulcerada.</li> <li>• Faringoesofagitis ulcerada por Candida</li> </ul>
9	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalitis con mineralización en núcleos basales.</li> <li>• Depleción linfoide generalizada.</li> <li>• Hipoplasia de médula ósea.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desnutrición grado III</li> <li>• Neumocistosis Pulmonar.</li> <li>• Infección por CMV (en colon y suprarrenales)</li> </ul>
10	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atrofia del timo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Infección sistémica por Candida</li> </ul>
11	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Complejo linfoproliferativo asociado a Epstein-Barr.</li> <li>• Bronconeumonía con bronquiolitis y bronquiectasia.</li> </ul>
12	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depleción linfoide generalizada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desnutrición grado III</li> <li>• Infección sistémica por CMV.</li> <li>• Estenosis laringotraqueal por intubación.</li> <li>• Datos de hipoxia.</li> </ul>

Caso	Manifestaciones de la enfermedad de base	Complicaciones de la enfermedad de base
13	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalitis.</li> <li>• Depleción linfoide generalizada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desnutrición grado III</li> <li>• Colitis ulcerada</li> <li>• Bronconeumonía bacteriana.</li> <li>• Esofagitis ulcerada con Candida.</li> </ul>
14	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalitis.</li> <li>• Depleción linfoide generalizada</li> <li>• Hipoplasia de médula ósea.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desnutrición grado III marasmática.</li> <li>• Neumonía bacteriana (<i>E. coli</i> y <i>P. aeruginosa</i>).</li> <li>• Neumocistosis Pulmonar.</li> <li>• Micobacteriosis sistémica</li> <li>• Enterocolitis necrosante por <i>E. coli</i> 0119. Complicada con septicemia</li> </ul>
15	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hiperplasia linfoide generalizada.</li> <li>• Plasmocitosis sistémica (Pulmones, m. ósea, tubo digestivo, SNC)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Candidiasis oral.</li> <li>• Neumocistosis Pulmonar.</li> <li>• Infección por CMV (parótida, suprarrenal)</li> <li>• Encefalitis viral por CMV</li> </ul>
16	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalitis.</li> <li>• Depleción linfoide generalizada.</li> <li>• Vasculitis en coronarias.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desnutrición grado III.</li> <li>• Neumocistosis Pulmonar.</li> <li>• Infección sistémica por CMV</li> <li>• Bronconeumonía abscedada por <i>P. aeruginosa</i>. Complicada con choque séptico.</li> </ul>
17	-	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Histoplasmosis sistémica</li> <li>• Infección por CMV (en pulmón y suprarrenal).</li> </ul>
18	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalitis</li> <li>• Depleción linfoide generalizada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desnutrición grado III.</li> <li>• Bronconeumonía bacteriana por <i>P. aeruginosa</i>. Complicada con septicemia.</li> <li>• Infección por CMV (pulmón y riñón)</li> </ul>
19	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalitis con calcificaciones.</li> <li>• Depleción linfoide generalizada</li> <li>• Hipoplasia de médula ósea.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desnutrición grado III.</li> <li>• Neumocistosis Pulmonar.</li> <li>• Enterocolitis.</li> </ul>
20	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalitis con vasculitis de arteria cerebral media.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bronconeumonía bacteriana con microabscesos. Complicada con sepsis.</li> </ul>
21	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Encefalitis con infartos y calcificaciones.</li> <li>• Depleción linfoide generalizada.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neumocistosis Pulmonar.</li> </ul>
22	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depleción linfoide generalizada.</li> <li>• Hipoplasia de médula ósea.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desnutrición grado III.</li> <li>• Infección sistémica por CMV.</li> <li>• Septicemia por <i>Enterococcus faecium</i></li> </ul>

### Anexo 3.3. SIDA. Infecciones oportunistas en 22 casos.

AGENTE	Candida	CMV	Pneumocystis	Pseudomonas	Histoplasma	Aspergillus	Micobacteriosis
frecuencia absoluta	10*	9	7*	6*	4	2*	1
frecuencia relativa	0.45	0.41	0.32	0.27	0.18	0.09	0.05

\*En un caso se reportó como antecedente clínico, no en autopsia.

### Anexo 3.4. SIDA. Órganos afectados en infecciones sistémicas.

ÓRGANO	CMV n= 5	Histoplasma n= 4	Candida n= 1	Tuberculosis n= 1	Herpes/Varicela n= 1*
Parótida	1	0	0	0	0
Vía aerea superior	1	0	0	0	0
Pulmón	4	4	1	1	0
Hígado	0	4	1	1	1
SNC	1	2	0	0	0
Corazón	0	1	0	0	0
Tubo digestivo	3	3	1	0	1
Suprarrenal	3	2	0	0	0
Riñón	2	3	0	0	0
Bazo	0	4	1	1	1
Ganglios linfáticos	1	4	0	0	0
Médula ósea	0	3	0	0	0
Próstata	0	1	0	0	0

