

Seroprevalencia de la infección por citomegalovirus en puérperas y su impacto neonatal

D. Estripeaut^a, Y. Moreno^b, S. Ahumada Ruiz^c, A. Martínez^c, J.D. Racine^d y X. Sáez-Llorens^a

^aServicio de Infectología. Hospital del Niño. ^bServicio de Pediatría. Hospital del Niño. ^cInstituto de Investigaciones Científicas Avanzadas y Servicios de Alta Tecnología. ^dLaboratorio Clínico. Hospital del Niño. Panamá.

Introducción

El citomegalovirus (CMV) es el agente etiológico más común asociado a infección perinatal. La incidencia de esta afección neonatal es más elevada en países con nivel socioeconómico bajo. La seroprevalencia del CMV en las embarazadas panameñas y la incidencia de la infección congénita son desconocidas, son también escasos los informes al respecto publicados en Latinoamérica.

Objetivo

El objetivo de este estudio es determinar la seroprevalencia de la infección por CMV en puérperas y la potencial morbilidad en los hijos de madres seropositivas.

Pacientes y métodos

Se tomaron 316 muestras de sangre a mujeres puérperas para determinación de inmunoglobulina G (IgG) para CMV y 317 muestras de orina a sus neonatos para prueba de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para CMV. Además se analizaron presuntos factores de riesgo tales como paridad, nivel socioeconómico y nivel educativo.

Resultados

Se encontró una seroprevalencia de CMV 84% y una incidencia de 0,8% de CMV congénito en mujeres seropositivas. Se diagnosticaron 2 casos de infección congénita por CMV, uno de los cuales presentó signos clínicos al nacimiento, pero ninguno de ellos presentó secuelas auditivas o en el neurodesarrollo en sus primeros 11 meses de vida. No se documentó asociación de serología positiva con la paridad, nivel socioeconómico ni educación de la madre.

Conclusión

Aunque ninguno de los niños diagnosticados con infección congénita por CMV en nuestro estudio presentó secuelas de la misma al momento de este informe, conside-

ramos que la incidencia de infección congénita encontrada de 0,8% debe ser tomada en cuenta para evaluar la posibilidad de incluir las pruebas diagnósticas para CMV dentro del tamizaje neonatal e implementar medidas educativas para evitar la exposición a posibles fuentes de este virus en madres seronegativas.

Palabras clave:

Citomegalovirus. Seroprevalencia. Infección congénita.

SEROPREVALENCE OF CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN PUERPERAL WOMEN AND ITS IMPACT ON THEIR NEWBORNS

Introduction

Cytomegalovirus (CMV) is the most frequent etiologic agent associated with perinatal infections. The incidence of this infection is higher in developing countries. The seroprevalence of CMV infection among pregnant women and its impact on newborns have not been studied in Panama and there are a few publications on this health problem in Latin America.

Objective

The purpose of this study was to determine the seroprevalence of CMV infection in puerperal women and CMV-related morbidity in the neonates of seropositive mothers.

Patients and methods

A total of 316 blood samples from puerperal women and 317 urine samples from their newborns were obtained to determine CMV IgG and the polymerase chain reaction CMV test respectively. Risk factors such as parity, socioeconomic status and educational level were analyzed.

Correspondencia: Dra. D. Estripeaut.
Servicio de Infectología. Hospital del Niño.
Av. Balboa, 34. Panamá.
Correo electrónico: destripeaut@yahoo.com

Recibido en enero de 2006.
Aceptado para su publicación en octubre de 2006.

Results

The seroprevalence of CMV was 84% and the incidence of congenital CMV infection in the newborns of seropositive women was 0.8%. Two cases of congenital CMV infection were diagnosed, one of which showed clinical signs at birth, but neither of the newborns showed neurological or audiological sequels in the first 11 months of life. There were no correlations between positive serology and parity, socioeconomic status or educational level in the mothers studied.

Conclusions

Although neither of the newborns diagnosed with congenital CMV infection showed clinical signs at the time of this report, we believe that the incidence of 0.8% found in this study should be kept in mind with a view to evaluating the possibility of including CMV diagnostic tests in neonatal screening and introducing measures to prevent seronegative mothers from becoming infected.

Key words:

Cytomegalovirus. Seroprevalence. Congenital infection.

INTRODUCCIÓN

La infección por citomegalovirus (CMV) tiene una distribución universal y es la causa más común de infección congénita^{1,2}. Puede ocurrir secundaria a una primoinfección o una infección materna recurrente por CMV³.

