

## **INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS, CARACTERÍSTICAS DE EMBARAZADAS DIAGNOSTICADAS CON LA INFECCIÓN EN HOSPITAL DEL DEPARTAMENTO CENTRAL – PARAGUAY.**

**Autores:** <sup>1</sup>\*López, N; <sup>1</sup>Pereira, J; <sup>2</sup>Duarte, L.

<sup>1</sup>Alumno, Bioquímica, Facultad de Ciencias de la Salud y Deporte Universidad de San Lorenzo.

<sup>2</sup>Docente, Bioquímica, Facultad de Ciencias de la Salud y Deporte Universidad de San Lorenzo.

**\*Autor de referencia:** nairaramylopezgomes@gmail.com

### **Resumen**

A nivel mundial, existe una alta prevalencia de la infección por citomegalovirus humano (CMV). Posterior a la infección primaria, puede existir recurrencias por reinfección de CMV debido al estado de latencia al que pasa el virus, esto se da por aparición de nuevas cepas o variantes o por reactivación de la replicación del CMV latente. Existen distintos niveles o cuadros clínicos que pueden presentar los pacientes, pudiendo presentarse infección congénita, así también la infección puede ser grave en pacientes inmunodeprimidos, debido al comportamiento de patógeno oportunista que adopta el CMV. En los recién nacidos, la infección congénita por CMV representa una causa relevante de sordera y daño neurológico. Actualmente, el diagnóstico prenatal de infección por CMV se basa principalmente en la serología materna, la detección de ADN-CMV en líquido amniótico y sangre fetal, así como la ecografía y resonancia magnética. En el presente trabajo se abordó sobre las características principales que presentan las mujeres embarazadas diagnosticadas con CMV que fueron asistidas en el Hospital Distrital de Lambaré en el 2021.

**Palabras Clave:** infección, citomegalovirus, embarazadas.

## **Introducción**

El citomegalovirus humano (CMV) es un betaherpesvirus ubicuo que causa morbilidad y mortalidad en pacientes inmunocomprometidos y fetos y recién nacidos congénitamente infectados, lo que da lugar a una amplia gama de discapacidades, que incluyen pérdida auditiva neurosensorial, discapacidad visual y déficits motores y cognitivos. El CMV es un parásito humano bien adaptado, debido a eso, la prevalencia de infección por el mismo es muy elevada en la población en general. (1, 2)

En pacientes inmunocompetentes, suele cursar de manera asintomática la infección, o en otros casos con una sintomatología leve. El estado de latencia que puede darse de por vida, se da tras la primoinfección, en donde el virus posterior a eso para al estado latente, pudiendo aparecer infecciones recurrentes por reactivaciones o reinfecciones por situaciones. Por otro lado, en pacientes inmunodeprimidos, como pacientes trasplantados, pacientes con virus de inmunodeficiencia humana o en infecciones congénitas, el virus tiende a comportarse como de manera oportunista, pudiendo causar enfermedades y secuelas congénitas, se comporta como un patógeno oportunista, causando enfermedad y secuelas graves e incluso la muerte (3)

En los primeros años de vida, durante la infancia, la infección por CMV es fácilmente adquirida, siendo variable la seroprevalencia alrededor del mundo, en países en vía de desarrollo la infección puede alcanzar un 90%, mientras que en países desarrollados un 60%, relacionando así que la infección por CMV está vinculado con el nivel y calidad de vida de los países (4, 5, 6)

Durante el embarazo, entre el 1-4% de las mujeres susceptibles presentan una infección primaria, cerca del 35% de estas pueden tener infección fetal por manifestaciones clínicas en un 10%, siendo 70% el riesgo de desarrollar secuelas. La presencia de anticuerpos disminuye la probabilidad de reinfección en un 1-3% con poca posibilidad de que pueda manifestarse clínicamente, así también disminuye en un 25% el riesgo de desarrollar secuelas posteriormente. Es necesario reconocer la importancia de los controles y diagnósticos prenatales ya que los mismos ayudan a definir si la mujer se encuentra con infección, así también identificar aquellas que sean primarias o secundarias y finalmente para saber el estado del feto y si el mismo presenta infección (7, 4)