### **Anexo 3.5. VIH Congénito / SIDA. Neuropatología.**

#### **Frecuencia de Datos Anatómicos**

<b>Tipo de lesión en SNC</b>	<b>Frecuencia absoluta (n=22)</b>	<b>Frecuencia relativa (n=22)</b>
<b>Atrofia</b>	17	0.77
<b>Calcificaciones</b>	2	0.1
<b>Células Gigantes Multinucleadas</b>	0	0
<b>Desmielinización</b>	3	0.14
<b>Hemorragia</b>	1	0.05
<b>Infartos</b>	2	0.11
<b>Infiltrado Linfocitario</b>	10	0.45
<b>Nódulos Microgliales</b>	7	0.32

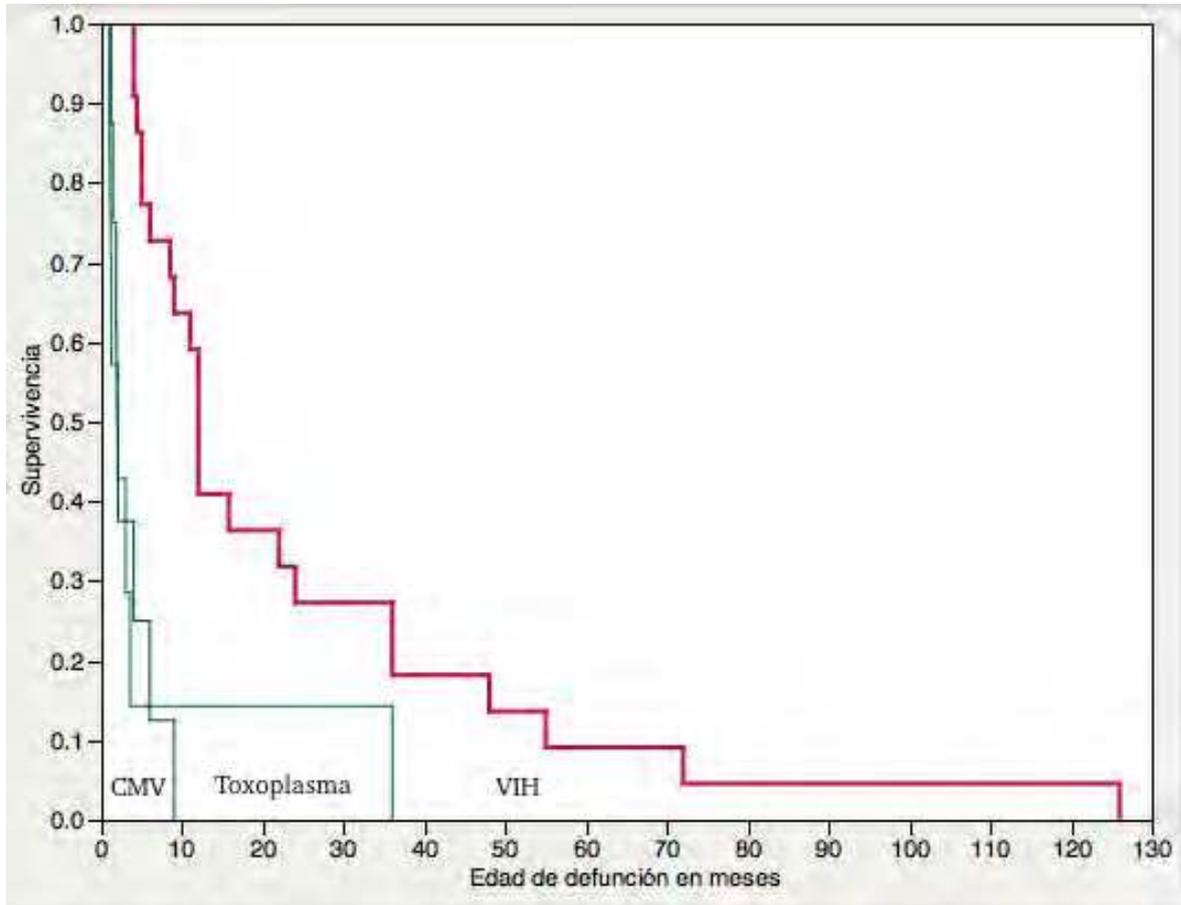
**Anexo 3.6. VIH congénito / SIDA. Correlación anatomoclínica**

<b>Caso</b>	<b>Signos neurológicos</b>	<b>Reporte de gabinete</b>	<b>Lesiones anatómicas</b>
1	-	No valorado	Encefalitis.
2	Alteración del tono. Alteración refleja.	No valorado	Desmielinización. Infartos.
4	Retraso en desarrollo.	No valorado	Atrofia cerebral.
7	-	No valorado	Atrofia cerebral.
8	Alteración del tono. Alteración refleja.	No valorado	Meningitis crónica.
9	Delirium.	No valorado	Encefalitis. Mineralización.
13	Retraso en desarrollo.	No valorado	Encefalitis.
14	Retraso en desarrollo. Disautonómica. Alteración del tono. Alteración refleja.	No valorado	Encefalitis.
15	-	No valorado	Plasmocitosis.
16	-	No valorado	Encefalitis
18	Disautonómica.	Calcificaciones intra-craneales. Atrofia córtico- subcortical	Encefalitis. Alteración del mecanismo de la deglución.
19	-	No valorado	Encefalitis. Calcificaciones.
20	Disautonómica. Delirium. Deterioro neurológico progresivo.	infartos múltiples en territorio de la arteria cerebral media. Hernia del cíngulo y del uncus	Encefalitis. Vasculitis. Alteración del mecanismo de la deglución.
21	-	No valorado	Encefalitis Infartos. Calcificaciones.

