



Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

ISSN: 0325-2957

ISSN: 1851-6114

actabioq@fbpba.org.ar

Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires  
Argentina

Martins Barriga, Emmanuel; Delpino, María Victoria; Berberian, Griselda; Sagarzazú, Emiliano  
Lucas; Ruhle, Martín; Rosanova, María Teresa; Mangano, Andrea; Borgnia, María Daniela  
Infección congénita por citomegalovirus: evaluación de diagnóstico y desafíos en la detección temprana  
Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, vol. 58, núm. 2, 2024, -Junio, pp. 169-178  
Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires  
Buenos Aires, Argentina

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53578357008>

- ▶ Cómo citar el artículo
- ▶ Número completo
- ▶ Más información del artículo
- ▶ Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc

Red de revistas científicas de Acceso Abierto diamante  
Infraestructura abierta no comercial propiedad de la academia

## Infeción congénita por citomegalovirus: evaluación de diagnóstico y desafíos en la detección temprana

- Emmanuel Martins Barriga<sup>1a\*</sup>, María Victoria Delpino<sup>1a</sup>, Griselda Berberian<sup>2b</sup>, Emiliano Lucas Sagarzazú<sup>3a</sup>, Martín Ruhle<sup>4a</sup>, María Teresa Rosanova<sup>2b</sup>, Andrea Mangano<sup>5a</sup>, María Daniela Borgnia<sup>6a</sup>

<sup>1</sup> Bioquímico/a.

<sup>2</sup> Médica Infectóloga y Pediatra.

<sup>3</sup> Técnico en Laboratorio.

<sup>4</sup> Licenciado en Biotecnología. Magíster en Bioinformática.

<sup>5</sup> Doctora en Bioquímica.

<sup>6</sup> Bioquímica especialista en Microbiología Clínica.

<sup>a</sup> Servicio de Microbiología, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

<sup>b</sup> Servicio de Control Epidemiológico e Infectología, Hospital "Prof. Dr. Juan P. Garrahan", Combate de los Pozos 1881, CP 1248, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

\* Autor para correspondencia.

### Resumen

La detección temprana de la infección congénita por citomegalovirus (cCMV) en pacientes pediátricos permite la implementación de un tratamiento apropiado con el fin de reducir la gravedad de las secuelas asociadas a esta infección, lo cual impacta directamente en la calidad de vida del paciente. El objetivo de este estudio fue determinar la tasa de positividad de infección por CMV en niños con sospecha clínica de infección congénita y analizar las estrategias utilizadas en la confirmación diagnóstica de laboratorio. Para ello se realizó un análisis retrospectivo de muestras de niños con sospecha clínica de cCMV, las cuales fueron evaluadas en el laboratorio de Virología de la institución mediante una reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR) específica para citomegalovirus (CMV). Fue incluido un total de 698 pacientes y se analizaron 125 muestras de sangre de tarjetas de *screening* neonatal (TSN) y 659 muestras de orina en el período comprendido entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2022. El diagnóstico de cCMV fue confirmado en 24 pacientes mediante la presencia del virus en muestras de orina o TSN según la edad del paciente, lo que correspondió al 3,4% (24/698) del total de los pacientes estudiados.

**Palabras clave:** Infección congénita; Citomegalovirus; Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real; Tarjetas de *screening* neonatal

*Congenital cytomegalovirus infection: diagnosis assessment and challenges in early detection*

### Abstract

*Early detection of congenital cytomegalovirus (cCMV) infection in pediatric patients enables the implementation of appropriate treatment to reduce the severity of associated sequelae, directly impacting the child's quality of life. The aim of this study was to determine the CMV positivity rate in children clinical suspected of congenital infection and to analyse the strategies used in laboratory diagnostic confirmation. A retrospective analysis of samples from children with clinical suspected cCMV was evaluated by the Virology Laboratory of this institution using real-time polymerase chain reaction (qPCR) specific for cytomegalovirus (CMV). A total of 698 patients were included, analysing 125 samples from neonatal screening cards (NSC) and*

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

659 urine samples in the period between January 1, 2016 and December 31, 2022. The diagnosis of congenital CMV (cCMV) was confirmed in 24 patients through the presence of the virus in urine or NSC samples, corresponding to 3.4% (24/698) of the total patients studied.

**Keywords:** Congenital infection; Cytomegalovirus; Real-time polymerase chain reaction; Neonatal screening cards

## *Infecção congênita por citomegalovírus: avaliação do diagnóstico e desafios na detecção precoce*

### **R**esumo

A detecção precoce da infecção congênita pelo citomegalovírus (cCMV) em pacientes pediátricos permite a implementação de um tratamento adequado com o objetivo de reduzir a gravidade das sequelas associadas a esta infecção, o que impacta diretamente na qualidade de vida da criança. O objetivo deste estudo foi determinar a taxa de positividade de infecção por CMV em crianças com suspeita de infecção congênita e analisar as estratégias utilizadas na confirmação diagnóstica laboratorial. Para isso, foi realizado uma análise retrospectiva de amostras de crianças com suspeita de cCMV, as quais foram estudadas pelo laboratório de Virologia da instituição por meio de reação em cadeia da polimerase em tempo real (qPCR) específica para citomegalovírus (CMV). Um total de 698 pacientes foram incluídos, sendo analisadas 125 amostras de sangue de cartões de triagem neonatal (TSN) e 659 amostras de urina no período entre 1º de janeiro de 2016 e 31 de dezembro de 2022. O diagnóstico de cCMV foi confirmado em 24 pacientes pela presença do vírus em amostras de urina ou TSN, de acordo com a idade do paciente, correspondendo a 3,4% (24/698) do total de pacientes estudados.