## **Materiales y métodos**

Este trabajo se centró en el análisis de resultados laboratoriales, así como del historial médico, documentaciones y observaciones de mujeres que asistieron al Hospital Distrital de Lambaré, el trabajo es un estudio descriptivo no experimental, el nivel descriptivo implica considerar al fenómeno estudiado y sus componentes, se miden conceptos y se definen variables que en este caso correspondieron a mujeres embarazadas que presentaban características similares.

La investigación tuvo un enfoque cuali-cuantitativo, se analizó y trabajó con la cantidad total poblacional, no se realizó muestreo alguno debido a que la cantidad poblacional no alcanzó el mínimo para dicho proceso, si la población es menor a cincuenta individuos, la población es igual a la muestra (Hernández, *et. al.*, 2014). El enfoque cualitativo de este trabajo se sustentó con la revisión bibliográfica y la descripción de los resultados, además de que el instrumento de recolección de datos fue la ficha de los pacientes. Por otro lado, el enfoque cuantitativo se debió a la obtención de datos numéricos sobre las personas, a los cuales se les aplicó análisis estadísticos.

## **Resultados**

Los resultados expuestos son los obtenidos a partir de pacientes femeninas que acudieron al Hospital Distrital de Lambaré en el año 2021, el estudio incluyó a aquellas mujeres que presentaban CMV en la etapa gestacional cuyo registro contenía datos clínicos, trabajando con la totalidad de la población que contaba con esas características similares.

Se analizaron un total de 45 fichas, que correspondía a las pacientes que presentaban CMV, de las mismas el 40% correspondía a mujeres de hasta 18 años de edad, 33% entre 19 y 30 años de edad y 27% del total mayores a 31 años. También se realizó una distribución de frecuencias teniendo en cuenta el número de embarazos de las cuales 7% manifestó ser la primera vez que quedaban embarazadas, 15 manifestó que era su segundo o tercer embarazo, y el 78% superior a eso, siendo la cuarta o quinta vez que quedaban embarazadas, se puede observar, que del total de pacientes que acudieron al Hospital donde se realizó el estudio el mayor porcentaje de mujeres que padecían CMV no era la primera vez que quedaban embarazadas, pudiendo haber adquirido la enfermedad en etapas previas o mismo durante alguno de sus embarazos.

Hay distintos tipos de análisis que se emplean para el diagnóstico de CMV, teniendo en cuenta las fichas analizadas se pudo determinar que mediante el análisis de sangre se detectó la mayor cantidad de pacientes que padecían la infección. En la tabla 1 se puede observar la frecuencia junto con las distintas formas de análisis laboratoriales que se aplican a pacientes en periodo de .

**Tabla 1:** Formas de análisis bioquímico laboratorial aplicados para el diagnóstico de citomegalovirus en embarazadas asistidas en el Hospital Distrital de Lambaré

<i>Formas de análisis bioquímico laboratorial</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>Análisis de Sangre</i>	16	36%
<i>Análisis de Orina</i>	3	7%
<i>Amniocentesis</i>	8	18%
<i>Biopsia de vellosidades coriónicas y cordocentesis</i>	5	11%
<i>Aislamiento viral en cultivos de fibroblastos humanos</i>	6	13%
<i>Inoculación a fibroblastos humanos cultivados a partir de células epiteliales humanas cultivadas</i>	7	15%
<b>Total</b>	<b>45</b>	<b>100%</b>

Existen distintas manifestaciones sintomáticas que podrían dar indicios de una infección, así también se pudo analizar los síntomas que manifestaron las pacientes atendidas en el citado Hospital, se realizó una tabla de frecuencias con el síntoma que manifestaron y por lo cual acudieron al hospital para su pronta atención. En la tabla 2 se puede apreciar la frecuencia de cada síntoma presentado, siendo síntoma mas frecuente la fatiga, un síntoma recurrente en el proceso de gestación.

