

## PERFIL CLÍNICO DE LA INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS

\*Yarelis Yousseph \*\*Mayli Carnevale

### RESUMEN

La infección por Citomegalovirus (CMV) se considera la infección viral más frecuente en la gestante, el feto y el recién nacido. Con el objetivo de describir el perfil clínico de la infección congénita por Citomegalovirus en pacientes que ingresaron al Servicio Desconcentrado Hospital Pediátrico Dr. Agustín Zubillaga durante el lapso 2012-2016, se realizó un estudio retrospectivo seleccionando un total de 33 historias clínicas para su evaluación; 60,6% de pacientes presentaron infección congénita por CMV mientras que 39,3% fueron diagnosticados con síndrome de TORCH. El mayor porcentaje de pacientes tenían una edad menor a 7 días (63,6%), con predominio del sexo masculino (63,6%), edad gestacional menor de 36 semanas (69,7%) y un peso al nacer entre 2501-3000 grs (51,5%). La edad promedio del diagnóstico fue de  $17,9 \pm 10,4$  días. El 96,9% de los pacientes presentaron ictericia, petequias (42,4%), enteritis y hepatoesplenomegalia (27,2%, respectivamente). Entre los resultados paraclínicos, 96,9% de los pacientes presentó hiperbilirrubinemia, leucocitosis (72,7%), trombocitopenia (81,8%), aumento de las transaminasas glutámico oxalacética y pirúvica (78,7% y 42,4%, respectivamente). El 96,9% de los pacientes reportaron PCR positivo en sangre, mientras que en 18,1% de los casos el PCR fue positivo en orina y 3% presentaron IgM positiva. Sólo 12,1% de los pacientes recibieron inmunoglobulina humana y 6% recibieron ganciclovir. El tiempo de evolución promedio fue de  $25,2 \pm 12,5$  días y 90,9% de los pacientes evolucionaron satisfactoriamente. En conclusión, este estudio aporta información relevante sobre el perfil clínico de la infección congénita por CMV con el fin de contribuir a mejorar la atención de este tipo de casos en nuestro centro de salud.

**Palabras clave:** Citomegalovirus, infección, neonatos, ganciclovir

### CLINICAL PROFILE OF CONGENITAL INFECTION BY CYTOMEGALOVIRUS

#### ABSTRACT

Cytomegalovirus (CMV) infection is considered the most common cause of viral infection in pregnant women, the fetus and newborn. With the aim of describing the clinical profile of congenital cytomegalovirus infection in patients admitted in the Servicio Desconcentrado Hospital Pediátrico Dr. Agustín Zubillaga during the 2012-2016 period, we conducted a retrospective study selecting 33 clinical histories to review; 60.6% of patients had congenital CMV infection while 39.3% had TORCH syndrome. 63.6% of patients were < 7 days at the moment of diagnosis, predominantly male (63.6%), with a gestational age < 36 weeks (69.7%) and a birth weight between 2501-3000 grs (51.5%). The average age of diagnosis was  $17.9 \pm 10.4$  days; 96.9% of patients had jaundice, petechial rash (42.4%), enteritis and hepatosplenomegaly (27.2%, respectively). Hyperbilirubinemia was found in 96.9% of patients, leukocytosis in 72.7%, thrombocytopenia in 81.8% and high glutamic oxalacetic and pyruvic transaminase levels in 78.7% and 42.4% of cases. 96.9% of cases reported positive blood PCR, 18.1% positive PCR in urine and 3% positive IgM. Only 12.1% of patients received human immunoglobulin and 6% received ganciclovir. The average hospital stay was  $25.2 \pm 12.5$  days and 90.9% of patients responded satisfactorily. This study provides relevant information on the clinical profile of congenital CMV infection in order to help improve the management of this type of cases in our hospital.

**Keywords:** Cytomegalovirus, infection, infant, ganciclovir

\*Universidad Centroccidental Lisandro Alvarado, Decanato de Ciencias de la Salud, Barquisimeto, Venezuela. [correo electrónico: ysuby25@gmail.com](mailto:ysuby25@gmail.com).

\*\*Servicio Desconcentrado Hospital Pediátrico Dr. Agustín Zubillaga, Barquisimeto, Venezuela.

