

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**UNIDAD DE SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN**



**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:**

**“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA  
SEROPREVALENCIA DE INFECCIONES CONGÉNITAS EN  
RECIÉN NACIDOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL  
DOCENTE CAJAMARCA, 2023”**

**PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE MÉDICO  
ESPECIALISTA EN:  
PEDIATRÍA**

**AUTOR:**

**M.C JEAN PAUL LINARES FALLA**

**ASESOR**

**M.C MARCO BARRANTES BRIONES**

**ORCID:**

**0000 0002 2747 5204**

**CAJAMARCA, 2023**



**Universidad Nacional de Cajamarca**

“Norte de la Universidad Peruana”

Fundada por Ley 14015 del 13 de febrero de 1962

**FACULTAD DE MEDICINA**

Unidad de Investigación

CAJAMARCA-PERU



**CONSTANCIA DE REVISIÓN DE LA TESIS POR EL SOFTWARE ANTI PLAGIO  
URKUND**

El Director del Centro de Investigación de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Cajamarca, hace constar que: el Proyecto de Investigación titulado: **“FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA SEROPREVALENCIA DE INFECCIONES CONGÈNITAS EN RECIÈN NACIDOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE CAJAMARCA, 2023”**; elaborado por el Médico Residente: **JEAN PAUL LINARES FALLA**, pasó satisfactoriamente la revisión por el **Software Antiplagio Urkund**, con un porcentaje de autenticidad del 17 %; y le asigna el Código N° D137353666.

Se expide la presente, a solicitud del interesado para los fines que estime conveniente.

Cajamarca, 15 de noviembre del 2023



UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA

*Mg. MC. Wilder A. Guevara Ortiz*  
-----  
Mg. MC. Wilder A. Guevara Ortiz  
DIRECTOR

## CÁPITULO I: GENERALIDADES

### 1. TÍTULO DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN:

FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LA SEROPREVALENCIA DE INFECCIONES CONGÉNITAS EN RECIÉN NACIDOS ATENDIDOS EN EL HOSPITAL REGIONAL DOCENTE CAJAMARCA, 2023.

### 2. NOMBRE DEL AUTOR DEL TRABAJO:

- **Dr. Jean Paul Linares Falla.**

Médico Residente 3er año - Pediatría.

### 3. ESPECIALIDAD: Pediatría

### 4. NOMBRE DEL ASESOR DEL TRABAJO:

- **Dr. Marco Barrantes Briones**

Médico Pediatra del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

Tutor de la Especialidad de Pediatría.

### 5. TIPO DE INVESTIGACIÓN: Descriptiva

### 6. RÉGIMEN DE INVESTIGACIÓN: Libre

### 7. AREA DE INVESTIGACIÓN: Salud materna, perinatal y neonatal.

### 8. LINEA DE INVESTIGACIÓN: Causa, determinantes y repercusiones de la morbimortalidad neonatal.

### 9. INSTITUCIÓN DONDE SE DESARROLLARÁ EL PROYECTO: Hospital Regional Docente de Cajamarca

### 10. LOCALIDAD DONDE SE DESARROLLARÁ EL PROYECTO: Cajamarca

### 11. UNIDAD ACADÉMICA:

- Universidad Nacional de Cajamarca
- Facultad de Medicina Humana
- Unidad de segunda especialización.

### 12. DURACIÓN TOTAL DE PROYECTO: Enero (2023) – Julio (2023)

ETAPAS	FECHA DE INICIO	FECHA DE TERMINO	DEDICACION SEMANAL (horas)
Elaboración del proyecto	05/01/2023	28/02/2023	4
Recolección de información	01/03/2023	30/04/2023	3

<b>Análisis y discusión</b>	01/05/2023	15/06/2023	3
<b>Elaboración de informe</b>	16/06/2023	30/07/2023	3

### 13. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES	TIEMPO	ENERO 2023 – JULIO 2023						
		E	F	M	A	M	J	J
Diseño del proyecto de tesis		x						
Elaboración del proyecto de tesis		x	x	x				
Presentación del proyecto de tesis					x			
Revisión y corrección del proyecto de tesis						x	x	x
Presentación final del proyecto de tesis								x

### 14. RECURSOS DISPONIBLES

a. Autor del Proyecto :

- **DR. JEAN PAUL LINARES FALLA**

b. Asesor del Proyecto :

- **DR. MARCO BARRANTES BRIONES**

c. Recién nacidos atendidos en el servicio de Neonatología, en el año 2023.

### 15. PRESUPUESTO

MATERIALES	CANTIDAD	COSTO (S/.)
<b>BIENES DE CONSUMO</b>		
a) Material de escritorio		
• Papel bond 80gr A4	2 ciento	S/. 54.00
• Lapiceros	6 unid.	S/. 6.00
• Lápices	6 unid.	S/. 3.00
• Corrector	2 unid.	S/. 5.00
• Borradores	2 unid.	S/. 1.00
• USB – 16 gb	2 unid.	S/. 32.00
• Fólder A4	6 unid.	S/. 3.00

• Laptop	1 unid.	S/. 1700.00
<b>SUBTOTAL: S/. 1804.00</b>		
<b>TARIFAS DE SERV. BASICO</b>		
• Internet	50 horas	S/. 50.00
• Línea móvil de celular	5 meses	S/. 350.00
<b>SUBTOTAL: S/. 400.00</b>		
<b>PASAJES Y GASTOS DE TRANSPORTE PARA 1 PERSONA</b>		
• Pasaje Domicilio - H.R.D.C.	25 veces	S/. 50.00
<b>SUBTOTAL: S/. 50.00</b>		
<b>OTROS SERVICIOS DE TERCEROS</b>		
• Impresión	5 veces	S/. 200.00
• Fotocopiado	10 veces	S/. 240.00
• Encuadernación de informe final	3 veces	S/. 180.00
• Estadístico (asesoría)	5 veces	S/. 800.00
<b>SUBTOTAL: S/. 1420.00</b>		
<b>PRUEBAS DE LABORATORIO</b>		
• PCR	120 pruebas	S/. 24000.00
<b>SUBTOTAL: S/. 24000.00</b>		
<b>TOTAL</b>		<b>S/. 27674.00</b>

**16. FINANCIAMIENTO:** Financiado por la Universidad Nacional de Cajamarca.

## CAPÍTULO II: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 2.1 Situación de la Problemática

El embarazo es un evento fisiológico, que, en ocasiones, se expone a eventos patológicos tales como las infecciones, que afectan en primer lugar a la gestante y luego pueden propagarse al producto (feto o recién nacido). La infección puede adquirirse en diferentes períodos: en el útero, al momento del parto o en el período posnatal. Estas infecciones se denominan congénitas y constituyen una de las causas principales de morbilidad y mortalidad fetal y neonatal. Las infecciones congénitas, pueden ser asintomáticas al nacer y tener manifestaciones clínicas tardías que se hacen evidentes solo en etapas posteriores de la vida, principalmente en los primeros años de la niñez<sup>1</sup>.

El síndrome de TORCH es una infección materna que afecta al feto en gestación. Este síndrome corresponde a un conjunto de signos y síntomas que presenta el recién nacido afectado por la infección congénita y que es producida por diversos agentes etiológicos tanto virales como parasitarios y micóticos que se han agrupado en la sigla TORCH. Esta sigla fue creada por Nehmias en 1971 para designar a este grupo de agentes causales. Entre estos se cuentan: *Toxoplasma gondii*, virus Rubeola, Citomegalovirus, virus Herpes simplex y otros (virus hepatitis B y C, enterovirus, adenovirus, *Treponema pallidum*, *M. tuberculosis*, virus Varicela-zoster, virus Epstein-Barr, Parvovirus B19, virus de la inmunodeficiencia humana, *Candida*, etc).<sup>2</sup>

En 1971, Nahmias denomina al grupo de microorganismos causales de estas infecciones, con el acrónimo TORCH (T = Toxoplasma) (O = Others) (R = Rubella) (C = Cytomegalovirus) (H = Herpes virus simplex 1 and 2). Posteriormente, se añade la letra S (Syphilis) y se convierte en TORCHS (1), este acrónimo se utiliza en forma universal para caracterizar a aquel feto o recién nacido (RN) que presenta un cuadro clínico compatible con una infección congénita y que permite un enfrentamiento racional, tanto diagnóstico como terapéutico.<sup>2</sup>

Según Cofre, el trastorno TORCH se ajusta a un grupo de indicios y signos que afecta al feto como al recién nacido provocado por la infección congénita y originada por una secuencia de agentes infecciosos. La patología de TORCH puede ser transmitida vía transplacentaria, en el momento del parto o por lactancia materna<sup>3</sup>. Además, en el 2020, la OMS estima que cerca de 1.200.000 mujeres de edad fértil están infectadas con T. Cruzi. El 50% se localiza en México, Argentina y Colombia, con transmisión transplacentaria que varía de 1 al 40%. La frecuencia de transmisión de madre a hijo varía de 2,1 al 9,8%, de quienes el 70 al 80% nacen asintomáticos y en aquellos que se presentan manifestaciones clínicas, estos semejan el síndrome de TORCH. La vía transplacentaria es el principal mecanismo de transmisión<sup>4</sup>. Las infecciones con virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1) y tipo 2 (VHS-2) son de gran seroprevalencia. La incidencia en Estados Unidos es del 60% para VHS-1 y del 17% para VHS-2<sup>5</sup>.

En América Latina, en Ecuador, la toxoplasmosis es un problema de salud pública en el Ecuador, en la Costa la prevalencia se incrementa

hasta el 74 %, en la Sierra con el 36% se sitúa en la provincia de Chimborazo para *T. gondii* y en Quito las cifras alcanzan un 40%<sup>6</sup>. En Colombia, la rubéola es una enfermedad exantemática que se produce en la infancia. Cuando esta patología se presenta en las embarazadas y afecta el feto en desarrollo, este puede causar el síndrome de rubéola congénita, originando anomalías cardíacas con un 67%. Entre las cuales, la más frecuente es la persistencia del conducto arterioso (21%), seguida de la estenosis valvular pulmonar (17%)<sup>7</sup>. Reetz y col. en su investigación publicada en el año 2021 en Colombia, sobre toxoplasmosis congénita, se examinó un total de 187 lactantes, 29 bebés (15,5%) tenían toxoplasmosis congénita, de los cuales 19 (10,2%) tenían anomalías oculares, incluida retinocoroiditis (76,3%), anomalías del nervio óptico (13,2%), microftalmia (2,6%) y catarata (5,3%)<sup>8</sup>.

Moreira, en su investigación publicada en el año 2020, "Rubéola y síndrome de rubéola congénita en Ecuador. Se estima que del 5% al 10% de los recién nacidos infectados con rubéola serán sintomáticos y la mayoría de ellos desarrollarán secuelas neurológicas después. El riesgo de la infección durante el embarazo puede darse en un 40% de los casos, pudiendo terminar en serias consecuencias para el feto<sup>9</sup>.

Una de la infección es la toxoplasmosis, es la zoonosis más frecuente en el mundo, la incidencia anual es de 190 a 100 casos, equivalente a una carga de 1,20 millones de años de vida con discapacidad. La seroprevalencia, medida por anticuerpos IgG específicos contra *T. gondii*, varía entre el 1% y el 99%; siendo en Sudamérica donde se

encuentra la mayor seroprevalencia, 29,9% a 71,8% en Colombia 14,2% en Venezuela, 49,2% en Brasil, 18,33% a 51,75% en Argentina, 55,9% en Chile y 23% a 94,3% en Paraguay<sup>10</sup>.

En el Perú, la toxoplasmosis congénita es un problema de salud pública importante y de muy alta prevalencia, considerando que más de la mitad de la población en Perú tuvo contacto con el parásito *Toxoplasma gondii* según los estudios realizados por el Instituto Nacional de Salud en diferentes regiones durante los años 2012 y 2013. Aparecen de 2 a 8 por cada 1000 recién nacidos con toxoplasma congénita<sup>11</sup>.

En cuanto a la sífilis la Organización Mundial de la Salud (OMS), estima que en el año 2012 se habrían presentado 5,6 millones casos de sífilis, cuya tasa de incidencia por sexo fue de 1,5 casos por mil mujeres. Con relación a la transmisión vertical, en el año 2012 se estimó que ocurrieron 143.000 muertes fetales tempranas o muertes fetales, 62.000 muertes neonatales y 44.000 recién nacidos prematuros o de bajo peso al nacer<sup>12</sup>. Globalmente es la principal causa de muerte fetal con más de 212,000 muertes/año y se estima que nacen más de 164,000 niños con sífilis congénita (SC) al año<sup>12</sup> al analizar la seroprevalencia de 31 países alrededor del mundo la OMS reportó que la prevalencia más alta fue en la región de América (excluyendo Estados Unidos y Canadá) con un valor de 3.9%, seguida de África con 1.98%<sup>12</sup>.

En América Latina Entre 2010 y 2015, los casos de SC se duplicaron, 170 de cada 100.000 niños nace con esta enfermedad en la región, la

Organización de las Naciones Unidas (ONU) señala que, en 2010, se presentaron 10.850 casos de sífilis congénita mientras que en 2015 se llegó a 22.400<sup>12</sup>. En Chile la tasa de sífilis congénita se mantuvo estable en 0,2 casos por mil nacidos vivos corregidos hasta el 2013<sup>12</sup> y en el Perú, desde el año 2000 al 2015 se han notificado 7 448 casos de SC, de los cuales 6 546 fueron notificados como casos confirmados, 562 como casos probables y 340 descartados. En los últimos 4 años la incidencia de SC se encuentra entre 0.4 y 0.6 por 1000 nacidos vivos, sin incluir los óbitos fetales. Las regiones con mayor incidencia se ubican tanto en costa, selva y sierra<sup>12</sup>.

Respecto a la rubéola, la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud informan que, en 2016, se reportaron 2 casos confirmados de rubéola importados, uno en Canadá y otro en Estados Unidos. No se reportaron casos confirmados de síndrome de rubéola congénita. En 2017, se reportaron 8 casos confirmados de rubéola importados, 1 caso en México y 7 casos en Estados Unidos. Adicionalmente se reportaron dos casos confirmados de síndrome de rubéola congénita en Estados Unidos. En 2018, se reportaron 4 casos confirmados de rubéola asociados a importación, 2 casos en México y 2 casos en Estados Unidos. Adicionalmente se reportó un caso confirmado de síndrome de rubéola congénita en Canadá. En 2019, Argentina y Chile notificaron casos confirmados. Argentina notificó 3 casos confirmados de rubéola, Chile notificó un caso confirmado de rubéola importado<sup>13</sup> y en el Perú, en el año 2016 se notificaron 313

sospechosos de rubéola y 33 sospechosos de sarampión, 337 fueron descartados y 9 están pendientes de clasificación<sup>13</sup>.