**Tabla 2:** Síntomas manifestados por embarazadas diagnosticadas con citomegalovirus y asistidas en el Hospital Distrital de Lambaré

<i>Síntomas manifestados</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
<i>Fiebre</i>	2	4%
<i>Fatiga</i>	15	33%
<i>Falta de apetito</i>	6	13%
<i>Malestar</i>	3	7%
<i>Dolores musculares</i>	7	16%
<i>Erupción cutánea</i>	4	9%
<i>Dolor de garganta</i>	8	18%
<b>Total</b>	<b>45</b>	<b>100%</b>

Los síntomas pueden ser muy variables, debido a eso, el control rutinario es importante, para el control y monitoreo embrionario, así como para conocer el estado general de la madre, que es quien provee todas las fuentes vitamínicas, proteicas e inmunológicas al embrión. Es por eso que frente al primer síntoma anormal dentro del desarrollo gestacional hay que acudir con rapidez al médico de cabecera.

## **Discusión**

El análisis de sangre es el análisis bioquímico laboratorial con el que mayor cantidad de pacientes embarazadas pudo llegar al diagnóstico para el tratamiento del CMV, dicha frecuencia pudo observarse en la tabla 1, demostrando ser un análisis confiable, eficaz y sensible para la detección CMV en mujeres gestantes (8, 9, 10, 11, 12, 13, 14)

Las principales herramientas para evaluar infecciones primarias por CMV durante el embarazo se da por ensayos serológicos. En mujeres embarazadas previamente no inmunizadas conocidas, el método para detectar infecciones primarias es la seroconversión que se da por la detección de IgG CMV. Sin embargo, dado que la detección serológica para CMV no es un análisis que se realice de manera rutinaria en varios países, es posible que no se exista información de seroconversión. Por parte, las detecciones de CMV por IgM e IgG de baja avidéz han demostrado ser efectivos para diagnóstico serológico de infecciones primarias, siendo buenos candidatos como métodos de sustitución, frente a los más habituales (15).

Otros anticuerpos que están presentes durante infecciones primarias y no primarias del CMV es el IgM, es por eso que los mismos no brindan información necesaria para determinar la seroconversión, esto debido a que la IgM contra el CMV puede persistir de seis a nueve meses después de la infección. Es así que los resultados falsos positivos pueden deberse a IgM de reacción cruzada aberrante e inespecífica principalmente del virus del herpes simple, virus de la varicela-zoster y el virus de Epstein-Barr o también pueden deberse a interferencias del factor reumatoide u otros trastornos autoinmunes podrían portar las mujeres que son sometidas a los análisis serológicos.

La mayoría de las pruebas serológicas comerciales se basan en ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA) que detectan respuestas de anticuerpos a lisados virales que cubren un gran repertorio de epítomos de CMV (16. 17)

Existen varias plataformas comerciales semiautomatizadas o totalmente automatizadas que realizan la detección para CMV IgM e IgG que permiten el procesamiento y análisis de grandes cantidades de muestras, reduciendo el tiempo de análisis y los posibles errores que pudieran haber por el operador. Por las consideraciones anteriores, se recomienda que cualquier resultado positivo de CMV IgM sea confirmado por diferentes pruebas e interpretado solo en el contexto de un panel completo de serología para CMV (índice de avidez de IgM, IgG e IgG) (18, 19).