**Palavras-chave:** Infecção congênita; Citomegalovírus; Reação em cadeia da polimerase em tempo real; Cartões de triagem neonatal

## Introducción

La infección por citomegalovirus (CMV) se destaca como la principal causa de infección congénita con una prevalencia mundial en recién nacidos que oscila entre el 0,2% y el 2,4% (1) (2) (3) (4). El nivel sociocultural juega un papel importante en la prevalencia de la infección por CMV. En los países desarrollados, las mujeres tienen menos probabilidad de tener inmunidad previa contra el virus, lo que las hace más susceptibles a la infección durante el embarazo. En contraste, en países en desarrollo las mujeres suelen tener una mayor inmunidad debido a factores asociados a su entorno socioeconómico, lo que reduce su susceptibilidad a la infección (5) (6). Sin embargo, es importante considerar que las reactivaciones o reinfecciones con diferentes cepas de CMV pueden ocurrir en cualquier contexto, ya que la respuesta inmunológica puede no ser completa, lo que convierte a las infecciones no primarias en un factor relevante en la actualidad, como lo demuestran estudios recientes en el tema (7) (8).

La primoinfección durante el embarazo es la forma más frecuente y ocurre entre un 1 y un 4% de las gestantes seronegativas. En este caso alrededor del 40% de los fetos se infectan y un 10% presenta síntomas en el mo-

mento del nacimiento. De ellos, el 50% presenta secuelas permanentes y el 4% fallece. Solo un 1-2% de los fetos se infectan de gestantes con reactivación o reinfección viral. Más del 90% de estos niños son asintomáticos al nacer y entre un 10 y un 15% de ellos presentan secuelas a largo plazo. El riesgo de enfermedad y desarrollo de secuelas a nivel fetal depende de la edad gestacional en el momento de la infección y de la inmunidad materna; es por ello que la incidencia de infección y la aparición de secuelas en niños nacidos de madres con reactivación o reinfección viral es menor respecto a la primoinfección. En la Argentina existe un solo estudio de prevalencia de infección congénita por citomegalovirus (cCMV) realizado en la provincia de Tucumán en 2014, que informó una prevalencia del 0,5% (9). Solo el 10% de los niños infectados presentan síntomas al nacer, pero entre el 30% y el 40% desarrollan secuelas neurológicas, oftálmicas o auditivas a largo plazo (10) (11). El CMV es la principal causa de hipoacusia neurosensorial de origen no genético en la población pediátrica (11).

Como los síntomas de la cCMV suelen ser inespecíficos (Tabla I), se los ha asociado también a malformaciones congénitas neurológicas, gastrointestinales y musculoesqueléticas (12). Los niños pueden presentar compromiso hematológico y/o hepático de forma

frecuente que orientan hacia la sospecha de la enfermedad, aunque se comparten con otras enfermedades (13). La presencia de antecedentes como prematuridad, retraso en el crecimiento intrauterino o bajo peso al nacer son también motivos de sospecha clínica de cCMV (Tabla I) (13) (14).

La transmisión al feto durante la gestación ocurre cuando en la mujer embarazada existe replicación viral, ya sea por reactivación, reinfección o infección primaria (15). El grado de secuelas a nivel fetal va a depender del momento del embarazo y de la inmunidad materna respecto del CMV, ya que en casos de reactivación la madre poseerá anticuerpos protectores y el riesgo de la enfermedad congénita será menor (16).

El diagnóstico confirmatorio de cCMV en el recién nacido se realiza mediante el aislamiento viral o la detección del genoma viral mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en muestras de orina, saliva o sangre durante los primeros 21 días de vida. Las muestras de orina o de saliva son las que presentan la mayor sensibilidad (17). Si bien el cultivo viral puede utilizarse para el diagnóstico de la infección, actualmente la alta sensibilidad (100%), especificidad (99%) y accesibilidad de los métodos moleculares en este tipo de muestras transformó a la PCR en la técnica más utilizada (2) (3) (18) (19). La viremia no siempre está presente o puede ser indetectable aún en infecciones congénitas y diversos autores afirman que la excreción del virus en la orina en pacientes con cCMV puede durar de 6 a 12 meses (3) (18) (19). Sin embargo, un resultado positivo en orina en pacientes mayores de 21 días podría significar también la presencia de una infección adquirida por CMV. En estos casos para confirmar el diagnóstico de cCMV se requiere de la tarjeta de *screening* neonatal (TSN) (2) (3) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24). Debido a la sensibilidad disminuida de la PCR en este tipo de muestra, que alcanza el 84% (24), un resultado negativo no excluye el diagnóstico de cCMV (3). La utilización de métodos serológicos no es aconsejada debido a la baja sensibilidad y especificidad de la metodología en este tipo de pacientes (19).

En la actualidad, el ganciclovir endovenoso y el valganciclovir oral constituyen el tratamiento antiviral de elección para pacientes con cCMV sintomático con el objetivo de prevenir el daño neurológico y auditivo producido por la infección (24). Es importante destacar que el tratamiento en pacientes más allá del período neonatal debe ser individualizado, ya que no existen ensayos clínicos que respalden su eficacia. Hasta el momento, no se indica el tratamiento en pacientes asintomáticos (24) (25).

El presente estudio se realizó con el objetivo de determinar la tasa de positividad de los estudios solicitados en niños con sospecha de cCMV y de esta forma analizar las estrategias utilizadas en la confirmación diagnóstica de laboratorio virológico.

## Materiales y Métodos

### Algoritmo diagnóstico de laboratorio

La estrategia utilizada para el diagnóstico confirmatorio de cCMV consistió en el análisis de muestras de orina y/o TSN según la edad del paciente en el momento de la consulta (13) (14). El diagnóstico se confirmó en todos los casos de recién nacidos por detección del virus por PCR en orina dentro de los primeros 21 días de vida inclusive. Una única muestra de orina es suficiente para descartar o confirmar la enfermedad (2) (3) (16) (17) (18) (19). En pacientes mayores de 21 días, el diagnóstico se confirma solo si se detecta el genoma del virus por PCR en la TSN.

