



Citomegalovirus: infección congénita y presentación clínica en recién nacidos con síndrome de dificultad respiratoria

Angélica Martínez-Contreras,^{a,b} Rosalía Lira,^b Carmen Soria-Rodríguez,^c Sawako Hori-Oshima,^d Angélica Maldonado-Rodríguez,^b Othón Rojas-Montes,^b Rafael Ayala-Figueroa,^c Julia Estrada-Guzmán,^c Ma. Teresa Álvarez-Muñoz^b

Cytomegalovirus: congenital infection and clinical presentation in infants with respiratory distress syndrome

Background: Respiratory distress syndrome (RDS) is a multifactorial and common disease that varies from 15 to 50 % in the newborn, causing 50 % of mortality. The RDS may be associated with bacterial and viral infections, and one of the most common viral agents is the cytomegalovirus (CMV). In the neonatal period the virus incidence goes from 0.4 to 2.5 % with a seroprevalence of 50 to 75 %; the incidence of infection in newborn with RDS is unknown. The objective was to determine the frequency of CMV infection in neonates with RDS and identify the risk factors associated with infection.

Methods: The CMV-DNA was identified in plasma by quantitative PCR; maternal and neonatal variables that defined the clinical findings were analyzed by logistic regression.

Results: The frequency of CMV infection in 197 infants with RDS was 8.6 % (95 % CI, 4.7-12.5). The significant variables in newborn were: neutropenia ($p = 0.012$), thrombocytopenia ($p = 0.021$), mottled skin ($p = 0.03$), and the maternal significant variable was cervicovaginitis ($p = 0.05$).

Conclusions: We reported for the first time the highest frequency of CMV infection in newborns with RDS and the association of various risk factors with CMV infection.

Keywords

Newborn respiratory distress syndrome
Newborn infant
Cytomegalovirus
Polymerase chain reaction

Palabras clave

Síndrome disneico respiratorio del recién nacido
Recién nacido
Citomegalovirus
Reacción en cadena de la polimerasa

El síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es una de las patologías más frecuentes en recién nacidos (RN). Se presenta en países desarrollados y en vías de desarrollo, con una frecuencia que varía del 15 al 50 %.¹ La morbilidad y mortalidad es variable y se ha relacionado con la heterogeneidad del tratamiento y el nivel hospitalario de atención.¹ El SDR puede estar asociado a patologías como enfermedad de membrana hialina, taquipnea transitoria del recién nacido, malformaciones cardiopulmonares y las infecciones bacterianas y virales.² Estas últimas, principalmente de adquisición en forma congénita, pueden manifestarse como neumonía y complicaciones pulmonares.³ De los agentes virales que pueden asociarse más frecuentemente a neumonías y SDR están los del grupo herpes, entre ellos el citomegalovirus (CMV). Este virus es la causa más común de infección congénita en Estados Unidos y Europa. En la etapa neonatal tiene incidencia del 0.4 al 2.5 % y seroprevalencia del 50 al 75 %.⁴ Del 10 al 20 % de los pacientes que sufren infección congénita tendrán secuelas neurológicas y sensoriales o pérdida de la audición, alteraciones oculares y deterioro en las funciones motoras y cognitivas.⁵ La presentación clínica de la infección es variable en los RN: pueden estar asintomáticos o presentar cuadros graves de sepsis, neumonías, neumonitis^{6,7} y sangrado que llega a ser mortal de un 20 a un 30 %, por lo cual en el caso del RN con SDR se debe identificar la infección.

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. En países en vías de desarrollo, la determinación cuantitativa de anticuerpos IgG e IgM contra citomegalovirus (IgG-CMV e IgM-CMV) es más utilizada en los neonatos para el diagnóstico de infección por CMV. La positividad de IgG-CMV con niveles altos o la positividad de IgM-CMV, aunada al estado

^aUnidad de Cuidados Intensivos Neonatales, Hospital de Gineco-Pediatría y Medicina Familiar 31, Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), Mexicali, Baja California

^bUnidad de Investigación Médica en Enfermedades Infecciosas y Parasitarias, Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Distrito Federal

^cServicio de Infectología Pediátrica, Hospital General de Mexicali/ Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Baja California, Mexicali, Baja California

^dLaboratorio de Biología Molecular, Instituto de Investigaciones en Ciencias Veterinarias, Universidad Autónoma de Baja California, Mexicali, Baja California

México

Comunicación con: Angélica María Martínez Contreras
Correo electrónico: angy1040n@prodigy.net.mx

Recibido: 27/03/2014

Aceptado: 04/02/2015

Introducción: el síndrome de dificultad respiratoria (SDR) es una enfermedad común multifactorial que varía del 15 al 50 % en el recién nacido (RN), y la mortalidad es de 50 %. Puede estar asociado a infecciones bacterianas y virales, una de las más frecuentes: el citomegalovirus (CMV). En el periodo neonatal la incidencia de infección por CMV es de 0.4 a 2.5 % y la seroprevalencia de 50 a 75 %; se desconoce la incidencia de infección en los RN. El objetivo fue determinar la frecuencia de infección por CMV en recién nacidos con SDR e identificar factores de riesgo asociados a infección.