En el año 2021, la Sociedad Chilena de Obstetricia y Ginecología, epidemiológicamente menciona que el citomegalovirus (CMV) es la causa más frecuente de infección congénita, con prevalencias que varían según la región y el nivel socioeconómico, siendo en general del 0,2% al 6%<sup>1,2</sup> alrededor del mundo. La infección fetal puede ocurrir por una primoinfección materna durante el embarazo o ser secundaria a una reactivación o reinfección viral (infección no primaria), con un riesgo de transmisión del 30% al 40% y del 1% al 2%, respectivamente<sup>14</sup>.

Sin embargo, esto es solamente teórico, en el Perú son pocos los estudios actualizados acerca del tema, pues en la práctica no se efectúan exámenes a las gestantes, en la atención prenatal, con el fin de diagnosticar tempranamente algún tipo de infección y es el pediatra el que se ve enfrentado a esta problemática cuando se encuentra con un neonato con manifestaciones clínicas sugerentes de alguna infección congénita siendo preciso realizar el diagnóstico por primera vez y de forma inmediata a fin de prevenir secuelas posteriores, en algunos niños en los que aún es posible adoptar una conducta recuperativa<sup>15</sup>.

En cambio, en la región Cajamarca, el tema a investigar no ha sido mencionado, pero si relacionado con la enfermedad del Zika. Es desde esta perspectiva que se pretende la realización del presente estudio con el objetivo de la seroprevalencia de infecciones congénitas,

utilizando la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR), en recién nacidos atendidos en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca.

## **2.2 Problema de Investigación**

### **2.2.1 Problema General**

¿Cuál es la asociación entre factores de riesgo y la seroprevalencia de las infecciones congénitas en recién nacidos atendidos en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente Cajamarca, 2023?

## **2.3 Objetivos**

### **2.3.1 Objetivo General**

Determinar la relación entre factores de riesgo y la seroprevalencia de las infecciones congénitas en recién nacidos atendidos en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente Cajamarca, 2020.

### **2.3.2 Objetivos Específicos**

- Identificar la seroprevalencia de la toxoplasmosis en recién nacidos atendidos en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente Cajamarca, 2023.
- Determinar la seroprevalencia de la sífilis en recién nacidos atendidos en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente Cajamarca, 2023.

- Establecer la seroprevalencia de la rubeola en recién nacidos atendidos en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente Cajamarca, 2023.
- Determinar la seroprevalencia del citomegalovirus en recién nacidos atendidos en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente Cajamarca, 2023.
- Determinar la seroprevalencia del herpes virus simple en recién nacidos atendidos en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente Cajamarca, 2023.

## **2.4 Justificación**

### **2.4.1 Justificación Teórica**

Las infecciones congénitas continúan siendo infecciones de transmisión vertical prevalentes, lo conforman principalmente el complejo TORCH (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes simplex). La primoinfección adquirida gestacionalmente, puede desencadenar pérdida fetal o compromiso neonatal severo y secuelas neurológicas que pueden ocasionar discapacidad de por vida, constituyendo un serio problema de salud pública, sin embargo, a pesar de que estas infecciones pueden prevenirse realizando tamizaje y adecuada interpretación durante el control prenatal tal como lo hacen en países de Colombia, Brasil, Francia y otros, a fin de que las madres gestantes sean evaluadas para ver si están infectadas y tomar las medidas, en el Perú y mucho menos en

Cajamarca, aún no se hace este tamizaje a las embarazadas, ni siquiera se desarrollan campañas de prevención y orientación y cuando la gestante llega al final de la gestación la infección ya ha sido transmitida al producto, quien en ocasiones se puede mostrar asintomático y presentar el daño en años posteriores, pero también puede presentar manifestaciones clínicas como malformaciones congénitas, prematuridad, restricción de crecimiento intrauterino, alteraciones cerebrales u otras patologías que comprometen su vida, y no se tiene un diagnóstico preciso que permita brindar el tratamiento oportuno y efectivo, además no se conocen los factores asociados, por lo que se plantea la propuesta del presente estudio de investigación que tiene como objetivo determinar la asociación entre factores de riesgo y la seroprevalencia de las infecciones congénitas en recién nacidos atendidos en el servicio de neonatología del Hospital Regional Docente Cajamarca.

#### **2.4.2 Justificación Práctica**

La elevada morbilidad y mortalidad fetal y neonatal, y la presencia de importantes secuelas de los pacientes que presentan alguna infección congénita por el grupo TORCH, hacen que sea un problema de salud pública y sea necesaria su prevención, diagnóstico, seguimiento y tratamiento, razón de la presente investigación

A partir de esta premisa, se considera que el estudio es de gran impacto para la salud pública pues permitirá contribuir a un mayor conocimiento de las infecciones congénitas por TORCH en la región, los riesgos que significan para el recién nacido, y los factores de riesgo asociados; además de brindar datos estadísticos de esta patología, y proponer la implementación de campañas de comunicación y prevención dirigidas a gestantes y público en general y sugerir pruebas de tamizaje de infecciones por TORCH mediante la técnica del PCR, en todos los recién nacidos antes de la aparición de las manifestaciones clínicas, con el propósito de realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno y adecuado, en caso de tener presente las patologías.

## **2.5 Limitaciones de la investigación**

- Tamaño de la muestra: Debido a limitaciones de recursos y tiempo, es posible que el tamaño de la muestra sea relativamente pequeño, lo que podría afectar la representatividad de los resultados. Esto podría limitar la generalización de los hallazgos a la población más amplia de recién nacidos atendidos en el Hospital Regional Docente Cajamarca.
- Sesgo de selección: Existe la posibilidad de que se produzca un sesgo de selección en la muestra, ya que los recién nacidos incluidos en el estudio provienen de un único hospital regional. Esto podría limitar la representatividad de la población de estudio

y la aplicabilidad de los resultados a otras áreas geográficas o establecimientos de salud.

- Retrospectiva de los datos: La recolección de datos se basará en registros médicos y entrevistas retrospectivas, lo que podría implicar un riesgo de sesgos de memoria y falta de información completa y precisa. Además, la dependencia de los registros médicos existentes podría limitar la disponibilidad de ciertos datos relevantes para el estudio.
- Sesgo de información: Existe la posibilidad de que se presente un sesgo de información debido a la dependencia de la autodeclaración de los participantes o la información proporcionada por los profesionales de la salud. Esto podría afectar la precisión de los datos recopilados sobre los factores de riesgo asociados a la seroprevalencia de infecciones congénitas.
- Variables no controladas: Puede haber factores de confusión o variables no controladas que podrían influir en los resultados. Aunque se realizarán análisis estadísticos para ajustar o controlar ciertas variables, existe la posibilidad de que factores desconocidos o no medidos puedan influir en los resultados.
- Falta de seguimiento a largo plazo: Dado el diseño transversal de la investigación, no se realizará un seguimiento a largo plazo de los recién nacidos incluidos en el estudio. Esto podría limitar la capacidad de evaluar la evolución de las infecciones congénitas y los factores de riesgo asociados en el tiempo.

A pesar de estas limitaciones, se espera que este estudio proporcione información valiosa sobre los factores de riesgo asociados a la seroprevalencia de infecciones congénitas en recién nacidos atendidos en el Hospital Regional Docente Cajamarca, lo que podría contribuir al desarrollo de estrategias de prevención y manejo más efectivas en el futuro.

## **2.6 Consideraciones éticas**

En lo que corresponde las consideraciones éticas, el investigador garantizará que todos los participantes o sus representantes legales sean debidamente informados sobre los objetivos, procedimientos, posibles riesgos y beneficios de la investigación antes de su participación. Se obtendrá el consentimiento informado por escrito de todos los participantes o sus representantes legales, asegurando su voluntariedad y capacidad para participar en el estudio. Además, se mantendrá la confidencialidad de la información personal de los participantes. Los datos recopilados se manejarán de forma anónima y se protegerá la privacidad de los participantes. Se utilizarán códigos o identificadores en lugar de nombres reales para garantizar la confidencialidad de los datos.

Estas consideraciones éticas guiarán la planificación, implementación y difusión de los resultados de la investigación, asegurando el respeto por los derechos y el bienestar de los participantes involucrados en el estudio de factores de riesgo asociados a la seroprevalencia de infecciones congénitas en recién nacidos atendidos en el Hospital Regional Docente Cajamarca.

## CAPÍTULO III: MARCO TEÓRICO

### 3. MARCO TEORICO

#### 3.1 Antecedentes del Problema

##### A nivel internacional

Ávila y cols.<sup>16</sup>, se aplicó una investigación latinoamericana en el año 2023, la investigación se basa en los factores de riesgo del síndrome TORCH y su prevalencia en mujeres gestantes de América Latina, en el cual mencionaron que el síndrome de TORCH, se caracteriza por agrupar un grupo de infecciones de transmisión sexual, en la que se incluye la toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, sífilis, hepatitis b, entre otras, éstas suelen estar presente por diversos factores entre ellas la más frecuente es tener varias parejas sexuales a la vez por lo que conlleva un riesgo grave, sobre todo en el embarazo ya que puede transmitirse de manera vertical al feto o al momento de nacer, provocando así consecuencias desfavorables a ambas partes. El objetivo de la investigación fue analizar los factores de riesgo del síndrome TORCH y su prevalencia en mujeres gestantes de América Latina. El diseño metodológico que se aplicó fue documental en este estudio fue, descriptivo permitiendo la recolección de artículos relacionados con la problemática. Los resultados mostraron que dentro de América Latina los factores de riesgo más prominentes son tener varias parejas sexuales, la edad, y el uso de sustancias ilícitas, se puede enfatizar que una de las infecciones en mujeres gestantes con más prevalencia fue la toxoplasmosis, manifestando así que las consecuencias más relevantes dentro del

síndrome de TORCH son las malformaciones congénitas, abortos, y nacimientos prematuros entre otro, se llegó a la conclusión de que la prevalencia del síndrome de TORCH en mujeres gestantes en América Latina fue mayor en Venezuela para el 2012, seguido de Colombia, Bolivia, Uruguay y Ecuador presentando toxoplasmosis congénita.

**Yalaupari y cols.** <sup>17</sup>, en México en el 2023, realizaron una investigación donde conceptualizan que la Sífilis Congénita (SC) es una enfermedad transmitida por el *Treponema pallidum* al feto por circulación transplacentaria, usualmente a partir de la semana 20 de gestación. En el año 2019, México notificó 372 casos de dicha patología. Por otra parte, la infección por Citomegalovirus Congénita (CMVc) no es considerada de notificación obligatoria. Con estos antecedentes, reportamos el primer caso neonatal de Coinfección por *T. pallidum* y CMV de acuerdo con la literatura médica en español e inglés. Se trata de un Recién Nacido (RN) prematuro, que vio la luz en el Hospital de la Mujer en la Ciudad de México; gesta 1, de madre de 21 años sin control prenatal. Por vía vaginal se obtuvo producto femenino, peso 1,570 g (<PC 10); talla 39 cm (<PC 3), PC 27 cm (<PC 3), PT 26 cm, PA 26.5 cm, calificado con Apgar de 6/7 al 1 y 5 minuto de vida, por Capurro se clasificó de 34 semanas de gestación, y retraso de crecimiento intrauterino (RCIU). La exploración física documentó hepatoesplenomegalia, dentro del protocolo de estudio se consideró el abordaje TORCH dirigido. Las pruebas treponémicas fueron positivas, en la madre como en el neonato. La prueba para CC fue positiva en saliva. Las radiografías de huesos largos mostraron osteítis y epicondritis, se manejó con base en penicilina y ganciclovir. El control

prenatal es importante como manera preventiva para diagnosticar sífilis en la madre y dar un tratamiento temprano al caso. La hepatomegalia en el RN es un dato clínico importante para el abordaje diagnóstico específico.

**Hwang J. y cols.** <sup>18</sup>, en el Estados Unidos en el año 2019, en su investigación realizada con el objetivo de describir el enfoque clínico utilizado por los neonatólogos para el diagnóstico de infecciones congénitas / perinatales, determinaron que la calcificación del sistema nervioso central o hidrocefalia fue el desencadenante más común para obtener un diagnóstico de IPC (98%). La historia materna fue la menos frecuente (67%). En 422 (76%) utilizaron pruebas de detección generales tales como "prueba de título de TORCH" (57%) o IgG o IgM total (39%). La evaluación adicional se dirigió a secuelas clínicas conocidas; pero las pruebas de líquido cefalorraquídeo se usaron solo en el 65% de los sospechosos de tener HSV o sífilis. El 56% eligió una prueba treponémica en lugar de una prueba no treponémica para sífilis. Los análisis multivariantes no identificaron factores asociados con el enfoque de diagnóstico clínico.

**Wang I. y cols.** <sup>19</sup>, en China en el año 2019, realizaron un estudio prospectivo en una población de 1863 mujeres embarazadas con el objetivo de determinar la asociación de la infección por ToRCH y las malformaciones congénitas y determinaron que 102 participantes estaban infectados con ToRCH, la tasa de infección total fue del 6,06% (102/1683). La tasa de infección CMV (3.15%, 53/1683) fue la más alta. La tasa positiva de anticuerpos IgR ToRCH aumentó significativamente en

participantes con infección del tracto respiratorio superior (14,6%, 32/219) o con antecedentes adversos de embarazo (4,8%, 70/1464). Entre 85 participantes infectados con ToRCH, se observaron resultados adversos del embarazo en 57 casos que incluyeron abortos (31,8%, 27/85), nacimientos prematuros (8,2%, 7/85), malformaciones congénitas (12,9%, 11/85) y mortinatos. (9,4%, 8/85). Además, las malformaciones congénitas fueron mucho más altas que en aquellos sin infección por ToRCH (1,1%, 17/1598) ( $P < 0,001$ ).

**Chung Mh. y cols.**<sup>20</sup> en su investigación realizada con el objetivo de realizar la detección sistemática de toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus (CMV) y virus del herpes simple (TORCH) en la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y neonatos pequeños para la edad gestacional, en una población de 126 niños, mediante las pruebas de IgM en suero, urocultivo de CMV, cuantificación de ADN de CMV con reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real y prueba cualitativa de reagin plasmática rápida para sífilis, obtuvieron como resultados que de 119 exámenes de TORCH solo uno fue positivo para toxoplasmosis IgM. Este resultado se consideró falso positivo debido a la IgM negativa en las pruebas repetidas y la ausencia de síntomas clínicos.

**Villalobos**<sup>21</sup>, realizó un estudio acerca de la seroprevalencia de la toxoplasmosis congénita en la ciudad de Panamá y Panamá Oeste en el año 2019, donde factores de riesgos asociados a su transmisión; cuyo objetivo fue medir la seroprevalencia y factores de riesgo asociados a la transmisión de *Toxoplasma gondii* en mujeres embarazadas. Se tomó un

total de 2326 muestras en la sala de maternidad del Hospital Santo Tomás. La detección de anticuerpos IgG e IgM contra *T. gondii* se llevó a cabo utilizando las pruebas comerciales de Roche basadas en el principio de la técnica de quimioluminiscencia. Los resultados de este estudio mostraron que el 44,23% de las mujeres embarazadas analizadas tuvieron un contacto previo con el parásito (IgG +), el 1.81% tuvo posiblemente una infección reciente (IgM +) y el 55.76% fueron negativos para la detección de ambos anticuerpos (IgG e IgM), por lo tanto, un alto porcentaje de mujeres embarazadas corren riesgo de contraer una infección primaria con el parásito. Los casos de toxoplasmosis congénita fueron confirmados mediante pruebas moleculares [Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)] y se encontró un total de 10 casos con un porcentaje de prevalencia de 0.43%. Por otro lado, tres factores de riesgos de un total de 8 analizados mostraron diferencias significativas en los grupos étnicos, regiones estudiadas y nivel escolar.