En pacientes mayores de 21 días y hasta el año de vida, en los que se detectó el virus en orina pero no así en la TSN o no se pudo acceder a la misma, no se pudo establecer un diagnóstico de certeza, ya que la infección por CMV podría haberse adquirido de forma congénita o perinatal. La baja sensibilidad de la determinación de CMV en la TSN impide descartar el diagnóstico ante un resultado no detectable.

Tabla I. Manifestaciones clínicas, de laboratorio y antecedentes perinatólogicos de cCMV

Manifestaciones clínicas cCMV	Anormalidades de laboratorio	Antecedentes perinatólogicos de sospecha
• Ictericia	• Trombocitopenia	• Prematuridad
• Hepatoesplenomegalia	• Anemia hemolítica	• Bajo peso para la edad gestacional
• Petequias o púrpura	• Linfopenia	• Retraso del crecimiento intrauterino
• Coriorretinitis	• Hiperbilirrubinemia	
• Sordera neurosensorial	• Incremento de las enzimas hepáticas	
• Calcificaciones cerebrales		
• Encefalitis y/o convulsiones		
• Microcefalia		
• Cardiopatías		

### Grupos de estudio

Se analizaron las muestras de 698 pacientes con sospecha de cCMV desde el 1 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2022 que correspondían a 125 muestras de TSN y 659 muestras de orina. Se definieron tres grupos de análisis según la edad del paciente y la estrategia diagnóstica utilizada: el Grupo I integrado por neonatos de hasta 21 días inclusive, el Grupo II compuesto por pacientes entre 22 días y 12 meses de vida y el Grupo III formado por niños mayores de 12 meses y hasta 4 años. De los pacientes del Grupo I se remitieron solo muestras de orina al laboratorio, de los pacientes del Grupo II se remitieron orina, TSN o ambos tipos de muestras y de los pacientes del Grupo III, únicamente TSN (Fig. 1).

### Procesamiento de muestras

#### Extracción de material genético

Durante el período 2016-2018 la extracción del material genético de las muestras de orina se realizó mediante el extractor semiautomatizado QIacube con el *kit* de extracción en columnas QIAmp® viral RNA (QIAGEN®). Luego de dicho período el proceso se automatizó completamente mediante la utilización del equipo MagNA Pure 96 (ROCHE®) que se fundamenta en la utilización de perlas magnéticas. En el caso de las TSN, el método de extracción de ácidos nucleicos se mantuvo sin cambios, mediante el *kit* de extracción en columnas QIAmp DNA Blood (QIAGEN®). Con el objetivo de estandarizar y mejorar la sensibilidad diagnóstica asociada a la TSN, se utilizó para la extracción de ácidos nucleicos la

totalidad de un pocillo de sangre seca de la misma. Todos los protocolos de extracción se realizaron según las especificaciones del fabricante.

#### Detección por PCR

La amplificación y detección de los ácidos nucleicos se realizó hasta 2018 inclusive con el protocolo de PCR en tiempo real descrito por Leruez-Ville *et al* (26), con cebadores dirigidos a secuencias conservadas del gen UL 123 de CMV y se utilizó el termociclador 7500 Fast Real Time PCR System (Applied Biosystems™). A partir del año 2019 se utilizó el *kit* comercial TibMolbiolLightMix® Kit Cytomegalovirus (hCMV) EC” dirigido a un fragmento del gen UL55 de la glicoproteína B y el ciclador utilizado fue el LightCycler® 480 Instrument II (ROCHE).

### Datos clínicos de los pacientes

Todos los datos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio de los pacientes fueron obtenidos y recopilados desde el sistema informático SIG-PC de la institución y el sistema informático Kern-Mic (Biomerieux®) del Servicio de Microbiología. Estos sistemas se utilizaron para el registro y gestión de información médica y de laboratorio respectivamente. Los datos recopilados incluyeron información relevante sobre el historial clínico de los pacientes, características demográficas, así como resultados de pruebas de laboratorio específicas relacionadas con el estudio en cuestión. En cada paciente se determinó la presencia o no de los antecedentes perinatólogicos más comúnmente asociados al cCMV: prematuridad, bajo peso para la edad gestacional (BPEG) y retraso del crecimiento intrauterino (RCIU).

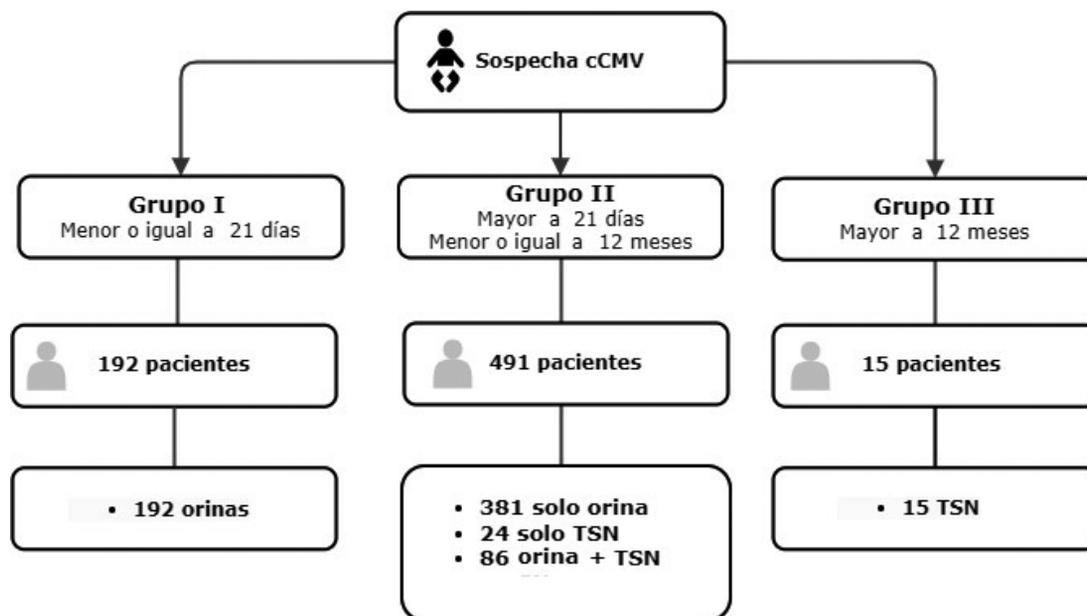


Figura 1. Distribución de grupos por edad  
cCMV: infección congénita por citomegalovirus; TSN: tarjeta de screening neonatal