## VII.4

## Anexo 4

**Anexo 4.1.** Análisis de Supervivencia por enfermedad congénita  
Toxoplasmosis, Citomegalovirus y VIH



**Anexo 4.2. Datos clínicos y laboratorio en infecciones congénitas  
por Toxoplasma, Citomegalovirus y VIH**

<b>Dato clínico</b>	<b>Toxoplasmosis n=7</b>	<b>Citomegalovirus n=8</b>	<b>VIH/SIDA n=22</b>
<b>Peso bajo al nacer &lt;2500g &lt;1500g</b>	<b>(0.8)</b> 5/6 1/6	<b>(0.6)</b> 3/6 1/6	<b>*</b> 3/9 0
<b>Ictericia</b>	<b>5 (0.7)</b>	<b>6 (0.8)</b>	<b>0</b>
<b>Hepatomegalia</b>	<b>4 (0.6)</b>	<b>6 (0.8)</b>	<b>11 (0.5)</b>
<b>Esplenomegalia</b>	<b>2 (0.3)</b>	<b>3 (0.4)</b>	<b>5 (0.2)</b>
<b>Petequias</b>	<b>2 (0.3)</b>	<b>3 (0.4)</b>	<b>4 (0.2)</b>
<b>Convulsiones</b>	<b>3 (0.4)</b>	<b>3 (0.4)</b>	<b>0</b>
<b>Retinocoroiditis</b>	<b>2/3 *</b>	<b>1/1*</b>	<b>0</b>
<b>Catarata</b>	<b>1 (0.1)</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
<b>Microoftalmia</b>	<b>2 (0.3)</b>	<b>1 (0.1)</b>	<b>0</b>
<b>Microcefalia</b>	<b>1/6 (0.1)</b>	<b>3 (0.4)</b>	<b>3 (0.1)</b>
<b>Leucopenia</b>	<b>2 (0.3)</b>	<b>3 (0.4)</b>	<b>11/16 (0.6)</b>
<b>Linfopenia</b>	<b>0</b>	<b>4 (0.5)</b>	<b>16/16 (1)</b>
<b>Trombocitopenia</b>	<b>3 (0.4)</b>	<b>6 (0.8)</b>	<b>13 (0.6)</b>
<b>Anemia</b>	<b>2 (0.3)</b>	<b>5 (0.6)</b>	<b>10/10*</b>
<b>Función hepática alterada</b>	<b>2 (0.3)</b>	<b>2 (0.3)</b>	<b>0</b>

Entre paréntesis frecuencias relativas. X/Y donde X es la frecuencia absoluta y Y el total de reportes con la variable estudiada. \*Datos insuficientes para calcular frecuencia relativa.

### Anexo 4.3. Alteraciones neurológicas en casos con afección en SNC

Alteración neurológica	Toxoplasmosis n=7	Citomegalovirus n=8	VIH/SIDA n=22
Convulsiones	3 (0.4)	3 (0.4)	0
Inmadurez neurológica	5 (0.7)	0	0
Retraso en desarrollo	1 (0.1)	2 (0.3)	3 (0.1)
Disautonómica	5 (0.7)	3 (0.4)	3 (0.1)
Alteración del tono	5 (0.7)	1 (0.1)	3 (0.1)
Alteración refleja	5 (0.7)	2 (0.3)	3 (0.1)
Discinacias	1 (0.1)	0	0
Delirium	0	0	2 (0.1)
<b>Total de casos con informe de signos neurológicos</b>	<b>7 (1)</b>	<b>6 (0.8)</b>	<b>7 (0.3)</b>

Entre paréntesis frecuencias relativas

### Anexo 4.4. Estudios auxiliares para diagnóstico en SNC

Estudio	Toxoplasmosis n=7	Citomegalovirus n=8	VIH/SIDA n=22
Ultrasonido transfontanelar	4 (0.6)	3 (0.4)	0
Tomografía de cráneo	2 (0.3)	2 (0.3)	2 (0.1)
Electroencefalograma	1 (0.1)	2 (0.3)	0
Potenciales evocados auditivos	0	1 (0.1)	0

Entre paréntesis frecuencias relativas.