**Cabezas y cols.**<sup>22</sup>, en la ciudad de Loreto en el año 2019, presentaron la investigación relacionada a la infección por los virus de la hepatitis B, D y por retrovirus en la etnia Matsés; su objetivo principal fue determinar la prevalencia de infección por los virus de la hepatitis B y D (VHB y VHD, respectivamente), VIH y HTLV-1/2 en la etnia matsés, después de la inmunización contra el VHB se realizó un estudio transversal y poblacional, utilizando pruebas de ELISA y qPCR en 963 pobladores. Las prevalencias de HBsAg, anti-HBc y anti-HBs fueron 3,3%, 36,0% y 58,7%, respectivamente. En el 3,1% de la población la carga viral fue mayor a 2000 UI/mL. En menores de 10 años, la prevalencia de HBsAg y anti-HBc

fue 0,0% y 2,6%, respectivamente, mientras que en el 94,4% se encontraron anticuerpos protectores. La prevalencia de infección por el VIH y el HTLV-1/2 fue 1,5% y 0,6%, respectivamente. Se concluye que existen tasas bajas de infección por el VHB y el VHD en la población infantil de la etnia matsés. Asimismo, se confirma la presencia de infección por el VIH y el HTLV-1/2.

## **3.2 Bases Teóricas**

### **3.2.1 Infección congénita**

La infección congénita, se define como la infección vertical transmitida de la madre al feto durante la gestación. En 1971, Nahmias denomina al grupo de microorganismos causales de estas infecciones, con el acrónimo TORCH (T = Toxoplasma) (O = Others) (R = Rubella) (C = Cytomegalovirus) (H = Herpes virus simplex 1 and 2). Posteriormente, se añade la letra S (Syphilis) y se convierte en TORCHS, y con la aparición de nuevas infecciones maternas transmisibles al feto, dentro del grupo O (Others), se incluyen un gran número de infecciones. En la actualidad, el término TORCH no es adecuado, y se debe nombrar cada infección con el nombre propio del agente causal (infección congénita por toxoplasmosis, etc.)<sup>23</sup>.

#### **Mecanismos de transmisión de la infección materna hacia el feto:**

En la gestante infectada, se produce una viremia, parasitemia o bacteriemia, que ocasiona que el microorganismo pase al feto. La principal vía de transmisión es la transplacentaria y el contacto directo con el microorganismo en el canal del parto. Son menos frecuentes, la

vía ascendente a través de infecciones genitourinarias y por procedimientos invasivos durante la gestación<sup>23</sup>.

**Diagnóstico de la infección congénita durante la gestación:** En la gestación, se debe diagnosticar la infección materna, que puede provocar la infección del feto (Tabla 1).

La sospecha es más fácil cuando la gestante presenta antes del embarazo una infección crónica o persistente; o bien, cuando durante la gestación aparece un cuadro clínico, con sintomatología propia de infección transmisible al feto. Lo más frecuente es la detección de una seroconversión materna o de signos sugestivos de infección fetal en las ecografías prenatales<sup>23</sup>. Lo más frecuente es la detección de una seroconversión materna o de signos sugestivos de infección fetal en las ecografías prenatales.

**Alteraciones ecográficas prenatales sugestivas de infección congénita:** Existen alteraciones sugestivas, pero no específicas de infección, aunque algunas son más frecuentes en una infección determinada. La infección congénita se ha de investigar cuando aparece un hidrops fetal o un retraso de crecimiento intrauterino, en especial, cuando es importante y precoz. Las alteraciones ecográficas fetales que aparecen son: alteraciones del sistema nervioso central, hepatomegalia, calcificaciones intrahepáticas, esplenomegalia, cardiopatía estructural o insuficiencia cardíaca, defectos esqueléticos, y polihidramnios. El estudio suele completarse con resonancia magnética y ecocardiografía fetal<sup>23</sup>.

**Diagnóstico de laboratorio de infección fetal:** El estudio fetal se realiza a través de líquido amniótico obtenido por amniocentesis, de biopsia corial y, con menos frecuencia, de sangre fetal por cordocentesis (funiculocentesis). Los microorganismos se detectan por serología, cultivo celular y reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La PCR es el método de elección más sensible y específico. En sangre fetal, la serología tiene poco valor, dado que la IgM tarda en aparecer y puede haber contaminación de la sangre fetal con la sangre materna<sup>23</sup>.

**Diagnóstico de laboratorio de infección congénita en el periodo neonatal:** Existen diversas técnicas para el diagnóstico de laboratorio de infección congénita (Tabla 2). La determinación de anticuerpos específicos mediante la serología, que determina las inmunoglobulinas G, M o A, es cada vez menos usada, dado que sus resultados son difíciles de interpretar y pueden tener poco valor.

La inmunoglobulina G atraviesa la placenta y en el neonato es positiva por transmisión pasiva materna y tarda meses en desaparecer. Las inmunoglobulinas A y M no atraviesan la placenta y un título positivo en la primera semana de vida indica infección; aunque la serología no siempre se positiviza tan rápido. El cultivo del germen es otra técnica útil, pero poco usada en la práctica clínica habitual, y el diagnóstico por inmunofluorescencia directa, se utiliza en las infecciones con lesiones cutáneas. En el momento actual, la técnica con más sensibilidad y especificidad es la PCR en sangre, líquido cefalorraquídeo, orina o en otras muestras (saliva, lesiones cutáneas) <sup>23</sup>.

**Posibles consecuencias de la infección materna sobre el feto:** Las consecuencias de la infección materna pueden ser: la muerte del embrión o del feto, la aparición de defectos congénitos, una infección clínica, una infección asintomática, o un recién nacido sano. En el neonato existen diferentes posibilidades: curación y recuperación de la infección aguda; presentar una infección persistente debido a que los microorganismos siguen estando en los tejidos; aparición de secuelas tardías en pacientes con o sin sintomatología al nacer y muerte en el periodo neonatal o, posteriormente, por la persistencia o complicaciones de la enfermedad<sup>23</sup>.

**Datos propios y características comunes de las infecciones congénitas:** La infección materna puede aparecer en cualquier periodo de la gestación. En el periodo embrionario, acostumbra a ser más grave y ocasionar aborto o malformaciones congénitas. La gestante puede infectarse sin mostrar sintomatología o mostrar una clínica trivial que no hace sospechar una infección que puede ser perjudicial para el feto. En estos casos, no suele hacerse el diagnóstico y se sospechará si aparecen alteraciones, en muchos casos ecográficas, durante el seguimiento obstétrico del embarazo.

Es importante conocer que, aunque la madre se infecte, no siempre el feto se infecta, y que la primera infección materna es más severa que la infección recurrente. La expresión clínica es similar en todas las infecciones congénitas, con un amplio margen de variabilidad (Tabla 3). Existen infecciones, en las que el recién nacido está asintomático y aparecerán secuelas; especialmente neurosensoriales, en etapas

posteriores de la vida<sup>23</sup>, pero cuando se evidencia clínicamente existen características que sugieren TORCH o infección congénita tales como retardo del crecimiento intrauterino, rash, petequias, púrpura, ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatía, hidrocefalia, calcificaciones intracraneales, sordera, anormalidades cardíacas, neumonía y anormalidades esqueléticas. Oculares como coriorretinitis (Toxoplasma, rubeola, citomagalovirus, herpes simple, sífilis); cataratas (rubeola, citomagalovirus); glaucoma (rubeola); microftalmia (toxoplasma, rubeola, citomagalovirus); conjuntivitis (herpes simple) y miopía (rubeola congénita) <sup>1</sup>.

El pediatra ha de estar alerta ante: un paciente previamente sano, sin antecedentes conocidos de infección materna durante la gestación, en el que aparecen manifestaciones clínicas sugestivas de una infección congénita; y, ante un neonato asintomático, con antecedentes de infección materna durante el embarazo, en el que se han de conocer y realizar el seguimiento de las posibles secuelas que, posteriormente, pueden aparecer<sup>23</sup>.

### **3.2.2.1 Infección congénita por toxoplasmosis**

La toxoplasmosis congénita es una enfermedad producida por la transmisión fetal, vía transplacentaria, de *Toxoplasma gondii* tras la primoinfección materna<sup>23</sup>.

*Toxoplasma gondii* es un protozoo tisular de distribución cosmopolita, intracelular obligado, del Phylum Apicomplexa.

## **Epidemiología**

El *Toxoplasma gondii* es un protozoo tisular, parásito intracelular de distribución cosmopolita, obligado, del Phylum Apicomplexa, donde el gato es el huésped definitivo y el hombre y los animales vertebrados los huéspedes intermediarios. El mecanismo de transmisión en la gestante es vía oral, a través de carne cruda o insuficientemente cocida o por el consumo de frutas y hortalizas contaminadas con ooquistes de *T. gondii* que provienen de las heces de gatos jóvenes infectados<sup>23</sup>. La toxoplasmosis es la zoonosis más frecuente en el mundo, con prevalencia de infección que alcanza hasta 80-90% en algunos países<sup>23</sup>.

**Enfermedad congénita. El riesgo de la transmisión al hijo:** La transmisión del parásito de la madre al hijo puede ocurrir únicamente cuando la infección se adquiere por primera vez durante el embarazo y su frecuencia aumenta gradualmente con el progreso de la gestación. En términos generales, un tercio de las madres con infección aguda darán a luz un hijo con toxoplasmosis, en su mayoría con un desarrollo normal; sin embargo, el 4% tiene posibilidades de morir, tener un daño neurológico permanente o compromiso visual desde los primeros años de vida<sup>2</sup>.

Luego de la primo-infección ocurrida durante el embarazo, puede sobrevenir la transmisión vertical del parásito al producto de la concepción y causar una amplia gama de secuelas que van desde el aborto espontáneo hasta el nacimiento de un niño con diferentes

manifestaciones clínicas o asintomáticas. Sin embargo, la mayoría de los RN infectados son aparentemente sanos y pueden presentar las manifestaciones de la infección años después del nacimiento. La transmisión placentaria ocurre en relación lineal con el tiempo de gestación: es baja la frecuencia en el primer trimestre y aumenta hacia el final del embarazo<sup>2</sup> por lo tanto la gravedad de las secuelas de la toxoplasmosis congénita (TC) está asociada a la edad del feto en el momento de la infección materna. Los niños nacidos de una madre infectada en el primer trimestre tienen alta probabilidad de estar gravemente afectados, mientras que 80% de los niños que se infectan durante el tercer trimestre nacen asintomáticos<sup>19</sup>. No obstante, la posibilidad de traspaso placentario durante el primer trimestre es muy baja; en contraste con el tercero, cuando los taquizoitos pueden atravesar la barrera placentaria con mayor facilidad. Se estima que la tasa de transmisión al feto es de 15 % si la infección materna es adquirida durante el primer trimestre, 30 % durante el segundo y 60 % durante el tercer trimestre de la gestación. Todos los recién nacidos (RN) con TC requieren tratamiento, incluyendo los que nacen asintomáticos para evitar el riesgo de desarrollo de secuelas tardía<sup>19</sup>. La enfermedad en el hijo se manifiesta en la vida intrauterina o después del nacimiento<sup>2</sup>.

El compromiso de quienes presentan la infección varía de acuerdo con el grado de lesión: corio-retinitis, ceguera, hidrocefalia, calcificaciones intracerebrales, epilepsia, retraso mental (RM) o retraso del desarrollo psicomotor (RDSPM). El riesgo de generar

lesiones es mayor en las primeras semanas y poco frecuente después de la semana 26<sup>21</sup>. El riesgo global de transmisión vertical del parásito en la infección materna es alrededor de 40%, pero se reduce significativamente con la administración de espiramicina. En las dos a tres últimas semanas de gestación, el riesgo alcanza a 90% y no debiera dejar de tratarse<sup>2</sup>.

### **Manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis congénita**

Existen cuatro formas de presentación:

- Enfermedad neonatal: RN gravemente afectado con expresión clínica de una enfermedad generalizada, compromiso del sistema nervioso central (SNC) y con secuelas que no siempre serán modificables con el tratamiento.
- Enfermedad que se manifiesta en los primeros meses de vida: Se incluyen los niños nacidos con enfermedad, aquellos con reconocimiento tardío de la enfermedad independientemente de la gravedad de los síntomas y niños que nacieron asintomáticos y los síntomas se manifestaron tardíamente. El diagnóstico del niño se efectúa meses después del nacimiento. Los signos y síntomas pueden desaparecer con el tratamiento.
- Enfermedad que se manifiesta tarde en la vida: Se diagnostica por la presencia de una secuela o la reactivación de una infección no diagnosticada durante la infancia. Se presenta con frecuencia como corio-retinitis y es menos frecuente con síntomas neurológicos como convulsiones o hidrocefalia por estenosis de un acueducto.

- Infección asintomática: El 90% de los niños infectados son clínicamente sanos y muestran IgG persistentes o crecientes como única expresión de su infección. Pueden padecer secuelas o desarrollar corio-retinitis, sordera, hidrocefalia, RM o RDSM años más tarde, por lo que requieren tratamiento<sup>2</sup>.

**Sintomatología en el recién nacido:** Los signos y síntomas de la TC son muchos y muy variados, pero no específicos (Tabla 4) También hay que considerar que la TC mantiene una expresión clínica semejante con otras infecciones congénitas, especialmente con la infección causada por Citomegalovirus (CMV).

Por su frecuencia y sus características clínicas, las lesiones corio-retinianas y las encefálicas son las más típicas y también, las más graves y deben buscarse en forma dirigida.

- Sistémica inicial (5%) con la tetrada sintomática de Sabin (hidrocefalia, calcificaciones intracraneales, convulsiones y coriorretinitis), y en general se trata de infecciones adquiridas antes de las 20 semanas. Si la infección es tardía, entonces encontraremos meningoencefalitis, fiebre, hepatoesplenomegalia, ictericia, exantema, neumonitis y diarrea, y en la analítica sanguínea suelen aparecer anemia, trombocitopenia y eosinofilia.
- Lesiones aisladas del sistema nervioso central u oculares (10 %) de pronóstico variable.

- Asintomáticos al nacer (85 %). Estos pueden desarrollar afectación neurológica y coriorretinitis durante su desarrollo, si no reciben tratamiento<sup>1</sup>.

**Diagnóstico etiológico:** El diagnóstico de la infección por *T. gondii* está basada primariamente en el estudio serológico.