Métodos: el DNA-CMV fue identificado en plasma por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantita-

tiva, y las variables maternas y neonatales que definieron el cuadro clínico fueron analizadas por regresión logística.

Resultados: la frecuencia de infección por CMV en 197 RN con SDR fue de 8.6 % (IC 95 % 4.7-12.5). Las variables significativas en los RN fueron: neutropenia ($p = 0.012$), trombocitopenia ($p = 0.021$), piel marmórea ($p = 0.03$) y la variable materna significativa fue cervicovaginitis ($p = 0.05$).

Conclusiones: se reporta por primera vez la frecuencia más alta de infección por CMV en RN con SDR y la asociación de varios factores de riesgo con la infección por CMV.

Resumen

clínico del RN y al antecedente materno de la positividad de IgG-CMV y/o IgM-CMV, son indicadores de la infección por CMV;⁹ sin embargo, la sensibilidad de IgG-CMV es inferior al 70 % y podría presentarse decremento de la IgG al mes de nacido,¹⁰ por lo que se recomienda combinar con otras pruebas más sensibles, como la detección de DNA-CMV mediante PCR en tiempo real (qPCR/DNA-CMV).¹¹ Uno de los genes que se emplea en esta técnica para detectar material viral del CMV es el gen UL55. Este gen codifica para la glicoproteína B (gB), que es la glicoproteína predominante de envoltura. La prueba tiene una sensibilidad y una especificidad de hasta 98 %.^{9,12}

En México se han realizado dos estudios en RN con infección congénita por CMV, el cual se identificó en cultivo de saliva y en papel filtro. Las incidencias obtenidas han sido bajas: de 0.68 y 0.89 %, respectivamente.^{13,14} Estos resultados son parecidos a los reportados en otros países, como Estados Unidos y España.^{4,5,9} Sin embargo, no hay estudios en los que se analice la frecuencia de SDR en relación con la infección por CMV, de manera que nos brinde un panorama actual de dicha patología, que es considerada un problema de salud pública mundial por el impacto económico que tiene en los sistemas de salud.^{5,9}

Por lo anterior, se realizó la investigación de la infección del CMV en recién nacidos con SDR atendidos en el Hospital de Gineco-Pediatría con Medicina Familiar 31, en Mexicali, Baja California.

El objetivo fue determinar la frecuencia de infección congénita por CMV en recién nacidos con SDR, analizar las características clínicas y laboratoriales e identificar factores de riesgo asociados a infección.

Métodos

Se realizó un estudio transversal, prolectivo, analítico y comparativo de dos grupos en una población de

237 RN, a partir de 25 semanas de edad gestacional y con SDR, durante el periodo de agosto del 2010 hasta febrero del 2012. Se obtuvieron muestras de plasma y de suero de los neonatos ingresados. Se excluyeron de este estudio los RN nacidos de otra institución, los que tuvieran que ver con traslados y aquellos sin autorización de toma de muestra. De 237 pacientes captados, se excluyeron 40, uno de ellos por petición de la madre de retirarlo del estudio y 39 pacientes por no contar con la información completa, por lo que quedó una muestra de 197 RN.

El estudio fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud del Hospital General de Zona 30 del IMSS y se solicitó consentimiento informado a los padres de los pacientes (con registro: R-2009-201-3).

En muestras de suero se detectó IgG e IgM anti-CMV utilizando el equipo VITROS® ECiQ inmunodiagnóstico de Ortho-Clinical Diagnostics, con los reactivos correspondientes. La concentración de IgG-CMV se reportó en UI/mL con punto de corte de IgG ≥ 8 UI/mL; la concentración de IgM-CMV se expresó en UA/mL, con punto de corte ≥ 1.0 UA/mL.¹⁵

Se extrajo el DNA de muestras de plasma utilizando el Kit I de Favor Pre™ Viral Nucleic Acid Extraction (FAVORGEN®), según especificaciones del fabricante. Se estandarizó la qPCR para la identificación del DNA-CMV con SYBR Green (SYBR Green I Master Roche) en un equipo de PCR tiempo real Light Cycler LC480 (Roche). Se elaboró la curva estándar con un rango de detección de 10^6 a 10^3 copias/mL, utilizando un control del DNA-CMV (Vircell Microbiologists). La secuencia de los cebadores utilizados fue: Gen gB1-MF, sentido 5'-GAG-GACAACGAAATCCTGTTGGGCA-3', posición 82663-82639 y gB2-MR antisentido 5'-TCGACGG-TGGAGATACTGCTGAGG-3', posición 82515-82538, que amplifican un fragmento de 125pb.¹⁶ Las

condiciones para la qPCR fueron las siguientes: 5 µL de Master Mix LC®480 SYBER Green I Master 2X (Roche), 0.75 µM de gB1-MF y gB2-MR, y 3.5µL de DNA a cada reacción, con las condiciones de amplificación de 95 °C por 5 minutos y 45 ciclos de 10 segundos a 95 °C, 10 segundos a 60 °C y 10 segundos a 72 °C. Todas las muestras de qPCR fueron analizadas por triplicado. El análisis de los datos se realizó mediante el software LC® 480, versión 1.2 (Roche).