La prevalencia global de la infección es mayor y se adquiere más temprano en los países en vías de desarrollo y en los estratos sociales más bajos^{2,4}. La seropositividad para CMV en las mujeres en edad fértil varía del 45-70% en Estados Unidos, y es casi un 100% en los países en desarrollo¹.

La infección congénita por CMV se presenta en el 0,4-2,4% de todos los nacidos vivos^{1,3}. Cuando la infección primaria es adquirida durante el embarazo ésta se asocia a un riesgo de 30 a 40% de infección en el recién nacido y los defectos fetales son más graves cuando la infección materna ocurre durante la primera mitad del embarazo^{1,5}.

Inicialmente se había propuesto que la infección sintomática por CMV se presentaba exclusivamente posterior a la primoinfección materna, sin embargo en lo resultados de Boppana et al⁶, se ha demostrado la presencia de infección congénita sintomática en hijos de madres con infección recurrente.

La enfermedad sintomática se presenta sólo en el 10-15% de los niños con infección congénita^{1,4}. La secuela más frecuente es la pérdida de la audición sensorineural resultante de la invasión viral directa del oído interno, la cual ocurre en el 50% de los niños con infección congénita sintomática y en 10% de los que no presentaron síntomas al momento del nacimiento¹.

El diagnóstico de infección congénita por CMV se realiza a través de la detección del virus en la orina o la saliva de un recién nacido. Esto se puede realizar mediante

métodos de cultivo viral tradicionales o a través de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Los métodos a través de la detección de anticuerpos como inmunoglobulina M (IgM) son menos sensibles y tienen más probabilidades de brindar resultados falsos positivos y la presencia de anticuerpos IgG puede indicar infección reciente o remota y puede sólo representar transferencia placentaria de anticuerpos maternos al recién nacido⁷.

A todos los recién nacidos con infección congénita por CMV se les deben realizar pruebas auditivas ya que resulta muy importante la detección precoz de hipoacusia, para realizar una estimulación temprana del desarrollo del habla.

Hasta el momento los estudios realizados con ganciclovir (un antiviral que inhibe la replicación de los virus herpes), para el tratamiento de neonatos con infección congénita por CMV, sólo ha mostrado disminución de las secuelas auditivas y no una disminución de la mortalidad, además, su administración debe realizarse con precaución por los riesgos de pancitopenia principalmente con su utilización a largo plazo^{8,9}.

Los objetivos de este estudio son determinar la seroprevalencia de la infección por CMV en embarazadas y la potencial morbilidad en los hijos de madres seropositivas a través de la evaluación de signos clínicos y pruebas auditivas de los recién nacidos infectados.

Actualmente no contamos en Panamá con estudios de seroprevalencia de infección por CMV en mujeres en edad fértil ni incidencia de infección congénita por CMV y existen pocos informes publicados en Latinoamérica que evalúen la seroprevalencia de esta patología y su asociación con la infección congénita.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó una investigación observacional y analítica de corte transversal de madres seropositivas por CMV y se realizó una evaluación prospectiva de neonatos hijos de madres seropositivas a los que se les realizó la prueba de PCR en orina. El estudio fue realizado en la maternidad del Hospital Santo Tomás en la ciudad de Panamá.

A través del programa Epi Info 6 se realizó el cálculo de la muestra asumiendo una frecuencia de 2% de transmisión perinatal de CMV en una población estimada de 6.000 nacimientos vivos en un período de 6 meses según estadísticas del Hospital Santo Tomás con un 95% de confianza y poder de 80%, requiriéndose un total de 317 neonatos.

La realización de este estudio fue aprobada por el Comité Nacional de Bioética de la Investigación del Instituto Conmemorativo Gorgas de Panamá y el Comité de Bioética en Investigación en Salud del Hospital del Niño.

El estudio fue realizado entre el 31 de octubre de 2003 al 6 de abril de 2004.