- IgM es lo primero en aparecer, generalmente 1 semana después de la infección, siendo los títulos crecientes hasta 1-3 meses y luego decrecientes a partir de los 9 meses, llegando a la negativización. Un 9-27% de la población puede tener títulos persistentes de IgM por 2 o más años.
- IgG aparece a partir de las 2 semanas de infección llegando a un peak a los 3 meses, mantiene un plateau por 6 meses y luego de 1 año inicia un lento descenso hasta llegar a su nivel más bajo que se mantiene de por vida debido a la persistencia de los quistes latentes en el individuo infectado. La avidéz de estos anticuerpos IgG aumenta progresivamente durante los primeros 4 meses post infección.
- IgA tiene una cinética de producción similar a IgM, con un peak más tardío y persistencia de los anticuerpos por 3-4 meses post infección (Villard).

Lo ideal sería realizar el tamizaje sistemático de IgG anti-toxoplasma en toda mujer embarazada en el primer trimestre de gestación. Ante un resultado negativo la mujer embarazada se considera en riesgo de contraer la infección aconsejándose realizar

medidas preventivas primarias. Un resultado positivo puede tener dos interpretaciones:

- Hay que considerar que la IgG específica (+) es debida a una infección previa al embarazo y no realizar otros exámenes o
- Buscar infección reciente mediante detección de IgM; un resultado de IgM negativo indica que la infección fue antes del embarazo y, por tanto, sin riesgo para el feto<sup>2</sup>.

**Diagnóstico prenatal:** La detección de IgM materna en la mujer embarazada no significa necesariamente infección aguda, ya que puede persistir más de un año. Ante esta situación se puede realizar exámenes adicionales como determinación del test de avidéz y detección de IgA u obtener una segunda muestra de IgG, una vez transcurridas tres semanas, con objeto de ver si se producen diferencias significativas en el título de anticuerpos. La demostración de seroconversión entre dos muestras, separadas por dos a cuatro semanas y obtenidas durante el embarazo, confirma una infección aguda durante la gestación.

Los anticuerpos IgG de alta avidéz tardan en aparecer 12 a 16 semanas desde la infección y, por tanto, un resultado de alta avidéz en el primer trimestre del embarazo indica que la infección se produjo antes de 16 semanas, por lo que no hay riesgo para el feto. Por el contrario, una baja avidéz (o un resultado indeterminado) puede persistir por meses a años después de la infección primaria

y, por tanto, no debe ser utilizada como única prueba para confirmar una infección reciente.

Los anticuerpos de clase IgA aparecen poco después de los de clase IgM y persisten 6 a 7 meses desde la primo-infección. Sin embargo, se han detectado en algunos casos durante más de un año y su ausencia en un pequeño porcentaje de infecciones agudas, por lo que han de interpretarse junto con los resultados de avidéz. Los ensayos de avidéz y de IgA son útiles sólo cuando se dispone de una muestra de suero.

Cuando el diagnóstico se plantea en el segundo o tercer trimestre de gestación y no se dispone de una muestra del inicio del embarazo, la serología no nos permite descartar que se haya producido una infección al inicio del embarazo<sup>2</sup>. El diagnóstico prenatal de infección fetal es necesario cuando los resultados serológicos en la mujer embarazada son indicativos de infección durante la gestación o poco antes de esta o cuando existe evidencia ecográfica de daño fetal. El diagnóstico de infección fetal se basa en la detección del parásito y/o en la respuesta inmune específica en el feto. La detección del parásito por reacción de polimerasa en cadena (RPC) en muestras de líquido amniótico por amniocentesis es más rápida, sensible y segura que los métodos tradicionales (serología, cultivo e inoculación en ratón) siendo el método de elección<sup>2</sup>.

La RPC en líquido amniótico obtenido por amniocentesis a partir de la semana 18 de gestación, tiene una buena sensibilidad y una especificidad de 100%, con un valor predictor positivo de 100%; sin embargo, un resultado negativo no descarta totalmente la infección. La amniocentesis debe realizarse cuando haya transcurrido cuatro semanas desde la infección aguda en la mujer gestante<sup>2</sup>.

**Diagnóstico en el RN:** El diagnóstico serológico del RN se hace con la investigación de las inmunoglobulinas IgG, IgM, IgA e IgE específicas en sangre<sup>24</sup>. Las IgM, IgA e IgE no atraviesan la placenta, su detección indica producción fetal y se las utiliza como marcadores serológicos de infección congénita. La IgG atraviesa la placenta y en los niños no infectados, los títulos de las IgG (de origen materno), descienden hasta su desaparición total. Por el contrario, en los niños infectados los títulos se mantienen o aumentan y ofrecen un elemento diagnóstico fundamental. Al año del nacimiento el diagnóstico es definitivo, el niño será considerado libre de infección cuando las IgG específicas no sean detectables en su sangre. La persistencia de las IgG confirma la infección prenatal<sup>2</sup>. La técnica más sensible para la determinación de IgM, IgA e IgE es inmunosorbent agglutination assay (ISAGA) (21). El estudio serológico simultáneo de la sangre materna y del RN ofrece la utilidad diagnóstica comparativa; si alguno de los anticuerpos IgM, IgA o IgE está presente en la sangre del niño y no en la de la madre, confirma la infección congénita. El estudio serológico debe ser completado con la metodología directa que incluye el

aislamiento del parásito y la reacción de polimerasa en cadena (RPC) en la placenta, sangre de cordón y/o sangre del RN<sup>19</sup>.

La IgM o IgA pueden no ser detectadas hasta en 70% de los niños infectados en el primer trimestre de gestación, por lo que en estos casos se debe hacer el seguimiento serológico durante el primer año de vida. La desaparición de la IgG en el primer año de vida descarta la infección<sup>2</sup>. En el momento del parto se puede realizar estudio con RPC de la placenta lo que traduce la infección de la placenta, pero no necesariamente del RN, examen que tiene una especificidad de 97%. El estudio anátomo-patológico de la placenta es de baja sensibilidad y se desaconseja<sup>24</sup>.

La RPC en sangre, orina y LCR en el RN se puede realizar como complemento diagnóstico al estudio serológico cuando no se detecta IgA o IgM específicas. Esto último tiene una buena especificidad, pero baja sensibilidad, por lo que un resultado positivo confirma la infección, pero un resultado negativo no la descarta y requiere de seguimiento serológico<sup>24</sup>.

**Estudio complementario del RN:** Al RN con TC confirmada o probable deben realizarse estudios analíticos, de imagen y de microbiología.

- Hemograma y evaluación bioquímica completa incluyendo función hepática. Carecen de especificidad y sólo son necesarias para determinar el grado y la extensión de la enfermedad.
- Fondoscopia realizada idealmente por un oftalmólogo pediátrico.

- Neuroimágenes: ecografía cerebral o resonancia magnética (RM) cerebral. Una ecografía cerebral realizada por una persona experta puede obviar la RM. Los hallazgos más característicos son las calcificaciones y la hidrocefalia.
- Estudio citoquímico del LCR.
- Estudio microbiológico.
- Obligado: IgM e IgG en la primera semana de vida. Si está disponible, realizar también IgA.
- Recomendado: RPC en sangre, LCR y orina.
- Opcional: estudio de RPC en placenta<sup>19</sup>.

**Tratamiento:** En el recién nacido, si la toxoplasmosis es manifiesta o si la IgM o la PCR resultan positivas, se administrarán: pirimetamina (tableta de 25 mg) inicialmente 2 mg/kg/día en dos dosis, vía oral durante 2 días; a continuación 1 mg/kg/día en 2 dosis durante 2-6 meses y luego en días alternos; y sulfadiazina 100 mg/kg/día en 2 dosis vía oral y ácido fólico 10 mg/3 veces por semana, durante un año.

Deberán realizarse hemogramas de control para monitorizar la toxicidad de estos fármacos. Si existen procesos inflamatorios activos como meningoencefalitis o coriorretinitis, se recomienda añadir corticoides (prednisona 1 mg/kg/día en dos dosis) hasta la mejoría del cuadro<sup>1</sup>.

### 3.2.2.2 Infección congénita por sífilis

La sífilis congénita corresponde a la infección transplacentaria producida por *Treponema pallidum*, adquirida por el neonata vía transplacentaria de una madre que padece sífilis durante el embarazo<sup>8</sup>. Esta infección puede afectar al feto en cualquier etapa del embarazo y el riesgo de infección varía según la etapa evolutiva de la enfermedad en la gestante. El daño producido en el feto se relaciona con su capacidad de montar una respuesta inmune, lo que ocurre especialmente después de las 16-20 semanas de gestación. La infección produce un compromiso multisistémico y es así como las manifestaciones clínicas en el RN infectado son variadas y pueden estar presentes al nacer o desarrollarse en los primeros dos años de vida. Por lo tanto, el diagnóstico de esta patología es complejo y se basa en el análisis de los antecedentes epidemiológicos, serológicos y la clínica del binomio madre-hijo<sup>2</sup>.

Por lo general la infección fetal no ocurre antes de la semana 16 de gestación debido a que la capa de Langhans del corión ejerce efecto de barrera protectora, por lo que no se suelen ver abortos tempranos por lo que no se suelen ver abortos tempranos<sup>24, 25</sup>.

#### **Agente causal.**

*Treponema pallidum* es el agente causal, pertenece a la familia Spirochaetaceae, está compuesto por ocho a veinte espiras enrolladas, lo que le permite un movimiento rotatorio. Es una bacteria filiforme que no tiñe con los métodos convencionales

(Gram, naranja de acridina, otros). Cuenta con proteínas en su membrana externa que le facilitan la adherencia, atraviesa las membranas y la piel intacta. Es muy lábil a las condiciones ambientales, no se trasmite por la contaminación de objetos, sólo por contacto directo y su reservorio es exclusivamente humano. Es muy sensible a penicilina, con una concentración inhibitoria mínima (CIM) de 0,018 µg/ml y se multiplica cada 30 a 33 h<sup>2</sup>.

### **Epidemiología**

La principal vía de transmisión es trans-placentaria, si bien se describen casos que la han adquirido por contacto directo con secreciones o lesiones activas ricas en *T. pallidum*, presentes al momento del paso del RN, por el canal del parto. No se transmite por leche materna<sup>2, 27</sup>. El riesgo de transmisión al producto de la gestación varía según la etapa de la enfermedad en la mujer embarazada; es de 75-95% en sífilis con menos de un año de evolución (sífilis primaria, secundaria y latente precoz) y de 35-10% en sífilis con más de un año de evolución (sífilis latente tardía y sífilis terciaria); la situación de mayor riesgo para el feto se produce cuando la mujer embarazada cursa una sífilis secundaria. La infección no tratada en la mujer embarazada da origen a 25% de abortos, 25% de mortinatos y del 50% restante, 40% de los RN nacen con sífilis congénita sintomática y 60% nacen asintomáticos, pero desarrollaran la enfermedad en los primeros dos años de vida. Si la mujer gestante recibe un tratamiento adecuado, antes de las

16-20 semanas de gestación, 100% de los RN nacen sanos. Si el tratamiento fue posterior a ello se han observado secuelas en 1 a 3%. La gravedad de la infección se relaciona con el momento en que la mujer embarazada adquiere la infección, la edad gestacional, la carga infectante que afecta al feto y la oportunidad con que la madre establece una respuesta inmune<sup>2</sup>.

### **Cuadro clínico**

Se describen dos formas de presentación de la sífilis congénita, la forma precoz, que se manifiesta en los dos primeros años de vida y la forma tardía que se presenta después de esa edad.

Las manifestaciones clínicas de la sífilis congénita precoz, va desde la forma multisistémica, oligosintomática a la asintomática, siendo esta última la forma más frecuente.

- Forma multisistémica: Generalmente corresponde a un RN gravemente enfermo, de aspecto séptico, con RCIU, hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia, compromiso del SNC, hepatitis, pancreatitis, neumonía alba, glomerulonefritis, osteocondritis, corio-retinitis en “sal y pimienta”, uveítis, lesiones en la piel, e incluso, puede cursar con un shock séptico. En esta forma clínica, la manifestación más frecuente es la hepatoesplenomegalia, asociada a la presencia de anemia, trombocitopenia, con leucocitosis o leucopenia. La anemia hemolítica se presenta con test de Coombs negativo, se resuelve en forma lenta y puede persistir por semanas; se asocia a

formación de complejos inmunes, a crioglobulinemia y macroglobulinemia. La hepatitis puede ser de tipo colestásica y se resuelve lentamente, al igual que la anemia hemolítica, luego de una terapia adecuada; inicialmente puede apreciarse una exacerbación del cuadro posterior a la administración de penicilina G sódica. Del punto de vista gastrointestinal, también se describen manifestaciones como ileitis y enterocolitis necrosante<sup>2</sup>. Diez por ciento de los RN que presentan neumonía alba quedan con daño pulmonar crónico, especialmente prematuros y RN que requieren ventilación mecánica invasora. Además, se asocia a fibrosis obliterante focal.

El diagnóstico se confirma con relativa facilidad ya que, habitualmente cursan con elevadas diluciones de serología no treponémica en el suero.

- Forma oligosintomática: Se presenta generalmente en los primeros seis meses de vida y las manifestaciones clínicas más frecuentes son las lesiones de piel, mucosas y las alteraciones óseas. También pueden presentar, poliadenopatías, síndrome nefrótico, hepatitis y hemoglobinuria paroxística nocturna, entre otras manifestaciones.

Las lesiones cutáneas y mucosas se manifiestan con mayor frecuencia desde la segunda a la décima semana de vida, y pueden ser: exantema máculo-papular simétrico, lesiones descamativas y lesiones ampollares palmo-plantares que corresponden al pénfigo sifilítico. Las manifestaciones de

mucosas se presentan con mayor frecuencia entre los 7-10 días de vida y pueden corresponder a: rinitis mucosas, mucopurulenta o sanguinolenta, parches mucosos o placas blanquecinas en la lengua y faringe e incluso laríngeas; estas lesiones son ricas en espiroquetas y, por tanto, infectantes.

Dentro de las manifestaciones óseas se describe la osteocondritis, que origina la pseudoparálisis de Parrot, epifisitis y periostitis, que generalmente se manifiestan después del mes de vida<sup>2</sup>.

- Forma asintomática: Es la más frecuente. Los RN no presentan síntomas ni signos clínicos al nacer, la serología no treponémica es reactiva en similar o menor dilución a la observada en la madre, e incluso puede ser no reactiva, si la infección materna ocurrió muy cercana al parto; por lo tanto, en esta situación el diagnóstico de sospecha se debe establecer con los antecedentes epidemiológicos y serológicos de la madre. El 60% de los RN infectados nace asintomático y, de no ser tratados, desarrollará la enfermedad en las siguientes tres a ocho semanas de vida<sup>2</sup>.
- Neurolúes: La neurosífilis puede estar presente en cualquiera de estas formas, habitualmente es asintomática, y en pocos casos se pueden observar alteraciones del citoquímico del líquido cefalorraquídeo. En la era pre-tratamiento con penicilina, 15% de los RN con sífilis congénita desarrollaban formas meningo-vasculares, con manifestaciones como: meningitis, compromiso de pares craneales, hidrocefalia, infarto cerebral y diabetes

insípida. Si bien, las alteraciones en el citoquímico del LCR son infrecuentes, en el RN la presencia de más de 25 leucocitos por ml<sup>17</sup> y/o proteínas sobre 150 mg/dL (> a 170 mg/dL en prematuros) son sugerentes de una neurosífilis. Cabe señalar que 40 a 50% de los RN con sífilis sintomática presentan neurosífilis.