Recibido: 10/08/2017

Aceptado: 10/11/2017



Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Compartir Igual 4.0 Internacional

## INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus (CMV) es un virus de baja contagiosidad perteneciente a la familia *Herpesviridae*, responsable de una importante morbimortalidad infantil de origen congénito<sup>(1)</sup>. La frecuencia de infección por CMV al momento del nacimiento varía entre diferentes países y es mayor en países con alta prevalencia de anticuerpos contra CMV en la población adulta. En países en vías de desarrollo, la prevalencia de infección congénita suele ser entre 1 y 1,5%<sup>(2)</sup>. La mayoría de los recién nacidos con infección congénita (85-90%) no presentan ningún síntoma<sup>(3)</sup>.

En lo referente a la infección congénita sintomática grave suele presentarse en prematuros (34%) y recién nacidos de bajo peso (50%) que muestran ictericia (67%), hepatoesplenomegalia (60%) y lesiones cutáneas purpúricas o petequiales (76%), hepatitis y trombopenia y síntomas de afectación neurológica. Mediante técnicas de imagen se pueden ver quistes periventriculares, calcificaciones cerebrales periventriculares, ventriculomegalia, hidranencefalia y alteraciones de migración neuronal. El fondo de ojo puede mostrar coriorretinitis (10-15%) y atrofia óptica, y los potenciales auditivos de tronco cerebral una hipoacusia neurosensorial<sup>(4)</sup>. En cambio, la infección congénita asintomática puede cursar con hepatoesplenomegalia, trombocitopenia o coriorretinitis. Existe la posibilidad de secuelas neurológicas en 5-15%, en especial pérdida de audición y retraso mental discreto<sup>(5)</sup>.

En este sentido, los diferentes estudios epidemiológicos han demostrado que el CMV en la actualidad es el principal responsable de la mayoría de las infecciones congénitas a pesar de que en varios países no se realiza cribado serológico sistemático para CMV durante la gestación. En Venezuela son pocos los estudios publicados; al respecto, Hernández *et al*<sup>(6)</sup> en Barquisimeto, estado Lara realizó un estudio con 33 neonatos, de los cuales 33,3% se les detectó presencia de IgM específica para CMV, siendo la hepatoesplenomegalia e ictericia los signos clínicos sugestivos de infección congénita por CMV.

El objetivo del presente estudio fue describir el perfil clínico de la infección congénita por CMV en un grupo de pacientes atendidos en el Servicio Desconcentrado Hospital Pediátrico Dr. Agustín Zubillaga de la ciudad de Barquisimeto, estado Lara durante el periodo 2012-2016.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo cuya población correspondió a la revisión de 55 historias clínicas; en 33 historias se pudo evidenciar la confirmación del diagnóstico (20 pacientes con infección congénita por CMV y 13 pacientes con síndrome de TORCH por CMV). La fuente de datos fue secundaria porque se recogió directamente de las historias clínicas de neonatos con los diagnósticos anteriormente mencionados. Para tal fin, se diseñó un formulario tipo ficha de recolección de datos, el cual fue llenado por la investigadora de manera escrita a cada uno de los pacientes registrados. La información fue procesada, se calcularon las medidas de frecuencia relativa (porcentajes), tendencia central y dispersión (promedios y desviación estándar).

## RESULTADOS

En relación a la edad se observa que 63,6% contaban con menos de 7 días de vida seguido de 8-15 días con 24,2%, 16-30 días con 9% y en menor frecuencia los mayores de 31 días con 3%. A su vez, se calculó el promedio de edad resultando igual a  $8,1 \pm 9,4$  días (cuadro 1).

Del total de historias clínicas revisadas la mayor frecuencia corresponde a infección congénita por CMV con 60,6%, predominando en los años 2012, 2013, 2014 y 2015 con 100%, 75%, 71,43% y 70%, respectivamente. En cambio, 39,3% fueron síndrome de TORCH con confirmación de CMV, presentando la mayor frecuencia en el año 2016 con 77,7%. En cuanto al sexo, se encontró predominio del sexo masculino con 63,6%.

Edad (Días)	Nº	%
≤7	21	63,64
8-15	8	24,24
16-30	3	9,09
≥31	1	3,03
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>100,0</b>

**Cuadro 1.** Distribución de los casos de infección congénita por Citomegalovirus y Síndrome de TORCH según edad. Servicio Desconcentrado Hospital Pediátrico Dr. Agustín Zubillaga.