Las manifestaciones clínicas clásicas junto a las anomalías de laboratorio que alertaron a la sospecha de cCMV fueron clasificadas de acuerdo a los sistemas comprometidos:

- a. Hematológico (trombocitopenia, linfopenia, púrpuras y/o petequias)
- b. Hepático (ictericia, colestasis y hepatoesplenomegalia)
- c. Cardíaco (malformaciones congénitas en general)
- d. Neurológico (microcefalia, calcificaciones cerebrales, convulsiones, encefalitis)
- e. Ocular (coriorretinitis)
- f. Auditivo (hipoacusia)

Se definió como “paciente sintomático” a todo paciente pediátrico que presentó al menos uno de los síntomas asociados a cCMV que fue motivo de sospecha de enfermedad por parte del equipo médico.

### Aspectos éticos

Los aspectos éticos del trabajo se rigieron de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS). Los autores se comprometieron a seguir estos estándares para garantizar el respeto por la autonomía, la integridad y la protección de los derechos de los participantes en la investigación.

### Análisis estadístico

Para analizar las diferencias en la distribución de síntomas de cCMV dentro de cada grupo se empleó una prueba de *Chi* cuadrado. Esta prueba se realizó utilizando el *software* estadístico R. Posteriormente, se llevó a cabo un análisis *post hoc* para identificar las diferencias específicas entre los grupos, en caso de que la prueba de *Chi* cuadrado fuera significativa.

## Resultados

Se estudiaron 698 pacientes con sospecha de cCMV de los cuales 192 (27,51%) pertenecieron al Grupo I, 491 (70,34%) al Grupo II y 15 (2,15%) al Grupo III. Del total de casos estudiados se arribó a un diagnóstico

confirmatorio de cCMV en 24 casos (3,44%) y en 165 casos no se pudo diferenciar entre cCMV o adquirida (Tabla II).

En el Grupo I, 6 muestras de orina de un total de 192 resultaron detectables para CMV y así se confirmó el diagnóstico de cCMV. Las muestras restantes arrojaron resultados no detectables por PCR (Fig. 2a).

En el caso del Grupo II, de un total de 491 pacientes, en 467 casos se envió muestra de orina. Tras el análisis por PCR, en 176 de ellas se detectó material genético de CMV. Solamente se recibieron muestras de TSN en 80 de estos pacientes, de las cuales solo en 11 casos se pudo confirmar el diagnóstico de cCMV. De los pacientes con orinas no detectables para CMV solo se recibieron TSN en 6 casos y las mismas resultaron no detectables y, por lo tanto, los casos fueron “no concluyentes” (Fig. 2b).

Dentro de este mismo grupo se recibieron muestras de TSN de 24 pacientes sin el envío previo de muestra de orina. De éstas, solo en 4 muestras se pudo detectar material genético viral que confirmara el diagnóstico de cCMV. De las 110 TSN que se recibieron en total en este grupo, en 15 se obtuvieron resultados detectables para CMV, lo que confirmó el diagnóstico.

La edad media de los pacientes en el momento del análisis de la TSN fue de 9,25 meses (22 días a 4 años) y el tiempo transcurrido entre el resultado detectable en orina y el envío de la TSN al laboratorio fue en promedio de 23 días (0 a 140 días).

En el Grupo III únicamente se recibieron muestras de TSN. De un total de 15 muestras recibidas, se confirmó el diagnóstico de cCMV solo en 3 casos (Fig. 2c).

Se analizó en los diferentes grupos el motivo de sospecha de cCMV (Tabla III). Dentro del Grupo I, los pacientes presentaban principalmente compromiso hematológico y hepático; en el Grupo II, el compromiso principalmente fue hepático y del SNC, mientras que en el Grupo III, la clínica mostraba un compromiso variable entre lo hematológico, hepático, ocular, auditivo, cardíaco y del SNC (Fig. 3).

En cuanto a la distribución de la afectación de los sistemas en los casos confirmados de cCMV no se observaron diferencias con respecto a los casos de sospecha (Tabla IV).

Tabla II. Aplicación de la estrategia diagnóstica de cCMV

	GRUPO I		GRUPO II		GRUPO III	
	Nº de pacientes	Porcentaje	Nº de pacientes	Porcentaje	Nº de pacientes	Porcentaje
cCMV confirmados	6	3,12	15	3,06	3	20
Sin diferenciación (cCMV o adquirida)	–	–	165	33,60	–	–
No concluyente	–	–	311	63,34	12	80
Casos descartados	186	96,88	–	–	–	–
Casos estudiados	192	100	491	100	15	100