Para la evaluación se recolectaron al ingreso de cada RN las siguientes variables: edad gestacional, sexo, peso, valoración Apgar, nuevo Ballard, los signos clínicos neurológicos, pulmonares, cardíacos, gastrointestinales, renales, hematológicos e infecciosos y patologías agregadas, hemograma, pruebas de función hepática y variables maternas biológicas, laboratoriales, antropométricas y sociodemográficas.

Se empleó estadística descriptiva de las variables clínicas neonatales y maternas. Las medidas de asociación se analizaron mediante razón de momios (RM), con un intervalo de confianza de 95 % (IC 95 %), chi cuadrada de Mantel-Haenszel y prueba exacta de Fisher, con grado de significación $\leq$ a 0.05. Se realizó regresión logística binaria no condicional. Se utilizó el programa computacional estadístico SPSS, versión 17.

Resultados

Identificación de Infección congénita por CMV

De un total de 197 muestras de RN con SDR analizadas por la qPCR/DNA-CMV, se identificaron 17 muestras (8.6 %, IC 95 % 4.7-12.5) positivas y se

consideraron como infección congénita en el presente estudio. En serología, 93.9 % (185 de 197; IC 95 %, 90.6-97.2) fueron positivas a IgG-CMV e IgM-CMV, 93.5 % (173 de 185; IC 95 %, 90.1-96.9) positivas para IgG-CMV y 6.4 % (12 de 185; IC 95 %, 3-9.8) fueron positivas para IgM-CMV. De los 12 recién nacidos que fueron serológicamente positivos a IgM-CMV, en ninguno se detectó DNA-CMV.

Se analizaron los resultados serológicos, hematológicos y de pruebas de función hepática en el grupo de RN con SDR infectados y no infectados por CMV; en ambos grupos, las alteraciones más frecuentes fueron neutropenia y linfocitosis (cuadro I).

Características clínicas del grupo de los RN con SDR e infección

Se reportan las medianas de edad gestacional, peso y talla de los 17 neonatos a los cuales se identificó el DNA-CMV por qPCR. El rango de semanas de edad gestacional fue de 25 a 41, mediana de 34.4 semanas, peso de 600 a 4720 g, mediana de 2000 g y talla de 32 a 56 cm, mediana de 44 cm. El 76.4 % fueron prematuros; predominó el sexo femenino con 64.7 %, el 70.5 % de los RN tuvieron peso adecuado para la edad gestacional, peso bajo para la edad gestacional (PBEG) 29.4 %, talla baja 23.5 %; la vía de nacimiento más frecuente fue la cesárea con 76.47 %.

Presentación clínica de la infección por CMV en los RN

Las manifestaciones clínicas de los 17 RN se catalogaron como compatibles con sepsis. Las más frecuentes fueron letargia (70.5 %, IC 95 % 64-77), ictericia (64.7 %, IC 95 % 58.8-70.6), vómitos (52.9 %, IC 95 % 44.8-61.0), diarrea (47.1 %, IC 95 % 38.9-55.3), convulsiones (35.3 %, IC 95 % 27.1-43.5), anemia (29.4 %, IC 95 % 21.2-37.6), trombocitopenia (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), hiperbilirrubinemia (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), neutropenia (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), linfocitosis (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), basofilia (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), eosinofilia (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), leucocitosis (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), hipertermia (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), hipotermia (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), hipotensión (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), hipertensión (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), acidosis (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), alcalosis (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), hipocalemia (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), hipercalemia (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), hiponatremia (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), hipernatremia (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), hipomagnesemia (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), hipermagnesemia (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), hipofosfatemia (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), hipermagnesemia (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), hipocalcemia (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), hipercalcemia (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), hipoparatiroidismo (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), hiperparatiroidismo (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), hipotiroidismo (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), hipertiroidismo (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), hipoadrenalismo (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), hiperadrenalismo (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), hipoparatiroidismo (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), hiperparatiroidismo (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), hipotiroidismo (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), hipertiroidismo (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), hipoadrenalismo (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7), hiperadrenalismo (23.5 %, IC 95 % 15.3-31.7).

Cuadro I Porcentaje de alteraciones en exámenes de laboratorio de RN con SDR infectados y no infectados (N = 197)

Variable	RN infectado (n = 17)		RN no infectado (n = 180)	
	%	IC 95 %	%	IC 95 %
IgG-CMV positiva	100	100-100	88.33	83.8-92.8
Leucocitosis	29.41	23.0-35.8	17.77	12.4-23.1
Neutropenia	82.35	77.0-87.7	47.77	40.8-54.7
Linfocitosis	70.58	64.2-76.9	42.22	35.3-49.1
Basofilia	47.05	40.1-54.0	36.11	29.4-42.8
Trombocitopenia	35.29	28.6-42.0	15.00	10.0-20.0
Hiperbilirrubinemia	64.70	58.0-71.4	58.88	52.0-65.8
Transaminasemia	23.50	17.6-29.4	56.66	49.7-63.6

RN = recién nacidos; SDR = síndrome de dificultad respiratoria; CMV = citomegalovirus; IgG-CMV positiva = prueba positiva de inmunoglobulinas G de citomegalovirus; IC 95 % = intervalo de confianza al 95 %