Por otra parte, se indagó sobre la edad gestacional siendo el promedio del grupo estudiado de  $35,3 \pm 1,7$  semanas; 69,7% tenían menos de 36 semanas. El promedio del peso al nacer fue de  $2.551,8 \pm 653,2$  grs con predominio de los neonatos en el rango de 2501-3000 grs (51,5%), seguido de 15,1% para los neonatos con pesos menores a 1500 grs, 1501-2500 grs y 3001-3500 grs, respectivamente. La edad del diagnóstico en 42,4% de los casos fue entre 11 y 15 días de nacido y en 21,2% de los casos entre los 16 y 20 días. El promedio de edad de diagnóstico fue de  $17,9 \pm 10,4$  días.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron ictericia (96,9%), seguida de petequias (42,4%), enteritis y hepatoesplenomegalia (27,2% c/u); en menor porcentaje se registraron convulsiones (15,1%), ventriculomegalia (12,1%), hipotonía (9%) e hipoplasia cerebelosa (3%), retraso en el desarrollo (3%) y coriorretinitis (3%).

De igual manera, se indagó sobre los resultados de laboratorio encontrando que 42,4% de los pacientes tenían anemia, 72,7% leucocitosis, 81,8% trombocitopenia, TGO y TGP elevadas en 78,7% y 42,4% de los casos, respectivamente. Además, 96,9% reportaron hiperbilirrubinemia con predominio de directa e indirecta en 57,5% y 39,3%, respectivamente (cuadro 2).

En relación a los estudios serológicos, el 96,9% de los pacientes reportó PCR positivo en sangre, 18,1% PCR positivo en orina y en 3%

de los casos IgM positiva. En relación al tratamiento, 12% de los pacientes recibieron inmunoglobulina humana y 6% recibieron ganciclovir; no hay reportes de otro tipo de tratamiento.

Parámetros de Laboratorio	Nº	%
<b>Hemoglobina</b>		
Normal	19	57,58
Disminuida	14	42,42
<b>Cuenta Blanca</b>		
Normal	8	24,24
Leucocitosis	24	72,73
Leucopenia	1	3,03
<b>Plaquetas</b>		
Normal	6	18,18
Trombocitopenia	27	81,82
<b>TGO</b>		
Normal	7	21,21
Aumentada	26	78,79
<b>TGP</b>		
Normal	19	57,58
Aumentada	14	42,42
<b>Bilirrubina Total</b>		
Normal	1	3,03
Hiperbilirrubinemia	32	96,97
Predominio Directa	19	57,58
Predominio Indirecta	13	39,39
<b>n=33</b>		

**Cuadro 2.** Resultados de los parámetros de laboratorio de los casos de infección congénita por Citomegalovirus y síndrome de TORCH. Servicio Desconcentrado Hospital Pediátrico Dr. Agustín Zubillaga.

Por último, en cuanto al tiempo y tipo de evolución se evidencia que en 60,6% de los casos, la evolución fue menor de 25 días con un promedio de  $25,2 \pm 12,5$  días y en 90,9% de los casos la evolución fue satisfactoria.

## DISCUSIÓN

La infección por Citomegalovirus (CMV) constituye una causa conocida de morbilidad y mortalidad perinatal. Es la infección congénita más frecuente en los países desarrollados con una prevalencia que oscila entre 0,3 y 2,4% de los recién nacidos<sup>(7)</sup>. La mayoría de los recién nacidos infectados son asintomáticos y cuando hay síntomas es probable que sean el resultado de una infección primaria en la madre durante el embarazo a diferencia de los recién nacidos congénitamente infectados por infección materna recurrente<sup>(8)</sup>.

Nuestros resultados en relación a la distribución de los casos de infección congénita por Citomegalovirus y Síndrome de TORCH según edad y peso al nacer son comparables con los de otros<sup>(9,10)</sup>. La prematurez y el peso bajo para la edad gestacional son las dos condiciones que incrementan el riesgo de infección congénita por CMV debido a la inmadurez del sistema inmunitario y a la baja concentración de inmunoglobulinas maternas. La mayoría de los recién nacidos con infección congénita (85-90%) no presentan ningún síntoma, sin embargo, los recién nacidos que se contagian durante o después del nacimiento, en especial si son prematuros, pueden presentar un síndrome similar a la sepsis, neumonía, hepatoesplenomegalia, hepatitis, trombocitopenia y linfocitosis atípica, motivo por el cual el diagnóstico puede retrasarse<sup>(11)</sup>.