El VDRL reactivo en LCR se considera muy específico de neurosífilis aunque cabe la posibilidad de difusión de Ac maternos tipo IgG al suero y LCR del RN<sup>26</sup>. La detección de material genético, a través de técnicas de RPC en LCR, confirma el diagnóstico de neurosífilis. Las pruebas serológicas treponémicas en el LCR dan falsos positivos, por lo que no se recomiendan para confirmar el diagnóstico de neurosífilis, pero sí tienen un valor predictor negativo.

La sífilis congénita en su forma tardía es muy poco frecuente y se presenta en los casos de sífilis no tratada. Generalmente se manifiesta en la pubertad y el cuadro clínico es similar a las manifestaciones de la sífilis terciaria del adulto: queratitis intersticial, granulomas necrosantes (gomas), neurosífilis, y la forma cardiovascular. En algunos casos, se pueden evidenciar las secuelas o estigmas, como son: los dientes de Hutchinson, molares “de mora”, perforación del paladar duro, nariz “en silla de montar”, tibias “en sable”, opacidades corneales, atrofia óptica, sordera por compromiso del VIII par craneal e hidrartrosis (articulación de Clutton)<sup>2</sup>.

## Diagnóstico

En el Perú, las pruebas disponibles son de dos tipos:

- No treponémicas que se utilizan como tamizaje y la evaluación de la eficacia del tratamiento. Tienen una baja sensibilidad en la sífilis primaria temprana, y por su inespecificidad pueden presentar resultados falsamente reactivos. Las más empleadas son la RPR y VDRL, la primera tiene mayor sensibilidad en la etapa primaria y en el resto de la enfermedad es semejante al VDRL; la especificidad de ambas es similar (98%). En los últimos años, la RPR ha sido más utilizada por tener una técnica y una lectura más sencillas
- Las treponémicas se han empleado tradicionalmente como pruebas confirmatorias, aunque carecen de utilidad para monitorear la eficacia del tratamiento, ya que permanecen positivas en el 85 a 90% de los casos que recibieron tratamiento previamente; por tanto, no indican si la enfermedad está activa o curada y por esa razón no tiene ningún sentido práctico titularlas. Son más específicas que las no treponémicas, pero no están exentas de reacciones falsas.

Cuando la RPR resulta reactiva, es obligatorio que el reporte sea cualitativo y cuantitativo, para definir la línea basal a partir de la cual se observará la evolución de los títulos, según la etapa de la enfermedad en que se administró el tratamiento. Dicho resultado será corroborado mediante una prueba treponémica. Si esta resulta

positiva quedará confirmado el diagnóstico, si es negativa es altamente probable que se esté frente a un falso positivo de la RPR.

Si la RPR es no reactiva, el reporte solo es cualitativo, considerándose que la gestante no está infectada, salvo que existan antecedentes epidemiológicos que obliguen a efectuar su seguimiento

La PRS y la prueba dual VIH-sífilis solo son cualitativas y al igual que las otras treponémicas no discernen si la infección está activa o es una anteriormente tratada, ya que los anticuerpos persisten por largo tiempo. Cuando son positivas es obligatorio realizar la RPR para definir tal situación:

- Si la RPR no es reactiva, se sugiere efectuar una prueba treponémica distinta (FTA-Abs o MHA-TP) para darle mayor fiabilidad al diagnóstico. Las causas de la discordancia podrían ser una cicatriz inmunológica, periodo de ventana más prolongado que el FTA-Abs, ELISA y MHA-TP, error de laboratorio y con menos frecuencia una reacción inespecífica de la prueba rápida<sup>27</sup>.
- Si la RPR es reactiva con un título menor a 8 diluciones, y más aún si existen antecedentes de diagnóstico y/o tratamiento, es probable estar frente a una cicatriz inmunológica, y con menos frecuencia un error de laboratorio.
- Si la RPR es reactiva con un título igual o mayor a 8 diluciones, es un caso de sífilis activa que debe recibir tratamiento, el cual será monitoreado con la RPR, a partir del mes posterior a su

administración, siendo repetida a los 3, 6, 12 y 24 meses. La evolución de los títulos debe seguir los parámetros definidos para cada estadio de la enfermedad. En caso contrario hay que evaluar esta eventualidad. No se han reportado cepas de *Treponema pallidum* resistentes a la penicilina. Por ello no debe considerarse entre las causas de fracaso terapéutico<sup>27</sup>.

En ambos protocolos es indispensable evaluar a la pareja o parejas sexuales de la gestante, con el propósito de cortar el círculo del contagio. Incluso la norma nacional vigente establece que se debe iniciar tratamiento sin necesidad de efectuar las pruebas diagnósticas. La sífilis no genera inmunidad duradera, el individuo puede infectarse tantas veces como contactos sexuales tenga con enfermos activos, aunque persistan ciertos anticuerpos<sup>27</sup>.

También es obligatorio prevenir la sífilis neonatal, tomando en cuenta los cuatro escenarios señalados por la norma nacional vigente<sup>5</sup>. Existen tres pruebas de laboratorio específicas -FTAAbs IgM, ELISA Captia IgM e Inmunoblot IgM, considerándose diagnóstico el hallazgo de esta inmunoglobulina, aunque su negatividad no descarta dicha patología, debiendo repetirse mensualmente hasta los tres meses de vida <sup>27</sup>.

### **3.2.2.3 Infección congénita por rubéola**

La rubéola es una enfermedad exantemática clásica de la infancia e inmunoprevenible, que tiene como único reservorio al ser humano. Este virus ARN (una hebra de polaridad positiva)

pertenece a la familia *Togaviridae*, al género *Rubivirus* y es el único exponente de este género con sólo un serotipo, pudiendo diferenciarse diversos genotipos. Posee tres polipéptidos estructurales: las glicoproteínas E1, E2 y proteína de la cápside C, además de otras proteínas no estructurales que participan en la replicación y transcripción. Se transmite por vía respiratoria a través de gotitas, contacto y por vía trans-placentaria<sup>1</sup>.

Su importancia para la salud pública radica en los efectos teratógenos de la primera infección rubeólica en la mujer embarazada. La pandemia mundial de rubéola de 1962-1965 puso de manifiesto la importancia del síndrome de rubéola congénita (SRC).

Luego de una infección durante el primer trimestre del embarazo, el riesgo de aborto espontáneo aumenta aproximadamente en 50%. Las manifestaciones clínicas del SRC pueden ser transitorias (por ejemplo, púrpura), estructurales permanentes (por ejemplo, sordera, defectos del sistema nervioso central, cardiopatía congénita o cataratas) o afecciones de aparición tardía (por ejemplo, diabetes mellitus). La infección materna antes de la 19ª semana de gestación puede causar sordera neurosensorial, mientras que la catarata y la cardiopatía sólo se producen cuando la infección es anterior a la 9ª semana de gestación.

El riesgo de defectos congénitos varía de acuerdo con la semana de gestación en la que se presentó la infección (Tabla 5)<sup>28</sup>.

La infección crónica, por ausencia de respuesta inflamatoria y la inhibición de la multiplicación celular en el feto en desarrollo -se cree que retarda la división celular- induce apoptosis y produce necrosis tisular, lo que puede llevar a aborto espontáneo, mortinato y SRC. Los defectos más frecuentes en este síndrome son las anomalías cardíacas (71% de los casos) y de ellas, 72% corresponden a ductus arterioso persistente, agregándose defectos del tabique interauricular o interventricular o estenosis de la arteria pulmonar. Otras manifestaciones son RCIU, microcefalia, hipoacusia sensorio neural, bajo peso de nacimiento, catarata congénita, hipoplasia del iris, microftalmos y retinopatía visualizada "en sal y pimienta"<sup>2</sup>.

La rubéola congénita es una enfermedad progresiva por persistencia de la infección viral y deficiencias en respuesta inmune, que puede progresar hasta los dos años de vida. 50 a 70% de los niños con infección congénita por rubéola pueden aparecer como aparentemente normales en el momento del nacimiento. Además, pueden identificarse alteraciones transitorias como hepato-esplenomegalia, meningo-encefalitis, trombocitopenia, con o sin púrpura, y radiolusencia ósea<sup>2</sup>.

**Diagnóstico en el recién nacido:** El diagnóstico se realiza por la determinación de IgM específica en sangre o por la demostración de IgG sérica persistente entre los 6 y 12 meses de vida. Adicionalmente, para confirmar la infección, puede realizarse RPC

en aspirado naso faríngeo (ANF), orina, líquido céfalo raquídeo (LCR) y sangre hasta el año de vida.

**Manifestaciones clínicas:** Las manifestaciones clínicas se clasifican para partir de:

- Categoría A o criterios mayores: cataratas o glaucomas congénitos, cardiopatía congénita (más específicos: persistencia del conducto arterioso, estenosis periférica de arteria pulmonar y defectos septales), deficiencia auditiva y retinosis pigmentaria.
- Categoría B o criterios menores incluye: púrpura, hepatoesplenomegalia, ictericia, microcefalia, retardo en el desarrollo psicomotor meningoencefalitis y enfermedad de huesos radiolúcidos<sup>29</sup>.

### **Criterios para la clasificación de casos**

Se utilizan las siguientes definiciones de caso de SRC de la OMS:

- **Sospechoso**, el que presenta 1 o más de las manifestaciones clínicas señaladas en la descripción clínica del Síndrome.
- **Probable**, el caso que presenta 2 o más criterios mayores (categoría A), o 1 criterio mayor (categoría A) y 1 menor (categoría B), sin evidencia de otra etiología, pero cuya infección por rubéola no fue confirmada por laboratorio.
- **Confirmado**, el caso que es consistente con la descripción clínica y se confirma por laboratorio mediante: serología IgM

positiva a rubéola realizada antes de los 12 meses de edad, o que mantienen los títulos de IgG persistentemente elevados por un periodo mayor al esperado, por la transmisión transplacentaria materna, o un aislamiento viral<sup>29</sup>.

#### **3.2.2.4 Infección por Citomegalovirus**

Citomegalovirus (CMV), es un virus ADN, ubicuo, miembro de la familia Herpesviridae, junto con virus Epstein-Barr, herpes simplex, varicela-zoster y herpes virus tipo (2), (el miembro más grande de esta) con un genoma de 240 Kb y un diámetro de 200 nm. Todos estos virus comparten propiedades incluido genoma de ADN de doble cadena lineal, y envoltura, una partícula “core” o núcleo de 64 nm envuelta en una cápside icosaédrica compuesta por 162 capsómeros<sup>2, 30</sup>. Se replica lentamente, tarda 24 horas en producir nuevos virus en la célula infectada y varios días y hasta semanas en producir efecto citopático visible en las líneas celulares en el laboratorio específico del ser humano<sup>32</sup>. Es el principal agente causal de infección congénita y la primera causa de hipoacusia neuro-sensorial (HNS) no genética y de retardo mental (RM) adquirido en la infancia<sup>2</sup>.

La incidencia de la transmisión congénita por CMV está muy determinada por la seroprevalencia de CMV en mujeres en edad fértil. Estudios prospectivos de mujeres embarazadas indican que

la tasa de adquisición de CMV es de 2% anual en el nivel socioeconómico (NSE) medio-alto y 6% en los NSE más bajos<sup>2</sup>.

La transmisión de la madre al feto o recién nacido es muy común y juega un importante papel en el mantenimiento de la infección de CMVH en la población. El virus se transmite de madre a hijo por tres vías: transplacentaria, intraparto y por la leche materna. La infección transplacentaria del feto ocurre tanto en mujeres con infección primaria (30-40%) como en aquellas que sufren reactivación viral o reinfección (1-2%). (2,40), constituye, en la actualidad, la primera causa de infección intrauterina asociada a malformaciones congénitas<sup>12</sup>.

La infección congénita es un problema médico importante debido a que causa daño al Sistema Nervioso Central y otros órganos. La mayoría de los recién nacidos sintomáticos tienen alguna combinación de déficit como retardo mental, parálisis cerebral, pérdida de la audición y visión. Las anomalías clínicas asociadas con riesgo de secuelas del SNC son coriorretinitis, microcefalia y examen neurológico anormal. Estas secuelas también ocurren en los niños con infección congénita asintomática al nacer, aunque con una frecuencia menor que en los sintomáticos<sup>24</sup>.

El tipo de infección materna (primaria o recurrente) es un factor importante para el tipo de enfermedad. La infección materna primaria es muy probable que provoque una infección sintomática

con daño significativo al SNC. Se ha estimado que la infección por CMVH constituye la primera causa de sordera sensorineural en los niños<sup>36</sup>.

### **Manifestaciones clínicas de la infección congénita por CMV**

Entre 10 y 15% de los niños infectados congénitamente son sintomáticos al nacer, de los cuales 35% tienen HNS, hasta dos tercios tienen déficits neurológicos y 4% muere durante el período neonatal. Estos niños desarrollarán también, en 90-95% de los casos, alguna secuela neurológica a largo plazo: HNS (58%), RM (55%), parálisis cerebral (12%) y defectos visuales (22%) entre otros. Igualmente, los niños asintomáticos (90%) desarrollarán HNS (6-23%), microcefalia (2%), RM (4%) y corio-retinitis (2,5%), durante los primeros dos años de vida; en ellos, la pérdida de audición es progresiva en 50%, bilateral en 50% y de aparición tardía en 20% de los casos. La progresión se pesquisa en promedio a los 18 meses de vida y la presentación tardía puede manifestarse hasta los 6-7 años de edad. <sup>2, 24, 36</sup>

El compromiso del SNC se asocia a pérdida progresiva de la audición, RDSM, epilepsia, parálisis cerebral y alteraciones visuales, en porcentajes no bien definidos. El cerebro del feto es especialmente vulnerable a las lesiones causadas por CMV a raíz de la citotoxicidad directa, inflamación y activación de las células de la microglia, siendo uno de los rasgos más característicos de la infección por CMV la ecogenicidad periventricular que evoluciona

posteriormente a quistes del cuerno occipital. La causa del RDSM se cree se debe a la sensibilidad de las células del SNC en crecimiento por los efectos apoptóticos y líticos del CMV, llevando a un daño estructural que puede o no ser visible en estudios de neuroimagen<sup>2</sup>.

La HNS asociada a la infección por CMV se debería a un daño coclear y del sistema vestibular, secundario a la replicación viral y respuesta inmune a la infección. La HNS puede presentarse al momento del parto o en forma tardía, y su gravedad varía desde pérdida de la audición unilateral a frecuencias altas hasta sordera profunda bilateral, siendo frecuentes la progresión y la fluctuación de la enfermedad<sup>2</sup>.