Se tomó una muestra sanguínea a todas las madres que firmaron el consentimiento informado para la realización

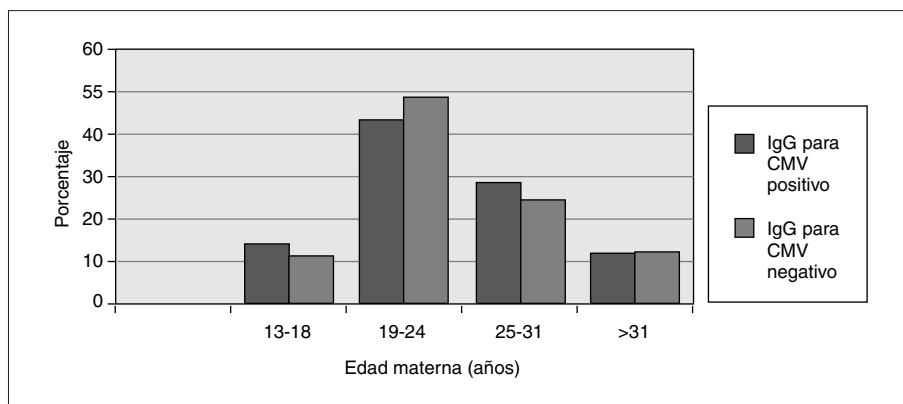


Figura 1. Seroprevalencia de infección por citomegalovirus en puérperas según edad.

de IgG ELISA (análisis de inmunoabsorción ligada a enzimas) para CMV (Bio-Quant Inc), prueba con un 97% de sensibilidad y un 94% de especificidad, con un punto de corte de índice de anticuerpos positivo mayor a 1,1 como indicativo de infección por CMV y se llenó el formulario de recolección de datos.

Se tomó una muestra de orina para la realización de PCR para CMV a todos los hijos de aquellas madres que aceptaron participar en el estudio. La realización de la prueba de PCR para CMV en orina se realizó en las instalaciones de SENACYT (laboratorio INDICASAT). Se utilizó el Wizard® Genomic Purification kit (promega) modificado para la extracción de ADN viral y la PCR se realizó utilizando el CMV PCR detection kit (Cinnagen, Inc. Iran). La amplificación se realizó en un termociclador (Applied Biosystems, 2700) y luego se corrieron las muestras en un gel de agarosa al 2% lo que permitió visualizar y fotografiar el producto de la amplificación.

Se realizó un examen físico completo y seguimiento clínico por 24 h a todos los niños que ingresaron al estudio, y se buscó la presencia de manifestaciones clínicas características de la infección congénita por CMV.

A los pacientes sintomáticos se les realizaron estudios para descartar otra infección perinatal (toxoplasmosis, rubéola, herpes, sífilis, etc.) al igual que alteraciones de las pruebas de laboratorio para descartar anemia, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia, elevación de las transaminasas y presencia de calcificaciones intracerebrales presentes en la infección congénita por CMV.

A los recién nacidos con PCR positiva para CMV en orina, se les exploró la audición a través de emisiones otoacústicas y todos los resultados fueron analizados a través del programa Epi Info 2002.

RESULTADOS

Un total de 316 muestras séricas de puérperas fueron analizadas y 317 muestras de orina de recién nacidos fueron obtenidas, ya que se presentaron 2 casos de partos múltiples en uno de los cuales sólo se pudo obtener muestra de uno de los neonatos y en el otro caso de los dos.

TABLA 1. Características de los neonatos con infección congénita por citomegalovirus nacidos de puérperas con serología IgG para CMV positiva

Características	Neonato sintomático	Neonato asintomático
Género	Masculino	Masculino
Edad de la madre (años)	19	27
Paridad	Primigesta	Primigesta
Peso del neonato (g)	2.920 g	2.785 g
Edad gestacional	37 semanas	38 semanas
Ingreso familiar mensual (dólares)	Menos de 500	Menos de 500
Sintomatología	Petequias	Ninguna

Fuente: Encuesta de recolección de datos. Hospital Santo Tomás. Octubre de 2003 a abril de 2004.

Se encontró serología positiva por IgG para CMV en 265/316 (83,9%) de las madres evaluadas.

No se encontró diferencia significativa entre la paridad y la seroprevalencia de CMV para IgG, tomando en cuenta uno o más de un hijo (RR: 1,03; IC 95%: 0,94-1,14; $\chi^2 = 0,27$), ni al subdividir la paridad en 1-3 hijos y mayor de 3 hijos (RR: 1,04; IC 95%: 0,91-1,18; $\chi^2 = 0,20$).

No se observó diferencia significativa entre la edad de las madres y la seropositividad por IgG para CMV (fig. 1), ni tampoco al relacionar el estado socioeconómico según ingresos y escolaridad.

Sólo 2 muestras de orina de neonatos resultaron positivas por PCR para CMV, lo que corresponde a un 0,8% de hijos nacidos de las 260 madres con serología positiva. Uno de estos pacientes presentó síntomas de infección perinatal caracterizada por petequias al nacimiento, las cuales se resolvieron espontáneamente sin tratamiento. Las características de los neonatos diagnosticados con infección congénita por CMV se pueden apreciar en la tabla 1.