IC 95 % 58-71), hipertermia (52.9 %, IC 95 % 46-60), piel marmórea (35.8 % IC 95 % 29-42), hipoglucemia (35.3 %, IC 95 % 28-42), hipotermia y palidez de tegumentos (29.4 % IC 95 % 23-35). Cuando se detectó compromiso gastrointestinal las manifestaciones fueron dibujo de asas y residuo gástrico; los niños con afección del sistema hepático biliar mostraron con mayor frecuencia hiperbilirrubinemia no conjugada; neurológicamente predominaron la letargia y las apneas; en afección cardiopulmonar hipoventilación y estertores crepitantes; hematológicamente la infección se manifestó por petequias y sangrados a diferentes niveles, como de tubo digestivo alto (8 de 17), hemorragia intraventricular (3 de 17) y hemorragia pulmonar (1 de 17).

En el cuadro II se resumen los porcentajes y el IC al 95 % de las manifestaciones clínicas. Las manifestaciones clínicas tempranas más frecuentes fueron las neurológicas, hepatobiliares, hemorrágicas y cardiopulmonares.

En el paciente R-009 se detectó *Staphylococcus epidermidis* en catéter umbilical. En el paciente R-071 se detectó *Candida albicans* en secreción gástrica y *Staphylococcus epidermidis* en catéter umbilical.

En el cuadro III se describe el diagnóstico clínico al ingresó de cada paciente a las diferentes unidades neonatales, los diagnósticos más frecuentes fueron: prematuridad 76.4 %; sepsis temprana e ictericia multifactorial 52.94 %; neumonía, enfermedad de membrana hialina y sangrado de tubo digestivo alto 47.05 %.

Defectos congénitos al nacimiento en los RN infectados

Se detectó un paciente con síndrome de Down y criptorquidia bilateral (R-009), uno más con hidrocefalia (R-071) y otro con gastrosquisis (R-229). Al paciente R-009 se le detectó por ecocardiografía persistencia del conducto arterioso, comunicación interauricular, comunicación interventricular, además de insuficiencia tricuspídea e hipertensión arterial pulmonar severa. El paciente R-028 presentó persistencia del conducto arterioso, foramen oval permeable, insuficiencia tricuspídea, hipertensión arterial pulmonar moderada. El paciente R-048 presentó persistencia del conducto arterioso y foramen oval permeable.

Otros hallazgos en los estudios de radiología e imagen mostraron que los pacientes R-009 y R-164 tuvieron hemorragia intraventricular grado I (ependimaria), el paciente R-071 hemorragia intraventricular grado IV (parenquimatosa) e hidrocefalia detectados por ultrasonograma transfontanelar. La tomografía craneal del paciente R-028 mostró datos de edema cerebral por asfixia.

Con respecto a los resultados de radiografía de tórax de los RN, los principales hallazgos fueron: infiltrado intersticial difuso 88.2 % (que sugería neumonitis), e infiltrado alveolar localizado 70.5 % (que sugería neumonía), incremento del tamaño de la silueta cardiaca 64.70 %, consolidado focal denso 23.5 % y atelectasia 17.6 %.

Análisis de factores de riesgo materno para infección congénita por CMV

En el cuadro IV se describen las variables de riesgos inherentes a la madre que son más frecuentes para infección congénita por CMV en los RN con SDR. Entre los factores más frecuentes estuvieron las infecciones, el nivel socioeconómico bajo, el trabajo fuera del hogar, el parto pretérmino y que la madre era fumadora pasiva. La madre del paciente R-048 y la madre del paciente R-229 fueron positivas a IgG-CMV e IgM-CMV.

Cuadro II Manifestaciones clínicas tempranas en RN sintomáticos con infección congénita por CMV

Sistema orgánico	Manifestaciones	%	IC 95 %
Intestinal	Dibujo de asas	35.3	28-42
	Residuos	35.3	28-42
	Hepatomegalia	29.4	23-35
	Distensión abdominal	23.5	17-29
	Nauseas	23.5	17-29
	Vómito	23.5	17-29
Hepatobiliar	Hiperbilirrubinemia no conjugada	64.7	58-71
	Hiperbilirrubinemia conjugada	23.5	17-29
	Transaminasemia alta	23.5	17-29
Hematológico	Sangrados	53.0	46-60
	Petequias	35.2	28-35
	CID	5.8	2.6-9.2
Neurológico	Letargia	70.5	64-77
	Apnea	23.5	17-29
	Hipotonía	17.6	12-23
	Convulsiones	17.6	12-23
Cardiopulmonar	Hipoventilación	52.9	46-60
	Estertores	47	40-54
	Tiraje costal	41.1	34-48
	Polipnea	35.2	28-42
	Aumento en la secreción pulmonar	35.2	28-42
	Aleteo nasal	35.2	28-42
	Cianosis	29.4	23-35
	Sibilancias	29.4	23-35

RN = recién nacidos; CMV = citomegalovirus; CID = coagulación intravascular diseminada

Cuadro III Diagnósticos clínicos, hallazgos de laboratorio y diagnóstico de infección por CMV en los RN con SDR