#### *Diagnóstico en el feto*

Debido a que el feto comienza a excretar orina al líquido amniótico a partir de las semanas 19-20, considerando además que deben haber transcurrido al menos siete semanas desde la fecha probable de infección materna, se puede y recomienda realizar una amniocentesis a partir de la semana 21 de gestación para obtener una mejor sensibilidad, siendo la RPC del líquido amniótico el mejor método diagnóstico por su buena sensibilidad (90-98%) y especificidad (92-98%).

Lo anterior debe acompañarse de seguimiento ecográfico seriado y estricto en búsqueda de hallazgos sospechosos de afectación fetal. Algunos hallazgos indicativos de infección son:

oligohidramnios o polihidramnios, hidrops fetal, RCIU, hepato-esplenomegalia, calcificaciones intrahepáticas, aumento de la ecogenicidad intestinal, microcefalia, dilatación ventricular, atrofia cortical y calcificaciones intracraneales. Otros hallazgos que tendrían mejor visualización a través de una resonancia magnética fetal serían: presencia de polimicrogiria, hipoplasia cerebelosa o alteraciones en la sustancia blanca. Lamentablemente, todos estos hallazgos no se logran identificar en más de 30% de los casos<sup>2</sup>.

#### *Recién nacido*

La sospecha clínica se establece en base a los antecedentes prenatales. Los RN infectados pueden presentar al nacer diversa sintomatología aguda y no aguda como: trombocitopenia, hepatitis, hepato-esplenomegalia, hipoacusia neuro-sensorial, corio-retinitis, microcefalia, calcificaciones cerebrales, etc.

El diagnóstico se realiza con la detección de CMV en cultivos acelerados (shell vial) de muestras de orina y saliva ya que éstas presentan altas y constantes concentraciones de CMV. Las muestras deben ser obtenidas durante las primeras dos o tres semanas de vida), debido a que, la excreción viral después de ese plazo puede reflejar una infección adquirida en forma postnatal (canal del parto o leche materna). En los últimos años, los métodos de detección rápida como la RPC, han demostrado ser extremadamente sensibles en diferentes muestras y

comparables a los cultivos. El diagnóstico no debe basarse en RPC de sangre, ya que la viremia es oscilante y pudieran obtenerse falsos negativos con mayor frecuencia. Como parte complementaria de la evaluación general del paciente, se deben incluir algunos exámenes de laboratorio como: recuento hematológico, pruebas hepáticas, función renal y RPC cuantitativa en sangre<sup>2</sup>.

La infección congénita por CMV se confirma cuando se aísla el virus de la orina o saliva en las 3 primeras semanas de vida. El virus adquirido a través de la leche materna probablemente tiene poco impacto en niños a término, pero sí en los prematuros, ya que puede afectar su desarrollo neurológico a largo plazo<sup>17</sup>.

Los recién nacidos infectados por CMV, cualquiera sea la vía de contagio, pueden excretar el virus, incluso hasta el año de vida (8-60%). Si el virus en orina se detecta luego de las tres semanas de vida, resulta difícil establecer si se trata de infección congénita o adquirida. La excreción viral prolongada se asocia a infección post natal, adquirida en el canal del parto o por leche materna. El cultivo rápido del virus a través de la técnica de Shell vial permite la detección del CMV en orina; sin embargo, esta técnica es laboriosa y compleja, por lo que actualmente no constituye el método de primera elección para el diagnóstico. La técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que surgió como una alternativa diagnóstica válida, se realiza en orina, sangre,

LCR y saliva en el recién nacido como prueba de tamizaje. En la actualidad la PCR se constituye en el standard de oro, al detectar la región constante ApoB del genoma viral, con buen nivel de sensibilidad, aunque la detección, no siempre implica replicación viral. Sin embargo, esta sensibilidad es menor en saliva y LCR debido a la baja excreción viral<sup>17</sup>.

### *Prevención*

#### *Inmunoglobulina hiperinmune contra CMV:*

Los resultados de un estudio retrospectivo inicial realizada por Nigro y cols., fueron prometedores respecto al uso de inmunoglobulina contra CMV. Revello y cols., completaron recientemente un estudio de 124 mujeres embarazadas con infección primaria por CMV documentada para recibir placebo o inmunoglobulina contra CMV en forma mensual, desde el diagnóstico de la infección hasta la resolución del embarazo; sin embargo, los resultados no fueron estadísticamente significativos para apoyar el uso de la inmunoglobulina contra CMV durante el embarazo, por lo cual no existe aún evidencia fundamentada para recomendarla. Actualmente están en curso estudios prospectivos, de los cuales aún no hay resultados publicados<sup>17</sup>.

### 3.2.2.5 Infección por herpes simple

La infección por los virus herpes simplex tipo 1 (VHS -1) y tipo 2 (VHS-2) es una entidad frecuente, de distribución mundial, que engloba un amplio espectro de patología médica<sup>32</sup>.

Los virus herpes simplex (VHS) 1 y 2 pertenecen a la familia *Herpesviridae*. Son virus con un ADN de doble hebra, recubiertos por una nucleocápside icosaédrica; estructuralmente son prácticamente indistinguibles entre sí. El hombre es el único reservorio natural conocido<sup>2</sup>.

Existen dos tipos: VHS-1 y VHS-2. Ambos pueden causar infección en cualquier localización anatómica, pero son más frecuentes las recurrencias orales del VHS-1 y las genitales del VHS-2. La infección por el VHS-1 acontece fundamentalmente a lo largo de la infancia, mientras que la infección por VHS-2 se relaciona con el inicio de las relaciones sexuales. Sin embargo, la infección por VHS-1 ha emergido como uno de los principales agentes causales de herpes genital en los países desarrollados. Su único reservorio es el ser humano. Tienen un ciclo de replicación corto (24 horas), capacidad para destruir las células infectadas y de producir infección latente<sup>33</sup>.

#### **Patología**

El virus se adquiere por inoculación a través de la mucosa oral, genital o conjuntival o a través del contacto con las lesiones mucocutáneas. De allí infecta las terminales nerviosas sensitivas y

se transporta retrógradamente por los axones sensitivos hasta el ganglio trigémino, en el caso del herpes oro labial, y hasta los ganglios lumbosacros, en el caso del herpes genital, donde quedan latentes de por vida pudiendo ocasionar recurrencias. La infección aguda por VHS se caracteriza por ocasionar destrucción celular, lo que induce una respuesta inmunopatológica que da lugar a la afectación mucocutánea y visceral. La infección recurrente puede ser clínica o subclínica. El aclaramiento de VHS depende fundamentalmente de la inmunidad celular, concretamente de los linfocitos T helper, pero parece que la inmunidad humoral también favorece su control. La infección previa por VHS-1 dificulta la infección por el VHS-2 (para mujeres seropositivas para VHS-1, la probabilidad de primo infección por VHS-2 se reduce de un 3.7% a un 1.7%)<sup>32</sup>.

### **Herpes neonatal**

La infección neonatal por VHS es infrecuente con una incidencia estimada de 1:3.000-1: 20.000 RN vivos y puede darse frente a la infección sintomática y la excreción asintomática materna.

La primo-infección se refiere a la adquisición de la infección por VHS-1 o VHS-2 sin exposición previa y sin formación previa de anticuerpos. La infección no primaria se refiere a la adquisición de infección por VHS-2 en un individuo con anticuerpos previos para VHS-1 o viceversa. La reactivación se refiere al aislamiento del

mismo tipo viral en las lesiones genitales con anticuerpos formados previamente.

Las infecciones recurrentes son la forma clínica de presentación más frecuente durante el embarazo y de ellas 2/3 son asintomáticas o presentan síntomas no sugerentes de infección herpética. Sin embargo, aquellos RN nacidos de madres que cursan con una primo-infección por VHS cercana al término del embarazo y que excretan el virus al momento del parto tienen un riesgo mayor (57%) de desarrollar la infección que aquellos RN hijos de madre con reinfección por otro VHS (25%) y que RN hijos de madre con infección recurrente (2%)<sup>2</sup>.

La infección en el RN se adquiere por tres vías diferentes: *in utero* (intrauterina), intraparto (perinatal) o postparto (postnatal); 85% de los RN se infecta por la vía intraparto, 10% por la vía postnatal y sólo 5% *in útero*.

- La infección *in útero* es extremadamente inusual con una incidencia de 1:300.000 partos. Los RN infectados presentan hallazgos clínicos dermatológicos: cicatrices, *rash*, aplasia cutis, hiperpigmentación o hipo pigmentación; hallazgos oftalmológicos: microftalmia, corio-retinitis, atrofia óptica y hallazgos neurológicos: calcificaciones intracraneales, microcefalia y encefalo-malacia (microcefalia, ventriculomegalia, porencefalia, calcificaciones e infartos hemorrágicos). La afectación ocular (coriorretinitis,

microftalmia y cataratas) se observa en un 40%. Otras manifestaciones incluyen afectación hepática (35%)<sup>24</sup>.

- Las infecciones adquiridas intraparto se pueden presentar clínicamente como enfermedad diseminada, con o sin compromiso del SNC, encefalitis herpética o enfermedad de piel-ojo-boca. Las manifestaciones clínicas son con frecuencia inespecíficas e incluyen irritabilidad, letargia, rechazo de la ingesta, hipotermia o fiebre. En ocasiones se observa fontanela abombada y/o crisis convulsivas focales o generalizadas<sup>33</sup>.
- Infección post natal (10%): contacto del recién nacido con lesiones de VHS, a menudo un herpes labial, de familiares y/o personal sanitario. Es por tanto importante educar sobre las medidas de higiene y contacto para disminuir su transmisión<sup>33</sup>.
- De manera global, aproximadamente 50% de las infecciones por VHS neonatal cursan con compromiso del SNC (encefalitis y/o enfermedad diseminada con compromiso de SNC) y 70% tienen lesiones vesiculares características en la piel<sup>2</sup>.

### **3.2.2.6 Infección Diseminada (Id)**

Da cuenta de 25% de las infecciones neonatales por VHS y 2/3 de los RN afectados tiene concomitantemente compromiso de SNC. Se presenta a los 10-12 días de vida, con compromiso multisistémico incluyendo SNC, pulmones, hígado, glándula suprarrenal, piel, ojos y boca. Clínicamente se presenta como una

sepsis viral incluyendo falla respiratoria, falla hepática y coagulación intravascular diseminada y la muerte se produce generalmente por coagulopatía grave y compromiso extenso hepático y pulmonar.

Aproximadamente la mitad de los RN con infección diseminada presentará recurrencias cutáneas.

### **Clínica**

Se debe diferenciar entre la infección congénita adquirida intraútero y la infección neonatal adquirida por vía perinatal o postnatal.

**Infección congénita:** su adquisición es intraútero. Las gestantes con más riesgo son aquellas que antes de las 20 semanas presentan una infección diseminada con viremia. El riesgo de transmisión es más elevado en el caso de las primoinfecciones y un 90% están causadas por VHS-2. La infección fetal produciría aborto, muerte fetal o malformaciones congénitas (lesiones cutáneas como vesículas, úlceras o cicatrices, lesiones oftálmicas como coriorretinitis, microftalmía y cataratas, y afectación del SNC como calcificaciones intracraneales, encefalomalacia, microcefalia o hidroanencefalia). La triada característica (afectación cutánea, ocular y cerebral) sólo ocurre en menos de un tercio de los casos por lo que se requiere un alto índice de sospecha para llegar al diagnóstico. La mortalidad perinatal aproximada en estos casos es del 50%<sup>29</sup>.

**Infección neonatal:** su adquisición es perinatal o postnatal. El pronóstico de la infección neonatal por VHS-2 es peor que en el

resto de los casos. Se clasifica en tres categorías (aunque existe cierta superposición entre ellas) que tienen valor pronóstico y terapéutico:

- Enfermedad cutánea-ocular-oral (SEM disease- skin, eye, mouth) (45%): suele presentarse en las dos primeras semanas de vida, aunque está descrito hasta las seis semanas de vida. Ésta es la forma menos grave, con mejor pronóstico y buena respuesta al tratamiento antiviral sistémico. Si no se trata precozmente entre un 50-60% de los casos desarrollan una enfermedad diseminada y hasta un 75% afectación del SNC. Se manifiesta por lesiones cutáneas (vesículas coalescentes sobre una base eritematosa), lesiones orales (úlceras bucales, linguales y en paladar) y oculares (conjuntivitis, blefaroconjuntivitis, queratitis, y menos frecuentemente, iridociclitis y necrosis retiniana aguda (NRA)). La NRA es la complicación ocular más grave y se caracteriza por una retinitis vaso-oclusiva fulminante que evoluciona sin tratamiento al desprendimiento de retina y como consecuencia a ceguera, y suele presentarse asociada a encefalitis. La NRA se debe sospechar ante todo caso de vitritis neonatal. Los niños con afectación cutánea a menudo tienen recurrencias de herpes cutáneo durante la infancia<sup>28</sup>.
- Enfermedad localizada en SNC o meningoencefalitis (30%): las manifestaciones clínicas suelen manifestarse más tardíamente entre la segunda y la tercera semana de vida, e incluso hasta

la sexta semana de vida. La diseminación ocurre retrógradamente a través de la nasofaringe y los nervios olfatorios hasta el cerebro o vía hematógica en neonatos con enfermedad diseminada. La afectación del SNC puede ocurrir con o sin afectación cutánea ocular-oral y con o sin enfermedad diseminada. Se manifiesta en forma de crisis comiciales que pueden ser focales o generalizadas, letargia, irritabilidad, rechazo de la alimentación, apnea, temblor, fontanela abombada, opsoclonus, signos piramidales, pérdida del reflejo de succión, fiebre (suele estar presente en el 44% de estos casos y ser la única manifestación clínica) o hipotermia, y en un 60-70% de los casos lesiones cutáneas (en ausencia de lesiones cutáneas puede ser indistinguible clínicamente de otras causas de meningitis o sepsis neonatal, por lo que se recomienda siempre su estudio en casos de meningitis aséptica). Entre un 20-25% de los casos tienen una diseminación a órganos internos como pulmón, hígado y otros. El análisis del LCR muestra una pleocitosis mononuclear, hiperproteinorraquia con glucosa normal o ligeramente disminuida. Es frecuente el hallazgo de alteraciones electroencefálicas con enlentecimiento focales o generalizadas (es muy precoz y sensible). La neuroimagen puede mostrar edema cerebral parenquimatoso, hemorragia o lesiones destructivas a nivel temporal, frontal, parietal y/o de tronco cerebral. La mortalidad suele ser secundaria a las graves

lesiones neurológicas. El tratamiento antiviral aumenta la supervivencia hasta un 95% (50% sin tratamiento) pero no disminuye el riesgo de secuelas neurológicas (dos tercios de los pacientes). La infección por VHS-2 está relacionada con mayor mortalidad en estos casos (15%) y peor pronóstico neurológico a diferencia del VHS-1 <sup>28</sup>.