Noventa por ciento de los pacientes con infección congénita son asintomáticos al nacimiento, 5-17% desarrollan síntomas como pérdida auditiva neurosensorial, coriorretinitis o déficit neurológico que puede manifestarse desde los dos primeros días de vida<sup>(12)</sup>. Del 10% de los recién nacidos sintomáticos, 20% fallece y 80% de los sobrevivientes pueden desarrollar secuelas neurológicas. Por otra parte, las manifestaciones clínicas debidas a la afección de los diferentes sistemas orgánicos determinan un riesgo para la vida del recién nacido. En efecto, nuestros hallazgos en relación a los signos clínicos de los pacientes infectados en relación a la prematurez, ictericia multifactorial, hepatomegalia, letargia,

hipertermia, petequias y piel marmórea coinciden con otros<sup>(4,9,13)</sup>.

Al igual que nosotros, Alarcon *et al*<sup>(10)</sup> indica entre los hallazgos de laboratorio más frecuentes trombocitopenia, bilirrubina indirecta y directa alta y transaminasa glutámico oxalacético alta, además de neutropenia, basofilia, linfocitosis y leucocitosis. La presencia de estas alteraciones hematológicas revela una alta probabilidad de infección sintomática.

La detección de infección por CMV en neonatos tiene limitantes debido a la disponibilidad y el costo de pruebas para tamizaje y de diagnóstico en los centros hospitalarios<sup>(14)</sup>. El diagnóstico en el recién nacido se realiza mediante el aislamiento del virus o la identificación del genoma viral mediante PCR en muestras de orina, sangre, saliva o líquido cefalorraquídeo (LCR) dentro de las 2 primeras semanas de vida. También, es diagnóstica la detección de antigenemia o de anticuerpos IgM frente al CMV, aunque la sensibilidad es inferior (30-40% y 70%, respectivamente), y su negatividad no invalida el diagnóstico. Además, la IgM puede tener falsos positivos, por lo que siempre debe confirmarse mediante cultivo o PCR<sup>(15)</sup>. A este respecto, en el presente estudio se logró comprobar que solo 3% de los pacientes reportaron IgM positiva y 18,1% PCR positiva en orina aunque el 96,9% de los neonatos contaban con resultados positivos de PCR en sangre. El PCR en sangre también tiene buena sensibilidad, aunque la carga viral puede ser muy baja en pacientes asintomáticos o con pocos síntomas<sup>(16)</sup>.

Con respecto a la infección congénita por CMV, la terapia antiviral con ganciclovir se ha visto que es efectiva en niños con infección sintomática para reducir el riesgo de secuelas a largo plazo, sin embargo, sólo 6% de los pacientes en nuestro estudio recibieron ganciclovir. En lo referente a la inmunoglobulina intravenosa (IGIV) en algunas unidades se emplea para reducir el riesgo de infecciones en RN prematuros o de bajo peso<sup>(10)</sup>. No existe una buena evidencia para recomendar su utilización en la prevención

de la infección posnatal por CMV. Capretti *et al*<sup>(17)</sup> reportaron una menor frecuencia de infecciones en pacientes < 28 semanas que habían recibido IGIV frente a los que no la habían recibido ( $p < 0,02$ ). En pacientes asintomáticos, con exámenes clínicos y de laboratorio normales, no se recomienda tratamiento, sólo seguimiento estricto pediátrico hasta el año, estudio audiológico cada 3-6 meses por 3 años y posteriormente anual hasta los 6 años<sup>(18)</sup>.

En relación a la evolución, Rawlinson *et al*<sup>(19)</sup> mencionan que aproximadamente 20% de los pacientes pueden presentar manifestaciones auditivas. Por otra parte, Romero *et al*<sup>(7)</sup> publican que alrededor de 10 a 15% de los recién nacidos infectados sintomáticos tienen una tasa de mortalidad de alrededor de 10%. Por las consideraciones anteriores, es claro que la variabilidad en la presentación clínica y las controversias existentes para la utilización de numerosos procedimientos diagnósticos y sobre las indicaciones de tratamiento y/o profilaxis según las múltiples situaciones clínicas, convierten a la infección por CMV en uno de los mayores retos clínicos a los que los pediatras se enfrentan en la actualidad. Por lo tanto, es imprescindible realizar el control de estos neonatos a fin de disminuir el riesgo de secuelas por este tipo de infección.

### RECOMENDACIONES

1. Identificar la población de riesgo, ampliar la cobertura de atención prenatal y la educación permanente del equipo de salud para la identificación precoz y tratamiento de esta condición.
2. Evaluar todo recién nacido para descartar infección congénita por CMV si existe historia prenatal o estado serológico sugestivo de infección primaria o recurrente por CMV en la madre.
3. Unificar los criterios diagnósticos clínicos y paraclínicos, con el fin de elaborar una propuesta de algoritmo de vigilancia para el diagnóstico oportuno de esta patología.