**Anexo 4.5.** Neuropatología en infecciones congénitas  
por Toxoplasmosis, CMV y VIH

Tipo de lesión en SNC	Toxoplasmosis (n=7)	CMV (n=8)	VIH (n=22)
<b>Atrofia</b>	5 (0.7)	7 (0.9)	17 (0.8)
<b>Calcificaciones</b>	5 (0.7)	4 (0.5)	2 (0.1)
<b>Células Gigantes Multinucleadas</b>	2 (0.3)	0	0
<b>Desmielinización</b>	0	0	3 (0.2)
<b>Hemorragia</b>	2 (0.3)	5 (0.6)	1 (0.1)
<b>Infartos</b>	4 (0.6)	1 (0.1)	2 (0.1)
<b>Infiltrado Linfocitario</b>	5 (0.7)	6 (0.8)	10 (0.5)
<b>Nódulos Microgliales</b>	3 (0.4)	4 (0.5)	7 (0.3)

Entre paréntesis frecuencias relativas.

**Anexo 4.6.** Diagnósticos anatómicos en SNC en infecciones congénitas por  
Toxoplasma, CMV y VIH

Lesión en SNC	Toxoplasmosis (n=7)	Citomegalovirus (n=8)	VIH (n=22)
<b>Meningitis</b>	5 (0.7)	1 (0.1)	1 (0.1)
<b>Encefalitis</b>	5 (0.7)	6 (0.8)	10 (0.5)
<b>Calcificaciones</b>	5 (0.7)	4 (0.5)	2 (0.1)
<b>Vasculitis</b>	1 (0.1)	0	1 (0.1)
<b>Infartos</b>	4 (0.6)	1 (0.1)	2 (0.1)
<b>Malformación por disrupción</b>	1 (0.1)	1 (0.1)	0

Entre paréntesis frecuencias relativas.

**Anexo 4.7.** Diagnósticos anatómicos en infecciones congénitas  
por Toxoplasma, CMV y VIH

<b>Dato anatómico</b>	<b>Toxoplasmosis (n=7)</b>	<b>Citomegalovirus (n=8)</b>	<b>VIH (n=22)</b>
<b>Hepatitis</b>	4 (0.6)	4 (0.5)	0
<b>Miositis</b>	2 (0.3)	0	0
<b>Miocarditis</b>	3 (0.4)	1 (0.1)	0
<b>Hipofisitis</b>	1 (0.1)	0	0
<b>Microoftalmia</b>	1 (0.1)	1 (0.1)	0
<b>Neumonitis intersticial</b>	0	3 (0.4)	0
<b>Enteritis</b>	0	3 (0.4)	0
<b>Adrenalitis</b>	0	2 (0.3)	0
<b>Sialoadenitis</b>	0	1 (0.1)	0
<b>Diseminación orgánica sistémica</b>	0	4 (0.5)	0
<b>Depleción linfoide</b>	0	0	17 (0.8)
<b>Hipoplasia de médula ósea</b>	0	0	6 (0.3)
<b>Plasmocitosis sistémica</b>	0	0	1 (0.1)

Entre paréntesis frecuencias relativas.

## VIII

### Bibliografía

- ALARCON, A., MARTINEZ-BIARGE, M., CABANAS, F., HERNANZ, A., QUERO, J. & GARCIA-ALIX, A. 2013. Clinical, Biochemical, and Neuroimaging Findings Predict Long-Term Neurodevelopmental Outcome in Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Journal of Pediatrics*, 163, 828-+.
- ALIMENTI, A., FORBES, J. C., OBERLANDER, T. F., MONEY, D. M., GRUNAU, R. E., PAPSDORF, M. P., MAAN, E., COLE, L. J. & BURDGE, D. R. 2006. A prospective controlled study of neurodevelopment in HIV-uninfected children exposed to combination antiretroviral drugs in pregnancy. *Pediatrics*, 118, e1139-e1145.
- AVELINO, M. M., AMARAL, W. N., RODRIGUES, I. M. X., RASSI, A. R., GOMES, M. B. F., COSTA, T. L. & CASTRO, A. M. 2014. Congenital toxoplasmosis and prenatal care state programs. *Bmc Infectious Diseases*, 14.
- AVETTAND-FENOEL, V., MARLIN, S., VAULOUP-FELLOUS, C., LOUNDON, N., FRANCOIS, M., COULOIGNER, V., ROUILLON, I., DROUIN-GARRAUD, V., LACOURREYE, L., DENOYELLE, F., GUILLEMINOT, T., GRABAR, S. & LERUEZ-VILLE, M. 2013. Congenital Cytomegalovirus Is the Second Most Frequent Cause of Bilateral Hearing Loss in Young French Children. *Journal of Pediatrics*, 162, 593-599.
- BALE, J. F. 2009. Fetal Infections and Brain Development. *Clinics in Perinatology*, 36, 639-+.
- BAQUERO-ARTIGAO, F. 2010. Citomegalovirus congénito: ¿ es necesario un cribado serológico durante el embarazo? *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 28, 363-369.
- BARBI, M., BINDA, S. & CAROPPO, S. 2006. Diagnosis of congenital CMV infection via dried blood spots. *Reviews in Medical Virology*, 16, 385-392.
- BOPPANA, S. B., FOWLER, K. B., BRITT, W. J., STAGNO, S. & PASS, R. F. 1999. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics*, 104, 55-60.
- BOPPANA, S. B., FOWLER, K. B., PASS, R. F., RIVERA, L. B., BRADFORD, R. D., LAKEMAN, F. D. & BRITT, W. J. 2005. Congenital cytomegalovirus infection: Association between virus burden in infancy and hearing loss. *Journal of Pediatrics*, 146, 817-823.
- BRISTOW, B. N., O'KEEFE, K. A., SHAFIR, S. C. & SORVILLO, F. J. 2011. Congenital cytomegalovirus mortality in the United States, 1990–2006. *PLoS Negl Trop Dis*, 5, e1140.
- CABALLERO-ORTEGA, H., URIBE-SALAS, F. J., CONDE-GLEZ, C. J., CEDILLO-PELAEZ, C., VARGAS-VILLAVICENCIO, J. A., LUNA-PASTEN, H., CANEDO-SOLARES, I., ORTIZ-ALEGRIA, L. B. & CORREA, D. 2012. Seroprevalence and