No. de paciente y clave	Diagnósticos clínicos de ingreso	Hallazgos de laboratorio clínico	Diagnóstico de laboratorio	
			qPCR/DNA-CMV	IgG-CMV
R-009	Neumonía, SDR severo, sepsis, SAM, colestasis hepática, síndrome de Down, criptorquidia bilateral	Neutropenia, linfocitosis, trombocitopenia, basofilia, BD alta	(+)	(+)
R-028	SDR moderado, asfixia, colestasis hepática, SDTA, SAM	Neutropenia, linfocitosis, basofilia, trombocitopenia, BI y BD alta	(+)	(+)
R-041	SDR leve, TTRN, sepsis, STDA, ictericia	TGO alta, BI alta	(+)	(+)
R-048	Prematurez, SDR severo, sepsis, neumonía, EMH, STDA	Neutropenia, linfocitosis, basofilia, trombocitopenia	(+)	(+)
R-051	Prematurez, SDR leve, sepsis, EMH, ictericia	Neutropenia, linfocitosis	(+)	(+)
R-071	Prematurez, SDR severo, sepsis, neumonía, EMH, hidrocefalia	Leucopenia, neutropenia, linfocitosis	(+)	(+)
R-073	Prematurez, SDR moderado, sepsis, neumonía, EMH, STDA	Neutropenia, linfocitosis, trombocitopenia	(+)	(+)
R-076	Prematurez, SDR leve, EMH, colestasis hepática, STDA	Neutropenia, linfocitosis, basofilia, BD alta	(+)	(+)
R-086	Prematurez, SDR severo, sepsis, neumonía, EMH, ictericia	Basofilia, BI alta	(+)	(+)
R-101	Prematurez, SDR leve, ictericia	Neutropenia, linfocitosis, Basofilia, BI alta	(+)	(+)
R-106	Prematurez, SDR leve, ictericia	Neutropenia, linfocitosis, basofilia, BI alta	(+)	(+)
R-109	Prematurez, SDR leve, colestasis hepática, ictericia	Neutropenia, linfocitosis, BI y BD alta	(+)	(+)
R-126	Prematurez, SDR leve, SAP	Basofilia	(+)	(+)
R-164	Prematurez, SDR severo, sepsis, neumonía, EMH, STDA	Neutropenia, linfocitosis, trombocitopenia	(+)	(+)
R-198	Prematurez, SDR moderado, EMH, STDA	Neutropenia, linfocitosis	(+)	(+)
R-204	SDR leve, sepsis, neumonía, ictericia	Neutropenia, trombocitopenia, BI alta	(+)	(+)
R-229	Prematurez, SDR leve, neumonía, gastroscisis	Neutropenia	(+)	(+)

CMV = citomegalovirus; RN = recién nacidos; SDR = síndrome de dificultad respiratoria; SAM = síndrome de aspiración de meconio; TTRN = taquipnea transitoria del recién nacido; SDTA = sangrado de tubo digestivo alto; EMH = enfermedad de membrana hialina; BI = bilirrubina indirecta; BD = bilirrubina directa; TGO = transaminasa glutámico oxalacética; qPCR/ADN-CMV = detección de citomegalovirus en plasma por reacción en cadena de la polimerasa; IgG-CMV = anticuerpos IgG contra citomegalovirus

El cuadro V describe los antecedentes perinatales importantes que pudieran influir para la infección por CMV. Las madres de los pacientes R-048, R-086, R-101 y R-229 estuvieron expuestas a niños menores de 4 años (mayor riesgo de excretar CMV por orina) debido a su tipo de trabajo, por ejemplo, trabajar en guarderías, hospitales pediátricos y restaurantes.¹⁷

En la mayoría de las madres embarazadas el desenlace del embarazo fue por cesárea. Las principales indicaciones fueron por preeclampsia y ruptura prematura de membranas amnióticas (29.41 %), sufrimiento fetal agudo (23.52 %) y por trabajo de parto pretérmino, oligohidramnios severo y corioamniotitis, incluyendo líquido amniótico fétido y parto séptico

(17.64 %). La madre del paciente R-073 tuvo parto gemelar y el segundo gemelo fue óbito.

En el análisis univariado de variables de los RN, la neutropenia (RM 3.47, IC 95 % 1.09-11.07, $p = 0.05$), la linfocitosis (RM 3.28, IC 95 % 1.11-9.70, $p = 0.04$), la trombocitopenia (RM 3.05, IC 95 % 1.04-8.94, $p = 0.07$), la hipertermia (RM 2.84, IC 95 % 1.04-7.78, $p = 0.06$) y la piel marmórea (RM 3.23, IC 95 % 1.14-9.14, $p = 0.04$) se asociaron a la infección congénita por CMV y se identificaron con $RM > 2$.

En la regresión logística binaria no condicional las variables significativas para la infección por CMV fueron neutropenia $p = 0.012$, trombocitopenia $p = 0.021$ y piel marmórea $p = 0.032$ en los RN, y cervicovaginitis $p = 0.050$ como factor materno.