El examen físico, incluyendo un examen neurológico minucioso de ambos pacientes a los 11 meses de edad, resultó dentro de los límites normales con un desarrollo psicomotor adecuado. A ambos se les realizó ultrasonografía cerebral, la cual resultó normal en el paciente asintomático, sin embargo, en el paciente con antecedente de

petequias, el informe del estudio reveló un foco ecogénico en el ganglio basal izquierdo lo cual fue interpretado por el radiólogo como posibles calcificaciones, por lo cual se le realizó una tomografía computarizada cerebral en la cual se observaron múltiples imágenes de hipodensidad periférica en ambos hemisferios cerebrales sugestivos de infartos y no se encontraron calcificaciones. Los 2 pacientes fueron sometidos a pruebas auditivas con emisiones otoacústicas las cuales resultaron dentro de los límites normales a los 11 meses de edad, descartándose déficit auditivo en ese momento.

DISCUSIÓN

La infección por CMV es reconocida como la principal causa de infección congénita en humanos con una incidencia entre el 0,2 a 2,4% y la seroprevalencia de anticuerpos contra CMV en mujeres gestantes oscila entre 83 y 100% con los valores más altos en los países subdesarrollados². En este estudio encontramos un 84% de puérperas seropositivas para IgG anti-CMV lo cual coincide con los estudios previos.

No se demostraron diferencias significativas entre el estado socioeconómico materno y la seropositividad por CMV a diferencia de otros estudios en los que se ha encontrado que la seroprevalencia es mayor en poblaciones con nivel socioeconómico bajo³, sin embargo, nuestros resultados probablemente sean secundarios a que la mayoría de las embarazadas que acuden a la maternidad del Hospital Santo Tomás pertenecen a un bajo nivel socioeconómico con un ingreso familiar mensual menor de 500 dólares, es decir un estrato uniforme, por lo que tendríamos que comparar nuestros resultados con una muestra tomada en mujeres con ingreso promedio mayor al de las pacientes que fueron evaluadas en este estudio.

Inicialmente se había propuesto que la infección sintomática por CMV casi siempre ocurría posterior a la primoinfección materna, sin embargo en los resultados de Boppana et al⁶ se ha demostrado la presencia de infección congénita sintomática por CMV en hijos de madres con infección recurrente por CMV. En nuestros resultados no contamos con la diferenciación entre primoinfección e infección recurrente, sin embargo, al evaluar la relación entre la edad y la paridad con la seropositividad de las puérperas por CMV no encontramos diferencia significativa, lo cual sugiere que probablemente la mayoría de estas mujeres estuvieron expuestas al virus en etapas tempranas de su vida.

Actualmente el diagnóstico de CMV congénito se realiza a través de la detección de virus en la orina o saliva de los neonatos dentro de las primeras 2 semanas de vida, ya que la excreción posterior a estos días podría ser secundaria a una infección posnatal. El método diagnóstico ideal es el cultivo viral, sin embargo, cada día se utiliza con mayor frecuencia la PCR, a través de la amplificación del ADN viral, resultando un método muy sensi-

ble; Demmler et al¹⁰ encontraron un 93% sensibilidad y un 100% especificidad al evaluar muestras de orina de recién nacidos con infección congénita por CMV, mientras que Warren et al¹¹ encontraron un 89% sensibilidad y un 95% especificidad al comparar este método con el cultivo viral estándar y las técnicas de cultivo viral rápido en infantes infectado con CMV¹².

Nosotros realizamos PCR a la orina de todos los neonatos que ingresaron al estudio, encontrando un 0,6% de infección de CMV en neonatos nacidos vivos, correspondiente a 0,8% de infección congénita en hijos de madres seropositivas, y en ambos casos las madres eran primigestas, lo cual podría ser sugestivo de una infección primaria de la madre pero al desconocer si en estas madres ocurrió seroconversión no podemos asegurar este supuesto.

Aproximadamente el 10-15% de los niños con infección congénita por CMV presentan síntomas^{1,5,12} al nacimiento, y la sordera sensorineural es la secuela más frecuente^{1,12-14}. El examen físico, pruebas neurológicas y auditivas realizadas a ambos pacientes con infección congénita por CMV resultaron dentro de límites normales. No obstante, uno de los pacientes presentó petequias al nacimiento, signo clínico que es encontrado en el 76% de los neonatos infectados¹² y este mismo paciente presentó alteraciones en la ultrasonografía y tomografía computarizada cerebral por lo cual será seguido en la consulta de neurología para la búsqueda de secuelas neurológicas que puedan aparecer de forma tardía.