Una herramienta principal y fundamental para fechar el momento de una infección es el ensayo de avidez de CMV IgG, la prueba se fundamenta en que la avidez de IgG incrementa con el tiempo, por lo que los bajos índices de avidez indican infecciones recientes, mientras que un índice de avidez alto indica infecciones pasadas. La manera de determinar la avidez sería incubando el suero del paciente con y sin urea 6M como agente disociador en un ensayo inmunoenzimático. Este análisis presenta limitaciones como las siguientes: (i) Existe variabilidad en los rangos de umbrales de avidez baja y alta entre los diferentes kits comerciales disponibles (20). (ii) El momento de la ejecución del ensayo puede afectar críticamente los valores predictivos negativos (VPN). Mientras que un alto índice de avidez de IgG detectado en el primer trimestre identifica adecuadamente infecciones pasadas (VPN, 100%), valores intermedios a altos obtenidos después de las 21 semanas de embarazo no pueden descartar una infección primaria (VPN, 90,9%) (18). (iii) La persistencia inusualmente larga informada (18 semanas) de CMV IgG de baja avidez puede potencialmente resultar en el diagnóstico erróneo de una infección primaria por CMV, particularmente cuando las IgM de CMV también son detectables en suero (21). Los estudios que evaluaron la cinética de maduración de la avidez de CMV IgG en mujeres embarazadas con infección primaria encontraron diferentes patrones dentro del mismo cohorte analizado; los pacientes que mostraron un rápido aumento en el índice de avidez de IgG tenían un mayor riesgo de transmisión vertical de CMV (22). Por todo lo expuesto, queda en evidencia de que la duración y la intensidad de la viremia por CMV pueden afectar directamente la cinética de maduración de la avidez de IgG. Esta hipótesis fue corroborada por Fornara y colaboradores (23) quienes compararon los títulos de IgG y los anticuerpos neutralizantes de pacientes embarazadas y no embarazadas sintomáticas, paucisintomáticas y asintomáticas. Con los resultados obtenidos, los autores pudieron observar que los anticuerpos IgG anti-gB fueron los primeros anticuerpos producidos

después de una infección primaria, seguidos por los anticuerpos neutralizantes y, por último, por los IgG.

En las mujeres embarazadas, la infección por CMV suele ser escasa o asintomática y, por este motivo, puede pasar desapercibida clínicamente. Cuando están presentes, los síntomas generalmente son inespecíficos y se asemejan a una mononucleosis o un síndrome similar a la gripe, con fiebre, linfadenopatía cervical, dolor de garganta, fatiga y mialgia. Los hallazgos de laboratorio pueden incluir linfocitosis y enzimas hepáticas elevadas. Es más probable que los síntomas clínicos estén presentes en mujeres embarazadas con infección primaria que en mujeres con infecciones recurrentes o reactivaciones (18). Por tanto, el diagnóstico de infección materna debe tener en cuenta los datos, incluidas las exposiciones conocidas o accidentales al CMV, y los datos clínicos y de laboratorio.

## **Conclusiones**

Con la investigación se concluye que la Aloinmunización en gestantes es una patología inmunitaria que puede ser catastrófica para la madre y para el feto o recién nacido si no es diagnosticada a tiempo. Se pudo verificar que un 3% del total de pacientes gestantes Rh negativo fueron sensibilizadas por el feto Rh positivo, realizado por la (PAI), Pesquisa de anticuerpos irregulares, la técnica utilizada es la tarjeta de gel.

Se concluyó también que el 8% de los recién nacidos dieron test de Coombs directo positivo, por lo que pudieran desarrollar la enfermedad hemolítica neonatal corriendo el riesgo de morbimortalidad. Lo que nos demuestra además que es de suma importancia aclarar la identificación del anticuerpo que está produciendo la hemólisis en el feto.

Debemos considerar el costo beneficio al aplicar este tipo control, teniendo en cuenta que para la salud pública el costo del análisis Inmunohematológico es mucho menor si consideramos el costo de un paciente (madre y/o niño) que pudiera ingresar a UCI como consecuencia de esta problemática.