Discusión

En México hay pocos reportes de la infección por CMV en RN. Los resultados de este estudio permitieron determinar la frecuencia de infección por CMV, así como las características de las manifestaciones clínicas en una población de RN con SDR en un hospital de Mexicali. Detectamos la presencia del DNA de CMV en sangre del 8.66 % de los RN, desde la semana 25 de edad gestacional hasta infantes de término de 41 semanas de edad gestacional con SDR. La seropositividad a IgG-CMV o IgM-CMV en los RN con SDR fue 93.9 % y ninguno de los RN infectados con CMV tuvieron IgM positiva, lo que significa la baja sensibilidad diagnóstica de la serología para la detección de la infección congénita. La frecuencia de infección reportada en este trabajo se considera elevada al compararla con cifras actuales de otros centros hospitalarios en otras partes del mundo que manejan neonatos infectados y asintomáticos (0.3 al 2 %).^{4,5,9} Confirmamos que la infección por CMV fue congénita¹⁸ y no postnatal mediante el análisis de algunos de los factores de riesgo de infección postnatal, según los cuales la terminación del embarazo fue en su mayoría por cesárea (76.47 %), solo el 17.64 % se transfundió con hemoderivados y solo 2 RN recibieron leche materna sin ser estos datos significativos en el análisis.¹⁹

En nuestro estudio, el porcentaje de RN prematuros con SDR que resultaron positivos al DNA del CMV fue de 76.4 %, mayor a lo reportado en la literatura (38 %),¹⁸ mientras que la tasa del peso bajo para la edad gestacional coincidió con lo reportado por Kylat.^{18,20} 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 las inmunoglobulinas maternas.^{19,20}

Las manifestaciones clínicas debidas a la afección de los diferentes sistemas orgánicos determinan un riesgo para la vida del RN. Los signos clínicos más frecuentes en nuestros casos fueron los mismos que los reportados en la literatura: prematurez, ictericia multifactorial, hepatomegalia, letargia, hipertermia, petequias y piel marmórea.^{8,18,20} Las patologías predominantes en estos pacientes fueron: enfermedad de membrana hialina (EMH), sepsis temprana, colestasis hepática, sangrado de tubo digestivo alto y neumonía/neumonitis intrauterina; estas últimas son mencionadas en la literatura como casos aislados.^{6,7,8,20}

En nueve RN con SDR leve detectamos infección por CMV con mínimas manifestaciones clínicas, situación preocupante si no es identificada la infección debido a que del 10 al 15 % de los niños asintomáticos presentarán secuelas neuromotoras y sensoriales.^{4,5,21}

Cuadro IV Factores de riesgo materno para infección congénita por CMV en RN con SDR

Variables maternas	n = 17		
	Frecuencia	%	IC 95 %
IgG-CMV (+)	16	94.11	90.8-97.4
Nivel socioeconómico bajo	14	82.35	77.0-87.7
Trabajo fuera del hogar	14	82.35	77.0-87.7
Infección de vías urinarias	13	76.47	70.5-82.4
Parto pretérmino	13	76.47	70.5-82.4
Cervicovaginitis	12	70.58	64.2-76.9
Fumadora pasiva	12	70.58	64.2-76.9
Infección de vías respiratorias altas	12	64.70	58.0-71.4
Estudios hasta secundaria	11	64.70	58.0-71.4
Multigesta	8	47.17	40.2-54.1
Unión libre	6	35.39	28.7-42.1
Preeclampsia	5	29.41	23.0-35.8
Amenaza de parto pretérmino	5	29.41	23.0-35.8
Ruptura prematura de membranas	5	29.41	23.0-35.8
Promiscuidad sexual	4	23.52	17.6-29.4
Abortos previos	3	17.64	12.3-23.0

IC 95% = intervalo de confianza al 95 %; multigesta = tres gestaciones o más; promiscuidad sexual = antecedente de tres parejas sexuales o más

De los hallazgos de laboratorio más frecuentes en RN con CMV y los mencionados en la literatura encontramos trombocitopenia, bilirrubina indirecta y directa alta y transaminasa glutámico oxalacética alta, además de neutropenia, basofilia, linfocitosis y leucocitosis. La presencia de estas alteraciones hematológicas indica una alta probabilidad de infección sintomática.^{5,8,9,18,20,21}

A lo largo de este estudio se observó un 5.88 % de mortalidad, lo cual indica la baja mortalidad en comparación con lo reportado por Kaneko *et al.*,⁸ que fue de 20 a 30 % de los RN sintomáticos.⁸

En el diagnóstico serológico materno desconocemos si ocurrió seroconversión durante el embarazo, reinfección o superinfección por la falta de varias determinaciones serológicas de IgG-CMV e IgM-CMV en las madres durante el embarazo. El 94.11 % de las madres de los RN con SDR infectados por CMV tuvieron IgG-CMV positiva, comparado con lo reportado en otros países latinoamericanos, según lo cual del 60 al 80 % de las mujeres entre 20 y 40 años ya se han expuesto al virus.^{11,22}

En la literatura se han identificado factores socio-culturales en los que se aprecia el nivel socioeconómico bajo, madres trabajadoras en su mayoría y el

Cuadro V Descripción de antecedentes perinatales para riesgo de infección por CMV en los RN y las causas del desenlace del embarazo