national distribution of human toxoplasmosis in Mexico: analysis of the 2000 and 2006 National Health Surveys. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 106, 653-659.

- CANEDO-SOLARES, I., ORTIZ-ALEGRIA, L. B., FIGUEROA-DAMIAN, R., BUSTOS-BAHENA, M. L., GONZALEZ-HENKEL, H., CALDERON-SEGURA, E., LUNA-PASTEN, H. & CORREA, D. 2009. Toxoplasmosis in pregnancy: determination of IgM, IgG and avidity in filter paper-embedded blood. *Journal of Perinatology*, 29, 668-672.
- CANTÓ-NOGUÉS, C., SÁNCHEZ-RAMÓN, S., ÁLVAREZ, S., LACRUZ, C. & MUÑOZ-FERNÁNDEZ, M. Á. 2005. HIV-1 Infection of Neurons Might Account for Progressive HIV-1-Associated Encephalopathy in Children. *Journal of Molecular Neuroscience*, 27, 11.
- CHUANG, Y. C., CHEN, J. Y., JI, D. D. & SU, P. H. 2012. Congenital toxoplasmosis in a neonate with significant neurologic manifestations. *Journal of the Formosan Medical Association*, 111, 232-233.
- CORREA BELTRÁN, M. D. & FIGUEROA DAMIÁN, R. 2014. *Infecciones Congénitas y Perinatales. Una visión integral*, México, Editorial Médica Panamericana.
- CORTINA-BORJA, M., TAN, H. K., WALLON, M., PAUL, M., PRUSA, A., BUFFOLANO, W., MALM, G., SALT, A., FREEMAN, K., PETERSEN, E., GILBERT, R. E. & EUROPEAN MULTICTR STUDY, C. 2010. Prenatal Treatment for Serious Neurological Sequelae of Congenital Toxoplasmosis: An Observational Prospective Cohort Study. *Plos Medicine*, 7, 11.
- DE-LA-TORRE, A., GONZALEZ-LOPEZ, G., MONTOYA-GUTIERREZ, J. M., MARIN-ARANGO, V. & GOMEZ-MARIN, J. E. 2011. Quality of Life Assessment in Ocular Toxoplasmosis in a Colombian Population. *Ocular Immunology and Inflammation*, 19, 262-266.
- DESMONDE, S., COFFIE, P., AKA, E., AMANI-BOSSE, C., MESSOU, E., DABIS, F., ALIOUM, A., CIARANELLO, A. & LEROY, V. 2011. Severe morbidity and mortality in untreated HIV-infected children in a paediatric care programme in Abidjan, Côte d'Ivoire, 2004-2009. *BMC Infectious Diseases*, 11, 182.
- DOLLARD, S. C., GROSSE, S. D. & ROSS, D. S. 2007. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Reviews in Medical Virology*, 17, 355-363.
- DREHER, A. M., ARORA, N., FOWLER, K. B., NOVAK, Z., BRITT, W. J., BOPPANA, S. B. & ROSS, S. A. 2014. Spectrum of Disease and Outcome in Children with Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Journal of Pediatrics*, 164, 855-859.
- DUBEY, J. P. & JONES, J. L. 2008. *Toxoplasma gondii* infection in humans and animals in the United States. *International Journal for Parasitology*, 38, 1257-1278.
- FERGUSON, D. J. P., BOWKER, C., JEFFERY, K. J. M., CHAMBERLAIN, P. & SQUIER, W. 2013. Congenital Toxoplasmosis: Continued Parasite Proliferation in the Fetal

Brain Despite Maternal Immunological Control in Other Tissues. *Clinical Infectious Diseases*, 56, 204-208.