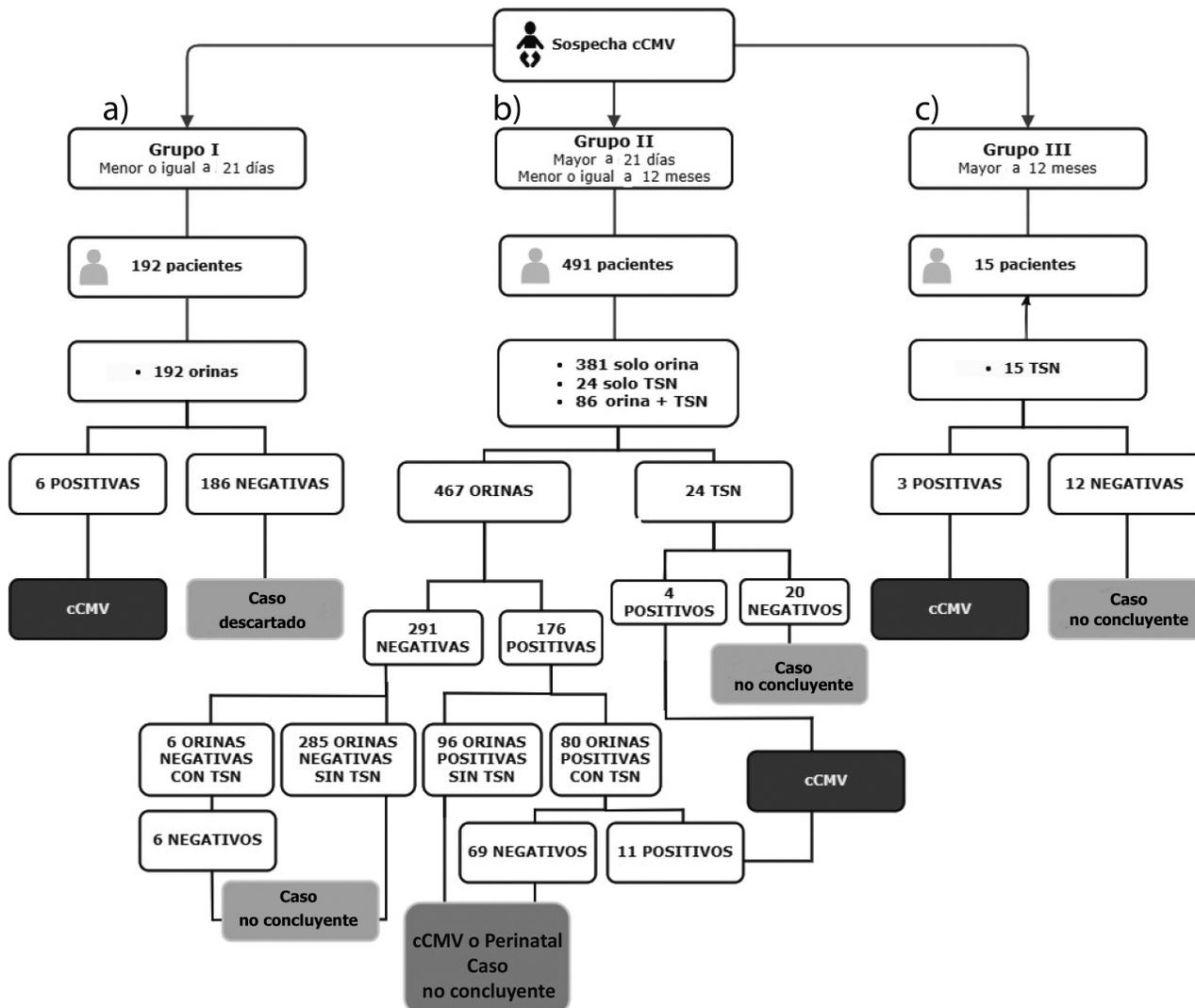


Figura 2. Resultados de laboratorio de casos sospechosos. a) Grupo I: menor de 21 días. b) Grupo II: mayores de 21 días y menores de 12 meses de edad. c) Grupo III: mayores de 12 meses  
 cCMV: infección congénita por citomegalovirus; TSN: tarjeta de screening neonatal

Tabla III. Distribución de la afección de los sistemas característicos de cCMV sobre el total de casos de sospecha

Compromiso*	GRUPO I		GRUPO II		GRUPO III	
	N° de pacientes	Porcentaje	N° de pacientes	Porcentaje	N° de pacientes	Porcentaje
SNC	38	19,8	114	23,2	8	53,3
Hematológico	44	22,9	88	17,9	3	20
Hepático	45	23,4	153	31,1	0	0
Cardíaco	21	10,9	65	13,2	1	6,7
Ocular	11	5,7	45	9,2	4	26,7
Auditivo	7	3,6	22	4,5	7	46,7
TOTAL DE PACIENTES	192	100	491	100	15	100

\* Cada paciente puede mostrar más de un síntoma característico

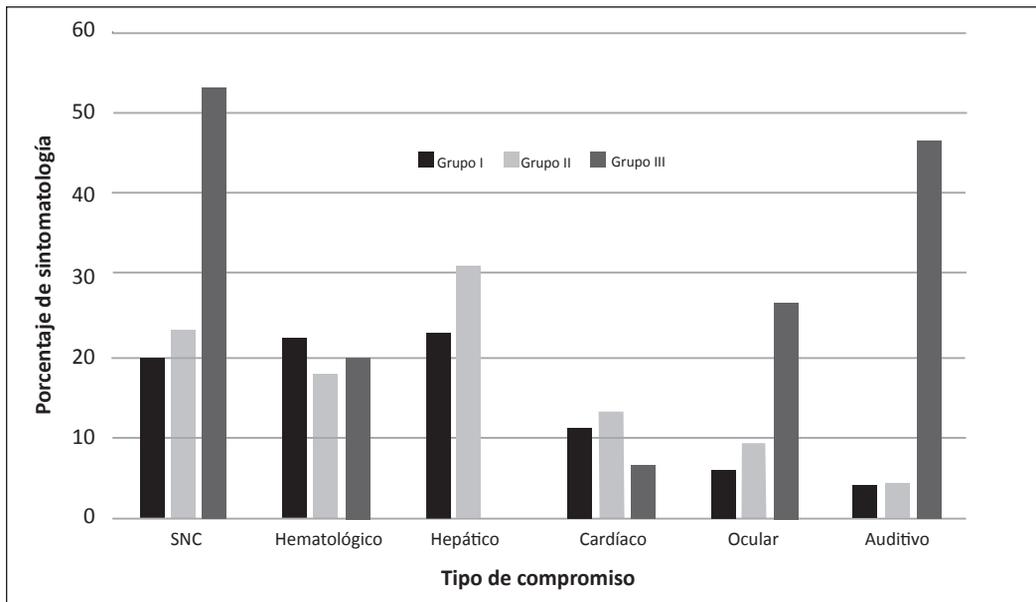


Figura 3. Distribución de la afectación presente en los pacientes con sospecha de infección congénita por citomegalovirus

Se realizó un análisis clínico similar teniendo en cuenta los antecedentes perinatales relevantes (Tabla V) (Fig. 4). La prematuridad y el BPEG fueron elevados en el Grupo I con respecto a los demás grupos.