No. de paciente y clave	Infecciones maternas durante el embarazo	Esteroides antenatales	Sitio de trabajo	Desenlace del embarazo
R-009	IRA, cervicovaginitis IgG-CMV (+)		Fábrica	Cesárea por SFA, oligohidramnios severo y líquido amniótico fétido
R-028	IRA, cervicovaginitis, IgG-CMV (+)		Hogar	Parto
R-041	IRA, cervicovaginitis, IVU, IgG-CMV (+)		Fábrica	Parto
R-048	IRA, RPM, cervicovaginitis, IVU, IgM-CMV e IgG-CMV (+)	3 dosis	Guardería	Cesárea por SFA, corionioitis aguda y parto séptico
R-051	RPM, cervicovaginitis, IVU, IgG-CMV (+)		Hogar	Cesárea por RPM y TPP
R-071	IRA, RPM, IVU, IgG-CMV (+)	4 dosis	Hogar	Cesárea por TPP, RPM de larga evolución, diabetes y preeclampsia
R-073	IRA, RPM, IVU, IgG-CMV (+)		Fábrica	Cesárea por SFA, RPM y gemelo II obitado
R-076	IRA, IVU, IgG-CMV (+)		Fábrica	Parto
R-086	Cervicovaginitis, IgG-CMV (+)		Restaurante	Cesárea por TPP
R-101	Cervicovaginitis, IVU, IgG-CMV (+)	6 dosis	Hospital pediátrico	Cesárea por oligohidramnios severo y preeclampsia severa
R-106	IRA, IVU, IgG-CMV (+)	4 dosis	Fábrica	Cesárea por preeclampsia severa y baja reserva fetal
R-109	Cervicovaginitis, IVU, IgG-CMV (+)		Estudia	Cesárea por SFA
R-126	Cervicovaginitis, IVU, IgG-CMV (+)	4 dosis	Hogar	Cesárea por oligohidramnios severo y preeclampsia
R-164	IRA, RPM, cervicovaginitis, IVU, IgG-CMV (+)		Estética	Cesárea por preeclampsia y RPM de larga evolución
R-198	IRA, RPM, cervicovaginitis, IVU, IgG-CMV (+)		Fábrica	Cesárea por RPM de larga evolución
R-204	IRA, IgG-CMV (+)	8 dosis	Fábrica	Cesárea por RN en posición pélvica
R-229	IRA, cervicovaginitis, IVU, IgG-CMV e IgM-CMV (+)	8 dosis	Restaurante	Parto

IRA = infección respiratoria alta (manifestada como cuadro gripal, tos, odinofagia, fiebre y cefalea); IVU = infección de vías urinarias; SFA = sufrimiento fetal agudo; RPM = ruptura prematura de membranas; TPP = trabajo de parto pretérmino; IgM-CMV = anticuerpos IgM contra CMV

bajo grado de estudios académicos que conllevan a un desconocimiento de la enfermedad y a un inadecuado control prenatal.^{9,17,19,20,22,23} En nuestro estudio solo identificamos como variable significativa la cervicovaginitis.

En la práctica clínica pediátrica se debe buscar intencionadamente infección por CMV en el grupo de RN con factores de riesgo perinatales y con patologías respiratorias al nacimiento. Así, también se requiere dar seguimiento a los neonatos con infección congénita, sobre todo en hijos de madre positiva por VIH, prematuros menores de 32 semanas y con peso inferior a 1500 g, así como neonatos con peso bajo para la edad gestacional.^{9,24} Esto permitirá la identificación de un grupo considerable de RN infectados, ya que las secuelas son mucho más frecuentes en los RN que presentan síntomas al nacimiento que en los niños asintomáticos y uno de los aspectos importantes es predecir qué niños van a tener posibilidad de secuelas a largo plazo y requerirán ingreso a un grupo multidisciplinario para su

rehabilitación y para disminuir el impacto económico al sistema de salud.^{5,9,19,20,21,25}

Conclusión

Este es el primer trabajo que reporta la frecuencia más alta de infección por CMV en RN con SDR y se identifican variables neonatales que definen el cuadro clínico y las variables maternas de riesgo que pueden contribuir a la infección. Nuestros resultados sugieren la importancia de identificar infección por CMV en RN asintomáticos y sintomáticos, sobre todo si presentan factores de riesgo.

Agradecimientos

Agradecemos a los doctores Ricardo de León Figueroa, Eduardo Romero Martínez, Laura Monge Siordia; al personal de laboratorio del Hospital General de Zona

30; A Ivet Borja y a la empresa Distribuidor Científico Pallach Tijuana (DICIPA). Este proyecto fue realizado por el Apoyo Financiero del Fondo de Investigación en Salud (FIS/IMSS/PROT/MD13/1255).