- FLEGR, J., PRANDOTA, J., SOVICKOVA, M. & ISRAILI, Z. H. 2014. Toxoplasmosis - A Global Threat. Correlation of Latent Toxoplasmosis with Specific Disease Burden in a Set of 88 Countries. *Plos One*, 9, 22.
- FLEGR, J., PREISS, M., KLOSE, J., HAVLICEK, J., VITAKOVA, M. & KODYM, P. 2003. Decreased level of psychobiological factor novelty seeking and lower intelligence in men latently infected with the protozoan parasite *Toxoplasma gondii* Dopamine, a missing link between schizophrenia and toxoplasmosis? *Biological Psychology*, 63, 253-268.
- GAY, C. L., ARMSTRONG, F. D., COHEN, D., LAI, S., HARDY, M., SWALES, T., MORROW, C. & SCOTT, G. 1995. The effects of HIV on cognitive and motor development in children born to HIV-seropositive women with no reported drug use. *Pediatrics*, 96, 1078.
- GÓMEZ TOSCANO, V. 2012. Frecuencia de infección congénita por citomegalovirus en niños tamizados de la Ciudad de México. Obtención de grado de especialista en pediatría, Universidad Nacional Autónoma de México.
- GÓMEZ-MARIN, J. E., DE-LA-TORRE, A., ANGEL-MULLER, E., RUBIO, J., ARENAS, J., OSORIO, E., NUÑEZ, L., PINZON, L., MENDEZ-CORDOBA, L. C., BUSTOS, A., DE-LA-HOZ, I., SILVA, P., BELTRAN, M., CHACON, L., MARRUGO, M., MANJARRES, C., BAQUERO, H., LORA, F., TORRES, E., ZULUAGA, O. E., ESTRADA, M., MOSCOTE, SILVA, M. T., RIVERA, R., MOLINA, A., NAJERA, S., SANABRIA, A., RAMIREZ, M. L., ALARCON, C., RESTREPO, N., FALLA, A., RODRIGUEZ, T. & CASTAÑO, G. 2011. First Colombian Multicentric Newborn Screening for Congenital Toxoplasmosis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5, 10.
- GONZÁLEZ SALDAÑA, N., SALTIGERAL SIMENTAL, P. & MACÍAS PARRA, M. 2006. *Infectología Neonatal*, México, Mc Graw Hill.
- GONZÁLEZ-MORALES, T., BACALLO-GALLESTEY, J., GARCÍA-SANTANA, C. & MOLINA-GARCÍA, J. 1995. Prevalence of *Toxoplasma gondii* antibodies in a population of pregnant women in Cuba. *Gaceta Medica de Mexico*, 131, 5.
- GRAHAM, D. & LANTOS, P. 2002. *Greenfield's Neuropathology*, United Kingdom, Arnold.
- GRIFFITHS, P. D. 2012. Burden of disease associated with human cytomegalovirus and prospects for elimination by universal immunisation. *Lancet Infectious Diseases*, 12, 790-798.
- GUERRA, B., SIMONAZZI, G., PUC CETTI, C., LANARI, M., FARINA, A., LAZZAROTTO, T. & RIZZO, N. 2008. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 198.
- HUTCHINSON, M. K. & SANDALL, S. R. 1995. Congenital TORCH infections in infants and young children: Neurodevelopmental sequelae and. *Topics in Early Childhood Special Education*, 15, 65.

- KAŇKOV', Š. & FLEGR, J. 2007. Longer pregnancy and slower fetal development in women with latent "asymptomatic" toxoplasmosis. *BMC Infectious Diseases*, 7, 114-120.
- KANKOVA, S., SULC, J., KRIVOHLAVA, R., KUBENA, A. & FLEGR, J. 2012. Slower postnatal motor development in infants of mothers with latent toxoplasmosis during the first 18 months of life. *Early Human Development*, 88, 879-884.
- KHARRAZI, M., HYDE, T., YOUNG, S., AMIN, M. M., CANNON, M. J. & DOLLARD, S. C. 2010. Use of Screening Dried Blood Spots for Estimation of Prevalence, Risk Factors, and Birth Outcomes of Congenital Cytomegalovirus Infection. *Journal of Pediatrics*, 157, 191-197.
- KYLAT, R. I., KELLY, E. N. & FORD-JONES, E. L. 2006. Clinical findings and adverse outcome in neonates with symptomatic congenital cytomegalovirus (SCCMV) infection. *European Journal of Pediatrics*, 165, 773-778.
- LEUNG, A. K. C., SAUVE, R. S. & DAVIES, H. D. 2003. Congenital cytomegalovirus infection. *Journal of the National Medical Association*, 95, 213-218.
- LOMBARDI, G., GAROFOLI, F. & STRONATI, M. 2010. Congenital cytomegalovirus infection: treatment, sequelae and follow-up. *Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 23, 45-48.
- MALINGER, G., WERNER, H., LEONEL, J. C. R., REBOLLEDO, M., DUQUE, M., MIZYRYCKI, S., LERMAN-SAGIE, T. & HERRERA, M. 2011. Prenatal brain imaging in congenital toxoplasmosis. *Prenatal Diagnosis*, 31, 881-886.
- MANDELL, G., BENNETT, J. & DOLIN, R. 2009. *Principles and Practice of Infectious Diseases*, Churchill Livingstone, Elsevier.
- MANDUJANO, M. A. & SÁNCHEZ, M. D. C. 2005. La morbimortalidad perinatal y la génesis del daño neurológico. *Revista de Ciencias Clínicas*, 6, 79-90.
- MARANGONI, A., CAPRETTI, M. G., DE ANGELIS, M., NARDINI, P., COMPRI, M., FOSCHI, C., ORLANDI, A., MARSICO, C., RIGHETTI, F. & FALDELLA, G. 2014. Evaluation of a new protocol for retrospective diagnosis of congenital toxoplasmosis by use of Guthrie cards. *Journal of clinical microbiology*, 52, 2963-2970.
- MERCHANT, R. H. & LALA, M. M. 2012. Common Clinical Problems in Children Living with HIV/AIDS: Systemic Approach. *The Indian Journal of Pediatrics*, 79, 1506-1513.
- MINTZ, M. 1994. Clinical comparison of adult and pediatric NeuroAIDS. *Advances in neuroimmunology*, 4, 207-221.
- MISONO, S., SIE, K. C. Y., WEISS, N. S., HUANG, M. L., BOECKH, M., NORTON, S. J. & YUEH, B. 2011. Congenital Cytomegalovirus Infection in Pediatric Hearing Loss. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery*, 137, 47-53.