4. Promover la conformación de un grupo pediátrico multidisciplinario que incluya otros profesionales expertos en enfermedades infecciosas, como ORL, neurología, oftalmología y rehabilitación pediátrica para realizar el seguimiento de los niños con infección congénita.
5. Implementar programas de promoción y prevención que logren disminuir su frecuencia, mediante campañas de salud pública en busca de cambios en la higiene de futuras o actuales gestantes, en especial cuando tienen contacto en el cuidado diario de niños pequeños portadores de CMV.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Figueras J, Jimenez R. Citomegalovirus. En: Cruz M, editor. Tratado de Pediatría. 10ª ed. Madrid: Ed. Ergon; p. 489-93. 2011.
2. Arellano J, Villanueva D, Cruz J, Yalaupari J, Uribe G, Velasquez N. Detection and gB genotyping of CMV in Mexican preterm infants in the context of maternal seropositivity. *J Infect Dev Ctries* 2014; 8:758-67.
3. Goderis J, De Leenheer E, Smets K, Van Hoecke H., Keymeulen A, Dhooge I. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics* 2014; 134: 972-82.
4. Figueras J, Botet F, Álvarez E. Infecciones por citomegalovirus en el periodo neonatal. *An Pediatr Contin* 2012; 10(6): 305-12.
5. Collados R, Casado J. Congenital infection due to cytomegalovirus: the great unknown. *SEMERGEN. Med Fam* 2014; 37(10): 549-553.
6. Hernández A. Detección de IgM sérica para Citomegalovirus en Recién Nacidos portadores de micro o hidrocefalia congénita admitidos en al Departamento de Pediatría del Hospital Central

- Universitario Dr. "Antonio María Pineda". Barquisimeto. Venezuela marzo 1999-2000. Barquisimeto. Trabajo de Grado para optar a Especialista en Puericultura y Pediatría. Universidad Centro Occidental Lisandro Alvarado. 2001.
7. Romero H, Ruiz G, Contreras M. Infección Congénita por Citomegalovirus. *Repert Med Cir* 2013; 22(4): 237-247.
  8. Yalaupari J, Arizmendi R, Cruz J, Resendiz D, Mendoza J. Citomegalovirus congénito. Informe de caso. *Rev. Especialidades Médico-Quirúrgicas*; 15(1): 38-40. Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado México, México. 2010.
  9. Martínez A, Lira R, Soria C, Hori-Oshima S, Maldonado A, Roas O, Ayala, R, *et al.* Citomegalovirus: infección congénita y presentación clínica en recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2015; 53(3): 286-93.
  10. Alarcón A, Baquero F. Revisión y recomendaciones sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección posnatal por citomegalovirus. Grupo de estudio de la infección por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. *An Pediatr (Barc)* 2011; 74(1): 52.e1-2.e13.
  11. Hadar E., Salzer I, Dorfman E., Amir J, Pardo J. Antenatal risk factors for symptomatic congenital CMV disease following primary maternal CMV infection. *J Perinat Med* 2016; 44 (3): 339-44.
  12. Swanson E, Schleiss M. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60: 335-49.
  13. Cohen J, Cohen M. Citomegalovirus Congénito: Rol Etiológico en la sordera del niño. *Rev Med Clin Condes* 2014; 25(3): 425-431.
  14. Baquero F. Congenital cytomegalovirus infection: Is serological screening during pregnancy necessary? *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28(6): 363-369.
  15. Teixeira M, Rodrigues L, Dantas C, Santos M. Perfil clínico, de laboratorio e histológico de infantes con hepatitis por citomegalovirus. *Residência Pediátrica* 2016; 6(1): 25-30.
  16. Inoue N, Koyano S. Evaluation of screening tests for congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2014; 27: 182-4.
  17. Capretti M, Lanari M, Lazzarotto T, Gabrielli L, Pignatelli S, Corvaglia L, *et al.* Very low birth weight infants born to cytomegalovirus-seropositive mothers fed with their mother's milk: a prospective study. *J Pediatr* 2009; 154:842-8.
  18. Kawasaki H. Pluripotent stem cells are protected from cytomegalovirus infection at multiple points: implications of a new pathogenesis for congenital anomaly caused by cytomegalovirus. *Congenit Anom (Kyoto)* 2012; 52(3):147-54.
  19. Rawlinson W, Boppana S, Fowler K, Kimberlin D, Lazzarotto T, Alain S, *et al.* Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2017; S1473-3099(17)30143-3.