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Secretaría de Salud. Diagnóstico y tratamiento de síndrome de dificultad respiratoria en el recién nacido. México: Secretaría de Salud; 2009.
2. Liu J, Shi Y, Dong JY, Zheng T, Li JY, Lu LL, et al. Clinical characteristics, diagnosis and management of respiratory distress syndrome in full-term neonates. *Chin Med J*. 2010;123(19):2640-4.
3. Sun H, Xu F, Xiong H, Kang W, Bai Q, Zhang Y, et al. Characteristics of respiratory distress syndrome in infants of different gestational ages. *Lung*. 2013;191(4):425-33.
4. Barkai G, Barzilai A, Mendelson E, Tepperberg-Oikawa M, Roth DA, Kuint J. Newborn screening for congenital cytomegalovirus using real-time polymerase chain reaction in umbilical cord blood. *Isr Med Assoc J*. 2013;15(6):279-83.
5. Ludwig A, Hengel H. Epidemiological impact and disease burden of congenital cytomegalovirus infection in Europe. *Eurosurveill*. 2009;14(9):1-7.
6. Choi J, Kim YS, Kim MS, Callaway Z, Youn UK, Kim HB, et al. Acute respiratory distress syndrome by cytomegalovirus infection in an immunocompetent infant. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(8):824-7.
7. Sritippayawan S, Jitchaiwat S, Chatchatee P, Prapphal N, Deerojanawong J, Samransamruajkit R. Disseminated cytomegalovirus infection associated with Penumocystiscarinii pneumonia in a previously normal infant. *Scand J Infect Dis*. 2006;38(4):312-4.
8. Kaneko M, Sameshima H, Ikenoue T, Kusumoto K, Minematsu T. Clinical importance of cytomegalovirus antigenemia for intrauterine cytomegalovirus infection. *Pediatr Int*. 2009;51(1):1-4.
9. Baquero-Artigao F; Grupo de Estudio de la infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71(6):535-47.
10. Chen J, Hu L, Wu M, Zhong T, Zhou YH, Hu Y. Kinetics of IgG antibody to cytomegalovirus (CMV) after birth and seroprevalence of anti-CMV IgG in Chinese children. *Viol J*. 2012 Dec 10;9:304. doi:10.1186/1743-422X-9-304.
11. Atkinson C, Walter S, Sharland M, Tookey P, Luck S, Peckham C, et al. Use of stored dried blood spots for retrospective diagnosis of congenital CMV. *J Med Virol*. 2009;81(8):1394-8.
12. Habbal W, Monem F, Gärtner BC. Comparative evaluation of published cytomegalovirus primers for rapid real-time PCR: which are the most sensitive? *J Med Microbiol*. 2009;58(Pt 7):878-83.
13. Noyola DE, Mejía-Elizondo AR, Canseco-Lima JM, Allende-Carrera R, Hernández-Salinas AE, Ramírez-Zacarías JL. Congenital cytomegalovirus infection in San Luis Potosí, México. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(1):89-90.
14. Noyola DE, Matienzo-Serment L, Rodríguez-Vidal SO, Ochoa-Pérez UR, Piña-Granja JM, García-Sepúlveda CA. Infección congénita por citomegalovirus en recién nacidos del estado de San Luis Potosí, México. *Salud Publica Mex*. 2011;53(6):513-15.
15. Gutiérrez Salinas J, Carmona García R, Cruz Tovar L. Concentraciones de IgG e IgM en pacientes con infección por citomegalovirus diagnosticada mediante PCR cualitativa. *Med Int Mex*. 2009;25(2):105-10.
16. Mattes FM, Hainsworth EG, Hassan-Walker AF, Burroughs AK, Sweny P, Griffiths PD, et al. Kinetics of cytomegalovirus load decrease in solid-organ transplant recipients after preemptive therapy with valganciclovir. *J Infect Dis*. 2005;191(1):89-92.
17. Fowler KB, Pass RF. Risk factors for congenital cytomegalovirus infection in the offspring of young women: exposure to young children and recent onset of sexual activity. *Pediatrics*. 2006;118(2):e286-92.
18. Kylat RI, Kelly EN, Ford-Jones EL. Clinical findings and adverse outcome in neonates with symptomatic congenital cytomegalovirus (SCCMV) infection. *Eur J Pediatr*. 2006;165(11):773-8.
19. Alarcón Allen A, Baquero-Artigao F; Grupo de estudio de la infección por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología. Revisión y recomendaciones sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección posnatal por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)*. 2011 Jan;74(1):52.e1-52.e13.
20. Turner KM, Lee HC, Boppana SB, Carlo WA, Randolph DA. Incidence and impact of CMV infection in very low birth weight infants. *Pediatrics*. 2014 Mar;133:e609-15. doi: 10.1542/peds.2013-2217.
21. Kang JW, Kim GN, Kim SY, Kim HJ, Park ES, Kim JY, et al. Clinical and radiologic evaluation of cytomegalovirus-induced thrombocytopenia in infants between 1 and 6 months of age. *Korean J Hematol*. 2010;45(1):29-35.
22. Barbi M, Binda S, Caroppo S, Primache V. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection and hearing loss. *J Clin Virol*. 2006;35(2):206-9.
23. Staras SA, Dollard SC, Radford KW, Flanders WD, Pass RF, Cannon MJ. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the United States, 1988-1994. *Clin Infect Dis*. 2006;43(9):1143-51.
24. Botet F, Figueras Aloy J, Álvarez E, de Alba C, Dorronsolo I, Urcelay E, et al. Cribado universal de infección por citomegalovirus en prematuros de menos de 1.500 g. *AnPediatr (Barc)*. De próxima aparición 2014.
25. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*. 2007; 17(4):253-76.