- MOHAMED ALSAMARAI, A. & MOHAMED ALJUMAILI, Z. K. 2013. SEROEPIDEMIOLOGY OF TOXOPLASMA, RUBELLA, CYTOMEGALOVIRUS AND HERPES SIMPLEX VIRUS -2 IN WOMEN WITH BAD OBSTETRIC HISTORY. PART I: TOXOPLASMA AND RUBELLA INFECTIONS. *Our Dermatology Online / Nasza Dermatologia Online*, 4, 522-535.
- MSELLATI, P., LEPAGE, P., HITIMANA, D.-G., VAN GOETHEM, C., VAN DE PERRE, P. & DABIS, F. 1993. Neurodevelopmental Testing of Children Born to Human Immunodeficiency Virus Type 1 Seropositive and Seronegative Mothers: A Prospective Cohort Study in Kigali, Rwanda. *Pediatrics*, 92, 843.
- MWANIKI, M. K., ATIENO, M., LAWN, J. E. & NEWTON, C. 2012. Long-term neurodevelopmental outcomes after intrauterine and neonatal insults: a systematic review. *Lancet*, 379, 445-452.
- NOYOLA, D. E., JIMENEZ-CAPDEVILLE, M. E. & DEMMLER-HARRISON, G. J. 2010. Central nervous system disorders in infants with congenital cytomegalovirus infection. *Neurological Research*, 32, 278-284.
- NOYOLA, D. E., MATIENZO-SERMENT, L., RODRÍGUEZ-VIDAL, S. O., OCHOA-PÉREZ, U. R., PIÑA-GRANJA, J. M. & GARCÍA-SEPÚLVEDA, C. A. 2011. Infección congénita por citomegalovirus en recién nacidos del estado de San Luis Potosí, México. (Spanish). *Congenital cytomegalovirus infection in newborn infants from the state of San Luis Potosí, Mexico.* (English), 53, 513-515.
- OSIYA, S., BINESH, F., FERDOSIAN, F. & SHAKIBA, M. 2012. Hematologic manifestations in a child with HIV; a Case Report. *Iranian journal of pediatric hematology and oncology*, 2, 178.
- PERLMAN, J. M. & ARGYLE, C. 1992. Lethal cytomegalovirus infection in preterm infants: clinical, radiological, and neuropathological findings. *Annals of neurology*, 31, 64-68.
- PEYRON, F., GARWEG, J. G., WALLON, M., DESCLOUX, E., ROLLAND, M. & BARTH, J. 2011. Long-term Impact of Treated Congenital Toxoplasmosis on Quality of Life and Visual Performance. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 30, 597-600.
- PRANDOTA, J. 2010. Neuropathological changes and clinical features of autism spectrum disorder participants are similar to that reported in congenital and chronic cerebral toxoplasmosis in humans and mice. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 4, 103-118.
- PRAYSON, R. 2005. *Neuropathology*, United States, Pennsylvania, Elsevier, Churchill Livingstone.
- RIDAURA-SANZ, C., DE LEÓN-BOJORGE, B. & LÓPEZ-CORELLA, E. 2007. SIDA en niños y adolescentes. Un estudio de 34 autopsias en dos décadas. *Acta Pediátrica de México*, 28, 270-277.
- ROBERT-GANGNEUX, F. & DARDE, M. L. 2012. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. *Clinical Microbiology Reviews*, 25, 264-296.