En conclusión, nuestro estudio muestra una alta seroprevalencia de infección por CMV en mujeres panameñas embarazadas y una incidencia de CMV congénito similar a la comunicada en otros estudios. Extrapolando nuestros resultados a un promedio de 60.000 nacimientos vivos anuales en Panamá¹⁵, podríamos estimar que alrededor de 360 niños serán infectados por CMV cada año.

Aunque ninguno de los niños diagnosticados con infección congénita por CMV en nuestro estudio, presentaba secuelas al momento de este informe, en múltiples estudios se ha descrito que esta infección es una de las principales causas de sordera congénita, por lo cual consideramos que la incidencia encontrada en nuestro estudio de 0,8% neonatos infectados debe ser tomada en cuenta para la realización de un análisis del coste-beneficio, en el cual se evalúe la potencial utilidad de un tamizaje neonatal a través de CMV para PCR en orina o la prueba serológica por CMV en mujeres en edad fértil y la implementación de medidas educativas a madres seronegativas dirigidas a evitar el contacto con fuentes de riesgo de CMV.

Agradecimientos

Al laboratorio INDICASAT por su apoyo con la realización de la PCR a las muestras de orina de los neonatos. La Licenciada Marcela Pérez (fonoaudióloga del Hospital de

Niño) y al Dr. Iván Abadía (neurólogo pediatra del Hospital del Niño) por su colaboración en la evaluación de los casos de infección por CMV.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sánchez P, Siegel J. Citomegalovirus. En: Oski F, De Angelis C, Feigin R, Warshaw J, editors. *Oski: Pediatría, principios y práctica*. Tomo I. Buenos Aires: Editorial Médica Americana; 1993. p. 521-4.
2. Yamamoto A, Mussi-Pinhata M, Gómez P, Moraes L, Jorge S. Congenital cytomegalovirus infection in preterm and full-term newborn infants from a population with a high seroprevalence rate. *Pediatr Infect Dis J*. 2001;20:188-92.
3. Fowler K, Stagno S, Pass R. Maternal age and congenital cytomegalovirus infection: Screening of two diverse newborn populations, 1980-1990. *J Infect Dis*. 1993;168:552-6.
4. Pass RF. Cytomegalovirus infection. *Pediatr Rev*. 2002;23:163-70.
5. Troendle Atkins J, Demmler GJ, Williamson WD, McDonald JM, Ista AS, Buffone GJ. Polymerase chain reaction to detect cytomegalovirus DNA in the cerebrospinal fluid of neonates with congenital infection. *J Infect Dis*. 1994;169:1334-7.
6. Boppana S, Fowler D, Britt W, Stagno S, Pass R. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics*. 1999;104:55-60.
7. Sáez-Llorens X, Castaño E, Castrejón M, Nieto J. *Infectología práctica para el pediatra*. 1.^a ed. Panamá: Editora Sibauste; 2001. p. 109-10.
8. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: A randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 2003;143:16-25.
9. Halwachs-Baumann G, Genser B, Danda M, Heidi E, Rosegger H, Folsch B, et al. Screening and diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: A 5 study. *Scand J Infect Dis*. 2000;32:137-42.
10. Demmler GJ, Buffone GJ, Schimbor CM, May RA. Detection of cytomegalovirus in urine from newborns by using polymerase chain reaction DNA amplification. *J Infect Dis*. 1988;158:1177-84.
11. Warren WP, Balcarek K, Smith R, Pass RF. Comparison of rapid methods of detection of cytomegalovirus in saliva with virus isolation in tissue culture. *J Clin Microbiol*. 1992;30:786-9.
12. Ross SA, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection: Outcome and diagnosis. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2005;16:44-9.
13. Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, Boppana S, Britt WJ, Pass RF. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 1997;130:624-30.
14. Bradford R, Cloud G, Lakeman A, Boppana S, Kimberlin D, Jacobs R, et al. Detection of cytomegalovirus (CMV) DNA by polymerase chain reaction is associated with hearing loss in newborns with symptomatic congenital CMV infection involving the central nervous system. *J Infect Dis*. 2005;191:227-33.
15. Estadísticas vitales, nacimientos vivos y defunciones fetales. Contraloría General de la República. Vol. II. Panamá 2003. Disponible en: <http://www.contraloria.gob.pa>