### Discusión y Conclusiones

En el contexto del presente estudio, se observó una frecuencia de cCMV que alcanzó un valor del 3,44% de las muestras enviadas con sospecha clínica. Este hallazgo contrasta notablemente con la frecuencia promedio de cCMV informada en un metaanálisis realizado por Kennenson y colaboradores (20), que se sitúa en torno al 0,64% en pacientes sintomáticos evaluados a distintas edades. Además, en la Argentina se destaca un estudio llevado a cabo en el Laboratorio Nacional de Referencia ("INEI-ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán"), donde se

informó una frecuencia más elevada, de 25,7% (22). Es esencial destacar que las discrepancias en estos tres estudios pueden estar relacionadas con el sesgo de la población analizada: desde grupos de pacientes sintomáticos atendidos en hospitales de diversas complejidades, como es el caso del metaanálisis de Kennenson, hasta aquellos con una sospecha significativamente alta de cCMV remitidos a un centro de referencia nacional, como en el caso del estudio del "INEI-ANLIS Dr. Carlos G. Malbrán". En medio de estos extremos, el presente trabajo se centra en pacientes de alta complejidad aún bajo investigación diagnóstica.

En el Grupo I se descartó la enfermedad en el 96,9% de los pacientes, ya que no se detectó el genoma del CMV en orina, lo cual es suficiente para descartar cCMV debido a la alta sensibilidad de la metodología diagnóstica y los elevados niveles de excreción viral en ese período de infección (16) (17) (19) (27) (28).

Tabla IV. Distribución de la afección de los sistemas característicos de cCMV sobre el total de casos confirmados

Compromiso	GRUPO I		GRUPO II		GRUPO III	
	N° de pacientes	Porcentaje	N° de pacientes	Porcentaje	N° de pacientes	Porcentaje
SNC	1	16,7	6	40	2	66,7
Hematológico	1	16,7	3	20	0	0
Hepático	2	33,3	8	53,3	0	0
Cardíaco	0	0	2	13,3	0	0
Ocular	0	0	1	6,7	1	33,3
Auditivo	2	33,3	5	33,3	2	66,7
TOTAL DE PACIENTES	6	100	15	100	3	100

\* Cada paciente puede mostrar más de un síntoma característico

Tabla V. Antecedentes perinatales presentes

Antecedentes perinatales	GRUPO I		GRUPO II		GRUPO III	
	N° de pacientes	Porcentaje	N° de pacientes	Porcentaje	N° de pacientes	Porcentaje
Prematurez	99	51,6	94	19,1	2	13,3
BPEG	35	18,2	39	7,9	0	0
RCIU	16	8,3	27	5,5	0	0
TOTAL DE CASOS EN ESTUDIO	192	-	491	-	15	-

BPEG: Bajo peso para la edad gestacional. RCIU: Retraso en el crecimiento intrauterino

\* Cada paciente puede mostrar más de un síntoma característico

Dentro del Grupo II existió un porcentaje de 33,6% en el que se puede establecer que el paciente estaba cursando la infección por CMV pero no se pudo diferenciar desde el laboratorio si la infección fue congénita o adquirida, ya que se contaba con muestras de orina detectables y con resultados no detectables en TSN o ausencia de la misma. El hecho de que en estos casos el diagnóstico confirmatorio se limite únicamente al análisis de la TSN, sumado a su baja sensibilidad diagnóstica y a las dificultades para acceder a la misma, llevan a que muchos diagnósticos queden inconclusos como así también a una demora en los resultados, respectivamente. Sin embargo, es importante señalar que algunos casos se categorizan como infección congénita probable por el equipo médico debido a la presentación clínica del caso y su alto nivel de sospecha, pero este análisis no está dentro del alcance del presente estudio. Además, existió una media elevada del tiempo transcurrido entre el momento en que se obtuvo un resultado positivo en la muestra de orina y la llegada de la TSN al laboratorio. Estos eventos se relacionan con la dificultad del acceso y transporte de la TSN al laboratorio, que limitan el tiempo de diagnóstico e implementación del tratamiento.

El promedio de edad de los pacientes confirmados por TSN fue de 9,25 meses, debido en su mayoría a la manifestación tardía de síntomas y/o a la consulta en etapas avanzadas de la enfermedad. Esta última causa es muy frecuente en esta institución, ya que por ser un hospital de alta complejidad, los pacientes concurren de manera tardía y pierden la posibilidad diagnóstica a través de la muestra de orina. El retraso en la consulta posiciona a la mayoría de los pacientes en el Grupo II del algoritmo en el momento del diagnóstico, lo que presenta una alta desventaja, ya que en dicha etapa el procesamiento de la TSN es la única herramienta para confirmar la cCMV y la misma es una muestra de baja sensibilidad diagnóstica y difícil acceso.

De acuerdo a los datos clínicos analizados en el Grupo I, los antecedentes perinatales como la prematurez y el bajo peso al nacer, así como la afectación de los sistemas nervioso, hematológico y hepático fueron los principales signos clínicos que generaron sospechas de cCMV. Estos resultados coinciden con lo descrito en la literatura y representan una señal de alarma para sospechar de cCMV; sin embargo, también están presentes en otras enfermedades.

En el Grupo III los pacientes presentaron predominantemente compromiso del SNC, ocular y auditivo.