- Enfermedad diseminada (25%): suele iniciarse en la segunda semana de vida. Se manifiesta inicialmente como un cuadro de sepsis, disregulación térmica, apnea, irritabilidad, letargia, distrés respiratorio, distensión abdominal y ascitis. Progres a fallo hepático, coagulación intravascular diseminada, insuficiencia respiratoria por neumonitis, enterocolitis necrotizante y meningoencefalitis. Puede afectar a múltiples órganos: pulmón, hígado, glándulas suprarrenales, mucosa oral, piel (60%), ojos y/o SNC (60-75% de los casos por vía hematogena). La mortalidad es superior al 80% sin tratamiento reduciéndose a un 30% con tratamiento antiviral. Un 20% de los que sobreviven presentan secuelas neurológicas graves<sup>28</sup>.

### **Diagnóstico**

El aislamiento de VHS o cultivo viral sigue siendo el método definitivo de diagnóstico de la infección por VHS neonatal; sin embargo, la detección de ADN de VHS es un método aceptable de forma rutinaria y hoy en día es el examen más utilizado. Los estudios serológicos no se recomiendan de forma rutinaria para fines de diagnóstico en las infecciones por VHS neonatal.

Antes del inicio de la terapia con aciclovir parenteral empírico en un lactante con sospecha de infección por VHS neonatal, se sugiere obtener las siguientes muestras para procesar RPC de VHS:

- Hisopado de boca, nasofaringe, conjuntiva y ano.
- Muestra de la base de vesículas cutáneas destechadas.
- LCR.
- Sangre.

Adicionalmente se sugiere muestra de alanina aminotransferasa, ya que se ha visto que su elevación se asocia con una mayor mortalidad<sup>31</sup>.

El estándar de oro actual para el diagnóstico de encefalitis por VHS es la RPC en LCR; sin embargo, hay que considerar que los primeros tres días el rendimiento es menor llegando sólo a 70% y éste aumenta hasta cerca de 100% si la muestra de LCR se obtiene entre el tercer y quinto día de evolución, por lo cual se sugiere repetir el análisis del LCR si antes resultó negativo en los primeros tres días de evolución<sup>2,24,28</sup>.

La obtención de una muestra de sangre para RPC para VHS puede ser útil para establecer un diagnóstico de la infección neonatal, especialmente en bebés que se presentan sin lesiones cutáneas. La muestra es positiva en la mayoría de los pacientes con infección por VHS neonatal, independientemente de su clasificación clínica y, por lo tanto, no debe utilizarse para determinar la extensión de la enfermedad o la duración apropiada del tratamiento<sup>31</sup>. Esto es más

relevante en el escenario de un lactante con enfermedad de piel, ojo y mucosas, en quienes la muestra en sangre también resultará positiva la mayoría de las veces. Pese a ello, sobre la base de los datos disponibles actualmente, este escenario no justificaría la reclasificación como enfermedad diseminada por VHS, ya que, en ausencia de cualquier evidencia de compromiso diseminado de varios sistemas, el ADN del VHS detectable en plasma mediante RPC por sí mismo, no es requisito para terapia intravenosa prolongada <sup>28</sup>.

Poco se sabe acerca de si la persistencia de la positividad de la RPC en sangre se correlaciona clínicamente con la no resolución de la enfermedad. La muestra en sangre puede permanecer positiva durante todo el curso del tratamiento antiviral, pero el significado clínico de esto es desconocido. En la actualidad, los ensayos en serie de RPC en sangre no se recomiendan para controlar la respuesta a la terapia <sup>2</sup>.

Actualmente el American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) y la American Academy of Pediatrics (AAP) recomiendan la cesárea electiva como vía de parto en mujeres con lesiones genitales sugerentes de una infección herpética activa <sup>2</sup>.

### 3.3 Marco Conceptual / Glosario de términos

- **Anticuerpos.** Es una proteína producida por el sistema inmunitario del cuerpo cuando detecta sustancias dañinas, llamadas antígenos. <sup>34</sup>
- **Factor de riesgo.** Es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión<sup>35</sup>.
- **Hipoacusia.** Es la disminución de audición con detección clínica en recién nacidos y lactantes<sup>36</sup>.
- **Infección congénita.** Infección vertical transmitida de la madre hacia el feto de una infección materna, durante la gestación <sup>2</sup>.
- **Inmunoglobulina.** Son proteínas de importancia vital que circulan en el torrente sanguíneo y realizan una amplia variedad de funciones. Influyen notablemente sobre el equilibrio de nuestro sistema inmunitario <sup>36</sup>.
- **Muerte fetal.** Es la muerte antes de la expulsión o extracción completa del producto de concepción de la madre, independientemente de la duración del embarazo. Para otros autores, el síndrome de muerte fetal temprana se define como la muerte del feto que se presenta después de la semana 20 de gestación, o en fetos mayores de 500 g, en ausencia de trabajo de parto instaurado, lo que corresponde a un feto de 22 semanas de gestación en caso de no conocerse la edad de gestación por otro método <sup>38</sup>.
- **Primoinfección.** Es la infección aguda por un virus o una bacteria <sup>37</sup>.
- **Recién nacido.** Niño que tiene menos de 28 días <sup>38</sup>.
- **Seroprevalencia.** Es la proporción de personas infectadas en una población específica en un momento determinado por medio de análisis

que confirman la presencia de anticuerpos contra el agente infecciosos en la sangre <sup>37</sup>.

- **Tamizaje.** El uso de una prueba sencilla en una población saludable, para identificar a aquellos individuos que tienen alguna patología, pero que todavía no presentan síntomas” y por la “U.S. Preventive Services Task Force como acciones preventivas en las cuales una prueba o examen sistematizado es usado, para identificar a los pacientes que requieren una intervención especial <sup>34</sup>.
- **Transmisión vertical.** Es la transmisión de un patógeno de una madre seropositiva a su hijo durante el embarazo, el parto o la lactancia <sup>31</sup>.
- **Zoonosis.** Aquellas enfermedades infecciosas que se transmiten de forma natural de los animales a los seres humanos <sup>28</sup>.

## 4. METODOLOGÍA DE LA INVESTIGACIÓN

### 5.1 Tipo y nivel de la investigación

- El diseño de investigación es no experimental, de corte transversal. No experimental porque no se manipulará deliberadamente ninguna variable y de corte transversal porque medirá la seroprevalencia de las infecciones congénitas en un punto determinado en el tiempo.
- El estudio corresponde a un tipo descriptivo – observacional y correlacional. Es descriptivo porque que caracterizará la prevalencia de las infecciones congénitas en los recién nacidos y se observara a la vez; y correlacional porque se buscará conocer la asociación entre la seroprevalencia de las infecciones congénitas y los factores de riesgo.

### 5.2 Técnicas de muestreo y diseño de la investigación/ criterios de inclusión y de exclusión

**5.2.1 Población:** La población estará constituida por todos los recién nacidos atendidos en el servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca, durante los meses de enero a julio de 2023.

**5.2.2 Tamaño de muestra:** El tamaño de la muestra se realizará teniendo en cuenta que las infecciones congénitas por el grupo TORCH, alcanzan una prevalencia de 0,5 y, se determinara la muestra mínima requerida, con una confianza del 95% y un error del 5%, mediante la siguiente fórmula:

$$n \geq \frac{NZ^2PQ}{d^2N + Z^2PQ}$$

$$n \geq \frac{(3393)(1.96)^2(0.5)(0.5)}{(0.05)^2(3393) + (1.96)^2(0.5)(0.5)}$$

$$n = 345$$

Donde:

$Z^2 = (1.96)$  95% de confiabilidad

$p = (0.5)$  Proporción de recién nacidos con seropositividad para infecciones congénitas por TORCH

$q = (0.5)$  Proporción de recién nacidos con seronegatividad para infecciones congénitas por TORCH

$d = 5\% = 0.05$  (máximo error permitido)

**5.2.3 Unidad de análisis:** La unidad de análisis estará constituida por cada uno de los recién nacidos atendidos en el servicio de Neonatología del Hospital Regional Docente de Cajamarca, durante los meses de enero a julio del 2023.

**5.2.4 Criterios de estudio:** La muestra se obtendrá teniendo en cuenta los criterios de inclusión y exclusión, considerando el muestreo probabilístico, es decir, que todos los recién nacidos tendrán la misma posibilidad de ser elegidos.

### **5.3 Fuente e instrumentos de recolección de datos**

**5.3.1 Fuente de recolección de datos:** Se conversará con las autoridades del Hospital Regional Docente de Cajamarca (Director y Jefe del servicio de Neonatología), a quienes se les informará de la naturaleza de la investigación y del impacto del estudio para la comunidad científica y la sociedad. Luego se conversará con cada una de las madres de los recién nacidos que muestra alguna manifestación clínica de infección congénita del grupo TORCH y luego de informales la importancia de la

investigación, a las cuales se les solicitará que firmen el consentimiento informado para posteriormente proceder a recolectar la información requerida. La técnica para utilizar será el cuestionario mediante una entrevista, donde también se recolectará datos sociodemográficos (similar a un censo). La segunda técnica que se utilizara es la observación de los resultados de los análisis aplicados.

### **5.3.2 Instrumentos de recolección de datos:**

**El cuestionario:** El cuestionario es un instrumento utilizado para obtener información con fines de investigación o evaluación, sin embargo, su uso tradicional en la escuela está ampliamente ligado a la recuperación memorística de la información y, por lo general, a la asignación de calificaciones, a pesar de ser un instrumento con amplias posibilidades para la evaluación. Un cuestionario de recolección de datos en donde se consignará información referente a los datos de la madre como: edad, procedencia, grado de instrucción, ocupación; y, algunos factores de riesgo como el contacto con gatos, no lavar las frutas y verduras antes de comerlas, consumo de carne poco cocida.

**La observación:** Es un método de evaluación cuando existe un ejercicio de voluntad y una intencionalidad dirigida al objeto de conocimiento. Es la captación inmediata del objeto, la situación y las relaciones que se establecen. Se obtendrá una muestra de sangre de cada recién nacido y se enviará la muestra a laboratorio donde se realice la prueba mediante el método de

reacción en cadena de la polimerasa (PCR) elegido por ser método más sensible y específico. Observaremos los resultados y la lectura de la historia médica.

#### **5.4 Técnicas de procesamiento y análisis de datos**

##### **5.4.1 Técnicas de procesamiento**

El procedimiento electrónico de la información se realizará utilizando el software estadístico SPSS V- 21 para Windows y Microsoft Excel para Windows, a fin de generar una base de datos. Luego se procederá a sistematizar los resultados en tablas simples para luego ser analizados.

##### **5.4.2 Análisis de datos**

Para la interpretación y análisis se procederá de la siguiente manera:

**Fase descriptiva.** Se describirán los resultados de la seroprevalencia de las infecciones congénitas de los recién nacidos.

**Fase inferencial.** Realizada para determinar la confiabilidad con que los resultados observados en la muestra se presentan también en otras realidades semejantes a lo encontrado.

## 6. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) Badia J, Figaró C, Domingo M, Aldecoa V. Infecciones congénitas. *Pediatría integral*. [Internet]; 2014; XVIII(6): p. 356-366. Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/wp-content/uploads/2014/xviii06/02/356-366.pdf>
- (2) RiberaLab (2023). Diagnóstico de infecciones en líquido amniótico. *Boletín informativo*. [citado el 27 de mayo del 2023]. Disponible en: <https://www.riberasalud.com/ribera-lab/diagnostico-infecciones-liquido-amniotico/>
- (3) Cofre F, Delpiano L, Labrana Y, Reyes A, Sandoval A, Giannina I. Síndrome de TORCH: enfoque racional de diagnóstico y tratamiento pre y post natal. Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones neonatales Sociedad Chilena de Infectología. *Revista Chilena de Infectología*. [Internet]; 2016; 33(2): p. 191-216. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/rci/v33n2/art10.pdf>
- (4) Denegri O. (2020). Tamizaje y transmisión congénita de la Enfermedad de Chagas. *Revista Chilena de Infectología*, 37(2). <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182020000200129>
- (5) Rodríguez, P. (2019). Presentación atípica anogenital de virus herpes simple. *Infectio*, 23(2). [citado el 27 de mayo del 2023]. Disponible en: <https://doi.org/https://doi.org/10.22354/in.v23i2.779>
- (6) *Revista médica* (2021). Prevalencia de toxoplasmosis en estudiantes de la Universidad Nacional de Chimborazo en Ecuador. *Revista cubana de investigaciones biomédicas*. [citado el 27 de mayo del 2023]. Disponible en: <http://www.revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/185/125>

- (7) Sánchez D, L. J. (2021). Síndrome coronario agudo e insuficiencia mitral-aórtica grave en un paciente con rubeola congénita. Revista Colombiana de Cardiología, 28(3). [citado el 27 de mayo del 2023]. Disponible en: <https://doi.org/https://doi.org/10.24875/rccar.m21000054>
- (8) Reetz, N. (2021). Hallazgos oculares en lactantes con toxoplasmosis congénita después de un brote de toxoplasmosis. Ophthalmology, 128(9). [citado el 27 de mayo del 2023]. Disponible en: <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2021.03.009>
- (9) Moreira, P. (2022). RUBEOLA Y SÍNDROME DE RUBEOLA CONGÉNITA. Revista Científica Multidisciplinaria. [citado el 27 de mayo del 2023]. Disponible en: <https://revistas.unesum.edu.ec/index.php/unesumciencias/article/view/335/207>
- (10) Beltrán S, Flores J, Lema M. Toxoplasmosis congénita. Boletín Médico del Hospital Infantil de México. [Internet]; 2014 Noviembre 14. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-boletin-medico-del-hospital-infantil-401-articulo-toxoplasmosis-congenita-S1665114615000040>
- (11) Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico del Perú. Boletín Epidemiológico del Perú. [Internet]; 2017; 26(SE 32): p. 1652. Disponible en: <https://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/boletines/2019/13.pdf>
- (12) Organización de las Naciones Unidas. Aumentan casos de sífilis congénita. Boletín de las Naciones Unidas. [Internet]; 2017. [citado el 27 de mayo del 2023]. Disponible en: <https://news.un.org/es/story/2017/05/1379621>

- (13) Organización Panamericana de la Salud; Organización Mundial de la Salud. Alerta Epidemiológica: Rubéola. Washington D.C.; [Internet]; 2019. [citado el 27 de mayo del 2023]. Disponible en: [https://.paho.org/es/file/53176/download?token=TORbSS\\_O](https://.paho.org/es/file/53176/download?token=TORbSS_O)
- (14) Cáceres K. Situación epidemiológica de sífilis. Chile, 2016. Revista Chilena de Infectología. [Internet]; 2018; 35(3): p. 284-296. [citado el 27 de mayo del 2023]. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182018000300284](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000300284)
- (15) Ministerio de Salud. Norma Técnica de Salud para la prevención de la transmisión madre niño del VIH y la sífilis. Norma Técnica. Lima; [Internet]; 2014. [citado el 27 de mayo del 2023]. Disponible en: [http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/1206\\_DGSP278.pdf](http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/1206_DGSP278.pdf)
- (16) Avila Delgado, S. M., Palma Mendieta, P. D., & Piguave Reyes, J. M. (2023). Los factores de riesgo del síndrome TORCH y su prevalencia en mujeres gestantes de América Latina. MQRInvestigar, 7(1), 1130–1148. <https://doi.org/10.56048/MQR20225.7.1.2023.1130-1148>
- (17) Yalaupari-Mejia JP, Arrellano-Galindo J, Mancilla-Ramírez J, et al. Coinfección congénita por sífilis y citomegalovirus. Reporte de caso neonatal. Bol Clin Hosp Infant Edo Son. 2021;38(1):65-69
- (18) Hwang J, Friendlander S, Rehan V, Zangwill K. Diagnóstico de infecciones congénitas/perinatales por neonatólogos: una encuesta nacional. Journal of Perinatology. [Internet]; 2019 Mayo; [citado 16 de enero de 2020]; 39(5): p. 690-696. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41372-019-0364-3>