## **Bibliografía**

1. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. 2007. *Rev Med Virol* 17:355–363. <https://doi.org/10.1002/rmv.544>.
2. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. 2007. *Rev Med Virol* 17:253–276. <https://doi.org/10.1002/rmv.535>.
3. Gámez, Sara & Pérez-Ruiz, Mercedes & Navarro, José. Infección por citomegalovirus humano. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2014. DOI: 10.1016/S0213-005X(14)70145
4. Cannon MJ, Schmid D, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol* 2010;20:202-13.
5. Nigro G, Adler SP. Cytomegalovirus infections during pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecology* 2011;23:123-8.
6. Yinon Y, Farine D, Yudin MH. Screening, Diagnosis, and Management of Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2010;65:736-43.
7. Feldman DM, Timms D, Borgida AF. Toxoplasmosis, parvovirus, and cytomegalovirus in pregnancy. *Clin Lab Med* 2010;30:709-20.
8. Nigro G, Adler SP. Cytomegalovirus infections during pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecology* 2011;23:123-8.
9. Yinon Y, Farine D, Yudin MH. Screening, Diagnosis, and Management of Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2010;65:736-43.
10. Lazzarotto T, Guerra B, Gabrielli L, Lanari M, Landini MP. Update on the prevention, diagnosis and management of cytomegalovirus infection during pregnancy. *Clin Microbiol Infect* 2011;17:1285- 93.
11. Yinon Y, Farine D, Mark H. Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2010;32:348-54.
12. Baquero-Artigao F y Grupo de estudio de la infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica.

Documento sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. *Anales de Pediatría* 2009;71: 535-47.

13. Seo S, Sook Y, Park J. Serologic screening of pregnant Korean women for primary human cytomegalovirus infection using IgG avidity test. *Korean J Lab Med* 2009;29:557-62
14. Feldman B, Yinon Y, Tepperberg Oikawa M, Yoeli R, Schiff E, et al. Pregestational, periconceptual, and gestational primary maternal cytomegalovirus infection: prenatal diagnosis in 508 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:342.e1-6.
15. Daiminger A, Bader U, Enders G. Pre- and periconceptual primary cytomegalovirus infection: risk of vertical transmission and congenital disease. *BJOG* 112:166–172. 2005. Disponible: <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2004.00328.x>.
16. BaAlawi F, Robertson PW, Lahra M, Rawlinson WD. Comparison of five CMV IgM immunoassays with CMV IgG avidity for diagnosis of primary CMV infection. *Pathology* 44:381–383. 2012. Disponible: <https://doi.org/10.1097/PAT.0b013e328353bec0>.
17. Busse C, Strubel A, Schnitzler P. 2008. Combination of native and recombinant cytomegalovirus antigens in a new ELISA for detection of CMV-specific antibodies. *J Clin Virol* 43:137–141. 2008. Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2008.05.011>.
18. Revello MG, Gerna G. 2002. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 15:680–715. 2002. Disponible: <https://doi.org/10.1128/CMR.15.4.680-715.2002>.
19. Lagrou K, Bodeus M, Van Ranst M, Goubau P. Evaluation of the new architect cytomegalovirus immunoglobulin M (IgM), IgG, and IgG avidity assays. *J Clin Microbiol* 47:1695–1699. 2009. Disponible en: <https://doi.org/10.1128/JCM.02172-08>.
20. Prince HE, Lape-Nixon M. Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy. *Clin Vaccine Immunol* 21:1377–1384. 2014. Disponible <https://doi.org/10.1128/CVI.00487-14>.

21. Lumley S, Patel M, Griffiths PD. The combination of specific IgM antibodies and IgG antibodies of low avidity does not always indicate primary infection with cytomegalovirus. *J Med Virol* 86:834–837. 2014. Disponible: <https://doi.org/10.1002/jmv.23863>.
22. Ebina Y, Minematsu T, Morioka I, Deguchi M, Tairaku S, Tanimura K, Sonoyama A, Nagamata S, Morizane M, Yamada H. Rapid increase in the serum cytomegalovirus IgG avidity index in women with a congenitally infected fetus. *J Clin Virol* 66:44–47. 2015. Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.03.002>.
23. Fornara C, Furione M, Lilleri D, Cane I, Revello MG, Zavattoni M, Gerna G. Primary human cytomegalovirus infections: kinetics of ELISA-IgG and neutralizing antibody in pauci/asymptomatic pregnant women vs symptomatic non-pregnant subjects. *J Clin Virol* 64:45–51. 2015. Disponible: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2015.01.004>.