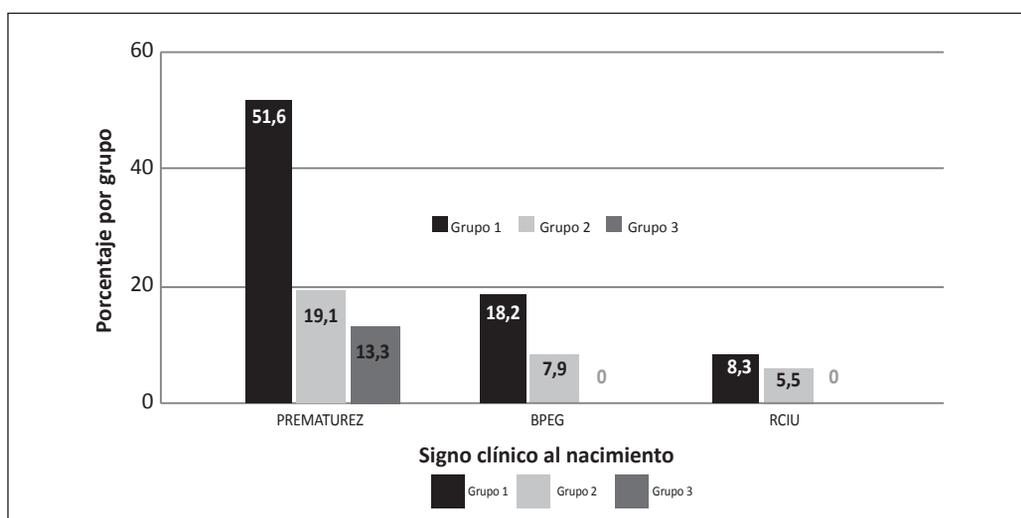


Figura 4. Porcentaje de pacientes con antecedente perinatal según grupo etario

Estos últimos dos tipos de afección se desarrollan en etapas más avanzadas debido a la progresión de la infección viral que impacta en los órganos de la visión y audición (29).

Existen diversas publicaciones que proponen incluir la búsqueda de CMV dentro del programa de pesquisa neonatal de enfermedades congénitas para todos los recién nacidos. Esta estrategia permitiría un diagnóstico y tratamiento temprano (30) (31) (32). Aunque la cCMV cumple la mayoría de los criterios de selección de enfermedades para la pesquisa según Wilson y Jungner (33), las discrepancias entre los diferentes grupos científicos surgen debido al costo económico y la falta de políticas consensuadas sobre quiénes deben recibir tratamiento. Sería importante analizar en profundidad si la implementación de una pesquisa de laboratorio sería o no costo-efectiva dadas las dificultades para realizar un diagnóstico oportuno, así como analizar qué estrategia tomar con pacientes asintomáticos con detección viral para disminuir secuelas a largo plazo o, contrariamente, evitar sobretratamientos.

Considerando las estrategias utilizadas para el diagnóstico de cCMV y las limitaciones del mismo en cuanto al tipo de muestras utilizadas y los tiempos de análisis de las mismas, es importante investigar la posibilidad de implementar nuevas metodologías y/o muestras que permitan mejorar el procedimiento diagnóstico utilizado. Por el momento la muestra de orina sigue siendo la muestra de elección para el diagnóstico de cCMV y su importancia radica fundamentalmente en el momento de la toma de muestra, ya que el retraso en esta acción está directamente relacionado con el aumento de las oportunidades perdidas de diagnóstico.

Este estudio presenta algunas limitaciones, principalmente relacionadas con la dificultad de obtener datos completos sobre los antecedentes maternos y la disponibilidad de los resultados de serología de los pacientes en el momento de la sospecha. Aunque los métodos serológicos no son determinantes para el diagnóstico, podrían haber sido útiles como indicadores relevantes en el proceso de sospecha de cCMV. Estas limitaciones resaltan la necesidad de mejorar la recolección y disponibilidad de datos para futuros estudios, lo que permitirá una mejor comprensión de la enfermedad. Además, es fundamental trabajar en la concientización de la importancia de la cCMV en la población, tanto en términos de prevención como de detección temprana, así como mejorar las estrategias de diagnóstico utilizadas para implementar terapias tempranas que reduzcan las posibles secuelas asociadas a la cCMV y aumenten las oportunidades de diagnóstico.

#### Fuentes de financiación

El presente trabajo fue realizado sin haber recibido una financiación específica.

#### Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses respecto del presente trabajo.

#### Correspondencia

Bioq. Emmanuel Martins Barriga  
Correo electrónico: emartins@garrahan.gov.ar

#### Referencias bibliográficas

1. Distéfano AL, González CA, Pardón F, Sarubi MA, Canero Velazco C. Diagnóstico de la infección congénita por citomegalovirus en muestras de sangre seca de recién nacidos en la tarjeta de Guthrie. Una técnica promissoria. Arch Argent Pediatr 2008 Mar-Abr; 106 (2): 132-7.
2. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KE, Kimberlin DW, 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 Jun; 17 (6): e177-88.
3. Luck S, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, Henneke P, Schuster K, Butler K, *et al.* Congenital cytomegalovirus: a European expert consensus statement on diagnosis and management. Pediatr Infect Dis J 2017 Dec; 36 (12): 1205-13.
4. Ssentongo P, Hehnly C, Birungi P, Roach MA, Spady J, Fronterre C, *et al.* Congenital cytomegalovirus infection burden and epidemiologic risk factors in countries with universal screening. JAMA Netw Open 2021 Aug 2; 4 (8): 2120736.
5. Mussi-Pinhata M, Yamamoto A, Aragon D, Duarte G, Fowler KB, Boppana S, *et al.* Seroconversion for cytomegalovirus infection during pregnancy and fetal infection in a highly seropositive population: "The BraCHS Study". J Infect Dis 2018; 218: 1200-4.
6. Barbosa N, Yamamoto A, Duarte G, Aragon D, Fowler K, Boppana S, *et al.* Cytomegalovirus shedding in seropositive pregnant women from a high-seroprevalence population: The Brazilian Cytomegalovirus Hearing and Maternal Secondary Infection Study. Clin Infect Dis 2018 Aug 16; 67 (5): 743-50.
7. de Vries J, van Zwet E, Dekker F, Kroes A, Verkerk P, Vossen A. The apparent paradox of maternal seropositivity as a risk factor for congenital cytomegalovirus infection: a population-based prediction model. Rev Med Virol 2013; 23: 241-9.
8. Leruez-Ville M, Magny J, Couderc S, Couderc S, Pichon C, Parodi M, *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.
9. Salmerón MB, Barrenechea GG. Estimación de prevalencia de infección congénita por citomegalovirus y seroprevalencia materna en Tucumán. Rev Argent Salud Pública 2021 Mar; 13 (e33): 61-70.