- ROBERT-GANGNEUX, F., MURAT, J.-B., FRICKER-HIDALGO, H., BRENIER-PINCHART, M.-P., GANGNEUX, J.-P. & PELLOUX, H. 2011. The placenta: a main role in congenital toxoplasmosis? *Trends in parasitology*, 27, 530-536.
- ROSSO, F., LES, J., AGUDELO, A., VILLALOBOS, C., CHAVES, J., TUNUBALA, G., MESSA, A., REMINGTON, J. S. & MONTOYA, J. G. 2008. Prevalence of infection with *Toxoplasma gondii* among pregnant women in Cali, Colombia, South America. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 78, 5.
- SHAN, R. B., WANG, X. L. & FU, P. 2009. Growth and Development of Infants with Asymptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. *Yonsei Medical Journal*, 50, 667-671.
- SHERR, L., CROOME, N., BRADSHAW, K. & CASTANEDA, K. P. 2014. A systematic review examining whether interventions are effective in reducing cognitive delay in children infected and affected with HIV. *Aids Care-Psychological and Socio-Medical Aspects of Aids/Hiv*, 26, S70-S77.
- SHET, A. 2011. Congenital and perinatal infections: throwing new light with an old TORCH. *The Indian Journal of Pediatrics*, 78, 88-95.
- STILLWAGGON, E., CARRIER, C. S., SAUTTER, M. & MCLEOD, R. 2011. Maternal Serologic Screening to Prevent Congenital Toxoplasmosis: A Decision-Analytic Economic Model. *Plos Neglected Tropical Diseases*, 5.
- SWANSON, E. C. & SCHLEISS, M. R. 2013. Congenital Cytomegalovirus Infection New Prospects for Prevention and Therapy. *Pediatric Clinics of North America*, 60, 335-+.
- TORGERSON, P. R. & MASTROIACOVO, P. 2013. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. *Bulletin of the World Health Organization*, 91, 501-508.
- TUTSUI, Y., KOSUGI, I., SHINMURA, Y. & NAGAHAMA, M. 1997. Congenital Infection and Disorders of Brain Development: With Special Reference to Congenital Cytomegalovirus Infection. *Symposium of Enviromental Factors and Disorders of the Developmental Brains*. Sapporo, Japan.
- VAN RIE, A., HARRINGTON, P. R., DOW, A. & ROBERTSON, K. 2007. Neurologic and neurodevelopmental manifestations of pediatric HIV/AIDS: a global perspective. *European Journal of Paediatric Neurology*, 11, 1-9.
- VARELLA, I. S., CANTI, I. C., SANTOS, B. R., COPPINI, A. Z., ARGONDISSO, L. C., TONIN, C. & WAGNER, M. B. 2009. Prevalence of acute toxoplasmosis infection among 41,112 pregnant women and the mother-to-child transmission rate in a public hospital in south Brazil. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, 104, 15.
- VAZ, R. S., THOMAZ-SOCCOL, V., SUMIKAWA, E. & GUIMARÃES, A. T. 2010. Serological prevalence of *Toxoplasma gondii* antibodies in pregnant women from Southern Brazil. *PARASITOLOGY RESEARCH*, 106, 5.

- VELA-AMIEVA, M., CANEDO-SOLARES, I., GUTIERREZ-CASTRELLON, P., PEEREZ-ANDRADE, M., GONZAALIZ-CONTRERAS, C., ORTIZ-CORTES, J., ORTEGA-VELAZQUEZ, V., GALVAN-RAMIREZ, M. D. L., RUIZ-GARCIA, M., SALTIGERAL-SIMENTEL, P., ORDAZ-FAVILA, J. C., SAANCHEZ, C. & CORREA, D. 2005. Short report: Neonatal screening pilot study of *Toxoplasma gondii* congenital infection in Mexico. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 72, 142-144.
- VILLENA, I., ANCELLE, T., DELMAS, C., GARCIA, P., BREZIN, A. P., THULLIEZ, P., WALLON, M., KING, L., GOULET, V., TOXOSURV, N. & NATL REFERENCE CTR, T. 2010. Congenital toxoplasmosis in France in 2007: first results from a national surveillance system. *Eurosurveillance*, 15, 14-19.
- WANG, C. B., ZHANG, X. Y., BIALEK, S. & CANNON, M. J. 2011. Attribution of Congenital Cytomegalovirus Infection to Primary Versus Non-Primary Maternal Infection. *Clinical Infectious Diseases*, 52, E11-E13.
- WORLD-HEALTH-ORGANIZATION 2007. WHO case definitions of HIV for surveillance and revised clinical staging and immunological classification of HIV-related disease in adults and children. In: PROGRAMME, H. A. (ed.). France: World Health Organization.
- YINON, Y., FARINE, D., YUDIN, M. H., GAGNON, R., HUDON, L., BASSO, M., BOS, H., DELISLE, M.-F., MENTICOGLU, S., MUNDLE, W., OUELLET, A., PRESSEY, T., ROGGENSACK, A., BOUCHER, M., CASTILLO, E., GRUSLIN, A., MONEY, D. M., MURPHY, K., OGILVIE, G., PAQUET, C., VAN EYK, N. & VAN SCHALKWYK, J. 2010. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Journal Of Obstetrics And Gynaecology Canada: JOGC = Journal D'obstétrique Et Gynécologie Du Canada: JOGC*, 32, 348-354.