- (19) Wang I, Lis MN, Zhang Q, Wang H, Cui J, Wang S. La asociación de la infección por TORCH y las malformaciones congénitas: un estudio prospectivo en China. *European Journal of Obstetrics y Gynecology and Reproductive Biology*. 2019; 240: p. 336-340.
- (20) Chung M, Shin C, Lee J. Examen de TORCH (toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus y virus de herpes simple) de recién nacidos pequeños para la edad gestacional y crecimiento intrauterino restringido: estudio de eficacia en un solo instituto de Corea. *Korean Journal of Pediatrics*. 2018; 61(4): p. 114-120.
- (21) Villalobos, D. (2019). Seroprevalencia de la toxoplasmosis congénita en la ciudad de Panamá y Panamá Oeste y factores de riesgos asociados a su transmisión. Tesis de pregrado en Biología Celular. Universidad de Panamá. [citado el 25 de mayo del 2023]. Disponible en: <http://up-rid.up.ac.pa/id/eprint/5630>
- (22) Cabezas, César et al. Prevalencia de infección por los virus de la hepatitis B, D y por retrovirus en la etnia Matsés (Loreto, Perú). *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* [online]. 2020, v. 37, n. 2 [Accedido 30 mayo 2023], pp. 259-264. Disponible en: <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.4696>. Epub 28 Ago 2020. ISSN 1726-4642. <https://doi.org/10.17843/rpmesp.2020.372.4696>
- (23) Beltrán S, Flores J, Lema M. Toxoplasmosis congénita. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*. [Internet]; 2014 Noviembre 14. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-boletin-medico-del-hospital-infantil-401-articulo-toxoplasmosis-congenita-S1665114615000040>

- (24) Carral L, Kaufer F, Pardini L, Durlach R, Gastón M, Venturini M, et al. Toxoplasmosis congénita: diagnóstico serológico, RPC, aislamiento y caracterización molecular de *Toxoplasma gondii*. Revista Chilena de Infectología. [Internet]; 2018; 35(1): p. 36-40. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182018000100036](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000100036)
- (25) Cáceres K. Situación epidemiológica de sífilis. Chile, 2016. Revista Chilena de Infectología. [Internet]; 2018; 35(3): p. 284-296. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182018000300284](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000300284)
- (26) Ambou I, Lastra L, Vílches D, Osorio L, Ramos M, Rodríguez N. Manifestaciones clínicas asociadas al síndrome de TORCH. Revista Cubana de Oftalmología. [Internet]; 2018; 31(1): p. 132-144. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21762018000100013](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762018000100013)
- (27) Baquero F. et al. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el Diagnóstico y Tratamiento de la Toxoplasmosis Congénita. Anales de Pediatría. [Internet]; 2013; 79(2): p. 116. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-guia-sociedad-espanola-infectologia-pediatria-articulo-S1695403312005413>
- (28) Sabogal A. Síndrome de rubéola congénita. Primera edición ed. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; [Internet]; 2017. Disponible en: <https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Lineamientos/PRO%20Sindrome%20rubeola%20congenita.pdf>

- (29) Benavides A, Camacho K, Morice A. Búsqueda retrospectiva del síndrome de rubéola congénita en niños menores de 1 año. Acta Médica Costarricense. [Internet]; 2014 Julio - septiembre; 56(3): p. 101-108. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/pdf/amc/v56n3/art03v56n3.pdf>
- (30) Leruez-Ville M, Magny JF, Couderc S, Pichon C, Parodi M, Bussieres L, et al. Risk factors for congenital cytomegalovirus infection following primary and nonprimary maternal infection: a prospective neonatal screening study using polymerase chain reaction in saliva. Clin Infect Dis. 2017;65:398-404.
- (31) Ambou I, Lastra L, Vílches D, Osorio L, Ramos M, Rodríguez N. Manifestaciones clínicas asociadas al síndrome de TORCH. Revista Cubana de Oftalmología. [Internet]; 2018; 31(1): p. 132-144. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21762018000100013](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762018000100013)
- (32) Ministerio de Salud/ Instituto Nacional de Salud. Anuario Estadístico 2017 Lima: DESIGNER EYE; [Internet]; 2017. Disponible en: <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/3474.pdf>
- (33) Muñoz H, Morillo B. Infecciones por virus Herpes simple. Madrid; [Internet]; [Internet]; 2017. Disponible en: [https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/infecciones\\_por\\_virus\\_herpes\\_simple\\_.pdf](https://www.aepap.org/sites/default/files/documento/archivos-adjuntos/infecciones_por_virus_herpes_simple_.pdf)
- (34) Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. Antibodies and antigens. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S, eds. Cellular and Molecular Immunology. 10th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2022:chap 5.

- (35) Hospital de Pediatría Garrahan (2020). Día Mundial del Corazón. Boletín informativo. [citado el 28 de mayo del 2023]. Disponible en: <https://www.garrahan.gov.ar/septiembre-2020/septiembre/dia-mundial-del-corazon-prevencion-de-las-enfermedades-cardiovasculares-en-ninos-ninas-y-adolescentes#:~:text=Seg%C3%BAn%20la%20OMS%2C%20los%20factores,sufrir%20una%20enfermedad%20o%20lesi%C3%B3n.>
- (36) Delgado Domínguez J.J.. Detección precoz de la hipoacusia infantil. Rev Pediatr Aten Primaria [Internet]. 2011 Jun [citado 2023 Mayo 31]; 13(50): 279-297. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1139-76322011000200012&lng=es.](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322011000200012&lng=es.)
- (37) Biotest (2023). Inmunoglobulinas. Boletín informativo. [citado 28 de mayo del 2023]. Disponible en: [https://www.biotest.com/es/es/pacientes/inmunoglobulinas.cfm#:~:text=Las%20inmunoglobulinas%20\(anticuerpos\)%20son%20prote%C3%ADnas, equilibrio%20de%20nuestro%20sistema%20inmunitario.](https://www.biotest.com/es/es/pacientes/inmunoglobulinas.cfm#:~:text=Las%20inmunoglobulinas%20(anticuerpos)%20son%20prote%C3%ADnas, equilibrio%20de%20nuestro%20sistema%20inmunitario.)
- (38) Tinedo María J, Santander P Francisco, Alonso F José, Herrera H Adrián, Colombo S Carla, Díaz Mardorys. Muerte fetal: caracterización epidemiológica. Salus [Internet]. 2016 Ago [citado 2023 Mayo 30]; 20(2): 37-43. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1316-71382016000200008&lng=es.](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1316-71382016000200008&lng=es.)

## 7. ANEXOS

### ANEXO 1



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA**  
**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**  
**UNIDAD DE SEGUNDA ESPECIALIZACION**  
**EN PEDIATRIA**

### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Estimada señora; Buenos días mi nombre es: M.C. Jean Paul Linares Falla, investigador del proyecto titulado “**Factores de riesgo asociados a la seroprevalencia de infecciones congénitas en recién nacidos atendidos en el Hospital Regional Docente Cajamarca, 2023**”; este estudio nos brindará información valiosa sobre las infecciones congénitas de los recién nacidos y los factores de riesgo. Es por ello, que solicitamos su valiosa participación en el presente estudio.

Su participación en el estudio es voluntaria y no alterará sus beneficios ni su atención si se niega a participar o decide dejar de hacerlo. Al completar y firmar este documento significa que el estudio de investigación ha sido explicado a usted oralmente, y que usted está de acuerdo en participar voluntariamente.

Los resultados son confidenciales, es decir solo será para uso del investigador y es anónimo por lo que no dejará escrito su nombre.

Yo, \_\_\_\_\_., en pleno uso de mis facultades, acepto participar en este estudio por las razones ya expuestas y comprendidos por mi persona.

---

Nombre completo del (de la) participante

Firma

Fecha

---

Nombre del Investigador responsable

Firma

Fecha

## ANEXO 2

CÓDIGO:



### UNIVERSIDAD NACIONAL DE CAJAMARCA FACULTAD DE MEDICINA HUMANA UNIDAD DE SEGUNDA ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRIA

#### Cuestionario de recolección de datos

#### I. DATOS DE LA MADRE

##### 1) Edad:

< 15 años ( ) 15-19 años ( ) 20-24 años ( ) 25-29 años ( ) 30-34 años ( ) 35-39 años ( ) 40 años a + ( )

##### 2) Grado de instrucción

Sin nivel educativo ( ) Primaria ( ) Secundaria ( ) Superior técnica ( ) Superior universitaria ( )

##### 3) Ocupación

Ama de casa ( ) Estudiante ( )  
Trabajadora del hogar ( ) Empleada pública ( ) Empleada del estado ( ) Independiente ( )  
Desocupada ( )

##### 4) Procedencia

Urbana ( ) Rural ( )

#### II. FACTORES DE RIESGO

##### 1) ¿Tiene un gato de mascota?

Si ( ) No ( )

##### 2) ¿Lava bien las frutas y verduras antes de consumirlas?

Si ( ) No ( )

**3) ¿Cómo consume la carne?**

Bien cocida ( )      Término medio ( )      Cruda ( )

**4) ¿Luego de ir al baño, se lava las manos?**

Si ( )      No ( )

**5) ¿Ha sido vacunada contra la rubéola?**

Si ( )      No ( )

**6) ¿Ha estado cerca de una persona que ha tenido rubéola hace dos semanas?**

Si ( )      No ( )

**III. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LAS INFECCIONES CONGÉNITAS DATOS DE LABORATORIO**

**Toxoplasmosis**

Hepatoesplenomegalia	( )
Ictericia	( )
Infecciones oculares graves	( )
Microcefalia	( )
Defectos cardiacos congénitos	( )
Cataratas	( )
Petequias	( )
Letargia y/o hipotonía	( )
Alteración de la succión	( )
Convulsiones	( )
Coriorretinitis	( )
Estrabismo	( )
Atrofia óptica	( )
Trombocitopenia	( )
Prematuridad	( )
RCIU	( )
Defectos congénitos	( )

## ANEXO 4: LISTA DE TABLAS

TABLA N° 01: DIAGNOSTICO DE INFECCION CONGENITA DURANTE LA GESTACIÓN

<ul style="list-style-type: none"><li>• Serología materna previa y durante el embarazo: realizar estudio serológico para determinar si, inicialmente, la gestante presenta una infección o hay cambios serológicos en las analíticas de control.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Clínica materna de infección: la gestante presenta manifestaciones clínicas de una enfermedad con posible transmisión fetal.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Alteraciones ecográficas prenatales sugestivas de infección congénita: en los controles ecográficos, se observan alteraciones no específicas, pero sí sugestivas de infección congénita (hidrops, retraso de crecimiento intrauterino, alteraciones de órganos y sistemas.</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Detección del microorganismo en líquido amniótico y sangre fetal: ante la sospecha de infección transmitida al feto, hay que realizar estudios microbiológicos para valorar la posibilidad de infección fetal.</li></ul>

Fuente: Fernanda Cofre & Otros. (2016). Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Neonatales: Sociedad Chilena de Inmunología (2)

TABLA N° 02: DIAGNOSTICO MICROBIOLOGICO DE INFECCION CONGENITA

<ul style="list-style-type: none"><li>• Reacción en cadena de la polimerasa (PCR): es el método más sensible y específico, por lo que representa el método de elección</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Serología: útil en el estudio de la sífilis (serología no treponémica y treponémica) y en el control de la gestante (IgG, IgM, IgA iniciales y seriadas). Cada vez menos utilizada en el periodo neonatal</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Estudio de lesiones cutáneas: útil en el estudio de varicela-zóster y herpes simple</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Cultivo celular: en el neonato son útiles los cultivos de orina para citomegalovirus y rubéola, y el de heces para enterovirus</li></ul>

Fuente: Fernanda Cofre & Otros. (2016). Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Neonatales: Sociedad Chilena de Inmunología (2)

TABLA N° 03: SINTOMATOLOGIA NEONATAL SUGESTIVA DE INFECCION CONGENITA

<b>Manifestaciones en la edad gestacional y en la antropometría</b> Prematuridad, retraso de crecimiento intrauterino, bajo peso para la edad gestacional, microcefalia
<b>Alteraciones hematológicas:</b> anemia, trombocitopenia
<b>Manifestaciones en la piel:</b> lesiones cutáneas, ictericia
<b>Manifestaciones en los órganos:</b> hepatoesplenomegalia, cardiopatía, neumonitis, lesiones óseas
<b>Manifestaciones sensoriales:</b> sordera neurosensorial, cataratas, retinopatía, glaucoma
<b>Manifestaciones del sistema nervioso:</b> hidrocefalia, calcificaciones intracraneales, Meningoencefalitis

Fuente: Fernanda Cofre & Otros. (2016). Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Neonatales: Sociedad Chilena de Inmunología (2)

TABLA N° 04: MANIFESTACIONES CLINICAS DE TOXOPLASMOSIS CONGENITAS

Enfermedad neurológica		Enfermedad generalizada	
Corio.retinitis	(94%)	Esplenomegalia	(90%)
Alteraciones en el LCR	(55%)	Alteraciones del LCR	(84%)
Calcificaciones encefálicas	(50%)	Ictericia	(80%)
Convulsiones	(50%)	Anemia	(77%)
Anemia	(50%)	Fiebre	(77%)
Hidrocefalia	(29%)	Hepatomegalia	(77%)
Ictericia	(28%)	Linfoadenopatías	(68%)
Esplenomegalia	(21%)	Corio –retinitis	(66%)
Linfoadenopatías	(17%)	Neumonitis	(41%)
Microcefalia.	(13%)	Exantema	(25%)

Cataratas	(5%)	Eosinofilia	(18%)
Eosinofilia	(4%)	Hidrocefalia/microcefalia	(0%)
Microftalmía.	(2%)		

Fuente: Fernanda Cofre & Otros. (2016). Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Neonatales: Sociedad Chilena de Inmunología (2)

**TABLA N° 05: RIESGOS DE DEFECTOS CONGENITOS SEGÚN SEMANA DE GESTACION**

Semana de gestación	% de riesgo de SRC
Antes de la semana 11	90%
Entre las semanas 11 y 12	33%
Entre las semanas 13 y 14	11%
Entre las semanas 15 y 16	24%
Después de la semana 16	0%

Fuente: Fernanda Cofre & Otros. (2016). Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Neonatales: Sociedad Chilena de Inmunología (2)