10. Nuñez-Ramos R, Becerril JG, Blázquez D, Rojo P, De Vergas J, Folgueira D. Diagnóstico precoz de la infección congénita por citomegalovirus: oportunidades perdidas. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2013 Feb; 31(2): 93-6.
11. Pass RF, Fowler KB, Boppana S. Progress in cytomegalovirus research. Landini MP, editor. London: Excerpta Medica; Proceedings of the Third International Cytomegalovirus Workshop. 1991: 3-10.
12. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1992 Feb; 11 (2): 93-8.
13. UNICEF - Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Guía de prevención y tratamiento de infecciones congénitas y perinatales. 2010 Nov; 1: 73-82.
14. March of Dimes, Centro Latinoamericano de Perinatología. Salud de la Mujer y Reproductiva. Infecciones perinatales transmitidas por la madre a su hijo: material didáctico para personal de salud. PAHO-WHO, CLAP/SMR 2008 Dic; 1567 (57): 48-50.
15. Gentile A, Russ C, Ellis A, Boucau N, Asis E, Cibau C, *et al.* Consenso de infecciones perinatales. Infecciones perinatales virales. *Arch Argent Pediatr* 1999; 97 (3): 166-78.
16. Lazzarotto T, Blázquez-Gamero D, Delforge M, Foulon I, Luck S, Modrow S, *et al.* Congenital cytomegalovirus infection: a narrative review of the issues in screening and management from a panel of European experts. *Front Pediatr* 2020 Jan 31; 8: 13.
17. De Vries JJ, Van Der Eijk AA, Wolthers KC, Rusman LG, Pas SD, Molenkamp R, *et al.* Real-time PCR *versus* viral culture on urine as a gold standard in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2012 Feb; 53 (2): 167-70.
18. Barbi M, Binda S, Caroppo S, Primache V. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection and hearing loss. *J Clin Virol* 2006 Feb; 35 (2): 206-9.
19. Baquero-Artigao F. Asociación Española de Pediatría. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. *An Pediatr* 2009 Dic; 71 (6): 535-47.
20. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007 Jun; 17 (4): 253-76.
21. Chuang Chuang A, Ramos Hernández H, Zelada Bacigualupo U, López Castillo MT, Villavicencio Landeros L, Montecinos Peret L, *et al.* Cribado de infección por citomegalovirus congénito en recién nacidos de alto riesgo. *Rev Chilena Infectol* 2021 Feb; 38 (1): 45-53.
22. Distéfano AL, Alonso A, Martín F, Pardon F. Human cytomegalovirus: detection of congenital and perinatal infection in Argentina. *BioMedCentral BMC Pediatrics* 2004 Jun; 4 (1): 169-75.
23. Wang L, Xu X, Zhang H, Qian J, Zhu J. Dried blood spots PCR assays to screen congenital cytomegalovirus infection: a meta-analysis. *Virol J* 2015 Apr 14; 12: 60.
24. Berberian G, Bologna R, Rosanova MT. Guías para el diagnóstico y tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus (CMV). *Med Infant* 2012 Sep; 14 (3): 218-21.
25. Kimberlin DW, Jester P, Sánchez P, Ahmed A, Arav-Boger R, Michaels M, *et al.* Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med* 2015 Mar; 372 (10): 933-43.
26. Leruez-Ville M, Ouachee M, Delarue R, Sauget A, Blanche S, Buzyn, *et al.* Monitoring cytomegalovirus infection in adult and pediatric bone marrow transplant recipients by a real-time PCR assay performed with blood plasma. *J Clin Microbiol* 2003 May; 41 (5): 2040-6.
27. Reina J, Weber I, Riera M, Busquets M, Morales C. Utilidad de una técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa en tiempo real en el diagnóstico de infección congénita y posnatal por citomegalovirus. *An Pediatr* 2014 May; 80 (5): 299-303.
28. Pellegrinelli L, Alberti L, Pariani E, Barbi M, Binda S. Diagnosing congenital cytomegalovirus infection: don't get rid of dried blood spots. *BMC Infect Dis* 2020 Mar 12; 20 (1): 217.
29. Xia W, Yan H, Zhang Y, Wang C, Gao W, Lv C, *et al.* Congenital human cytomegalovirus infection inducing sensorineural hearing loss. *Front Microbiol* 2021 Apr; 12: 293-9.
30. Foulon I, Naessens A, Foulon W, Casteels A, Gordts F. A 10-year prospective study of sensorineural hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2008 Jul; 153 (1): 84-8.
31. Cannon MJ, Griffiths PD, Aston V, Rawlinson WD. Universal newborn screening for congenital CMV infection: what is the evidence of potential benefit? *Rev Med Virol* 2014 Apr; 24 (5): 291-307.
32. Ronchi A, Shimamura M, Malhotra P, Sánchez PJ. Encouraging postnatal cytomegalovirus (CMV) screening: the time is NOW for universal screening! *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017 Mar; 15 (5): 417-9.
33. Borrajo GJC. *Pesquisa neonatal*. 1ra ed. La Plata - Argentina: Editorial de la Universidad Nacional de La Plata (EDULP); 2021.

**Recibido: 3 de febrero de 2024**

**Aceptado: 30 de abril de 2024**