Artículo original

# Infección congénita por citomegalovirus en neonatos muy bajo peso

Congenital cytomegalovirus infection in very low birth weight neonates

Tania Roig Álvarez<sup>1\*</sup> https://orcid.org/0000-0002-1698-6252

Vivian Kourí Cardellá<sup>2</sup> https://orcid.org/0000-0001-7878-7542

Consuelo Correa Sierra<sup>2</sup> https://orcid.org/0000-0003-2897-8388

Yoanna Baños Morales<sup>2</sup> https://orcid.org/0000-0002-4883-6291

Yamilet Barrios Rentería<sup>3</sup> https://orcid.org/0000-0002-9033-4930

Teresita Arencibia Borroto<sup>3</sup> https://orcid.org/0000-0001-5548-8304

Mairely L. Partidor Dorante<sup>3</sup> https://orcid.org/0000-0002-6148-3283

Aimée Festary Casanova<sup>3</sup> https://orcid.org/0000-0001-5859-8111

Blanca Elena Herrera Cuevas<sup>3</sup> https://orcid.org/0000-0002-0507-0898

### **RESUMEN**

**Introducción**: La infección congénita por el citomegalovirus en neonatos menores de 1500 gramos puede ser causa de morbilidad, mortalidad y discapacidad.

**Objetivo:** Describir el comportamiento de la infección congénita por citomegalovirus en un servicio de neonatología.

**Métodos:** Se realizó un estudio descriptivo y transversal con 61 neonatos. Se les realizó detección de citomegalovirus en la primera semana de vida en suero y orina, mediante reacción en cadena de la polimerasa, para determinar infección congénita. Se evaluaron variables perinatales en todos los neonatos, así como elementos clínicos y resultados de exámenes complementarios en los infectados.

<sup>&</sup>lt;sup>1</sup>Centro de Investigaciones clínicas. La Habana, Cuba.

<sup>&</sup>lt;sup>2</sup>Instituto de Medicina Tropical Pedro Kourí (IPK). La Habana, Cuba.

<sup>&</sup>lt;sup>3</sup>Hospital Gineco-obstétrico Docente Ramón González Coro. La Habana, Cuba.

<sup>\*</sup> Autor para la correspondencia: <u>tania.roig@infomed.sld.cu</u>



**Resultados:** La incidencia de infección congénita fue de un 10 % (6/61). El 5 % de los estudios fueron positivos (6/122). Ninguna muestra de orina resultó positiva (0/61) y en el 10 % de las muestras de suero (6/61) se detectó el genoma del virus. Se encontró asociación entre valoración nutricional al nacer e infección por citomegalovirus (p < 0,05). El 83 % de los neonatos infectados presentaron algún signo clínico y el síndrome de dificultad respiratoria fue el más frecuente (67 %). En todos los neonatos con infección congénita el ultrasonido cerebral fue normal y en el 33 % se detectó retinopatía de la prematuridad en el fondo de ojo.

**Conclusiones:** La incidencia de infección congénita por citomegalovirus es alta en este grupo de riesgo. Los signos clínicos encontrados y los resultados del fondo de ojo en neonatos con infección congénita se relacionaron con la prematuridad y la valoración nutricional de hipotrófico se asoció con esta infección.

Palabras clave: citomegalovirus congénito; citomegalovirus; neonato muy bajo peso.

#### **ABSTRACT**

**Introduction:** Congenital cytomegalovirus infection in neonates weighing less than 1500 grams can be a cause of morbidity, mortality, and disability.

**Objective:** To describe the behavior of congenital cytomegalovirus infection in a neonatal service.

**Methods:** A descriptive and cross-sectional study was conducted with 61 neonates. Cytomegalovirus was detected in the first week of life in serum and urine, by polymerase chain reaction, to determine congenital infection. Perinatal variables were evaluated in all neonates, as well as clinical elements and results of complementary examinations in infected infants.

Results: The incidence of congenital infection was 10% (6/61). 5% of the studies were positive (6/122). No urine samples were positive (0/61) and the virus genome was detected in 10% of serum samples (6/61). An association was found between nutritional assessment at birth and cytomegalovirus infection (p < 0.05). A total of 83% of infected neonates had some clinical sign, with respiratory distress syndrome being the most common (67%). In all neonates with congenital infection, brain



ultrasound was normal, and retinopathy of prematurity was detected in 33% of patients with fundus retinopathy.

Conclusions: The incidence of congenital cytomegalovirus infection is high in this risk group. The clinical signs found and the results of the fundus in neonates with congenital infection were related to prematurity and the nutritional assessment of hypotrophic was associated with this infection.

**Keywords:** congenital cytomegalovirus; cytomegalovirus; very low birth weight neonate.

Recibido: 12/04/2023

Aprobado: 12/07/2023

## Introducción

El citomegalovirus (CMV) es la causa más frecuente de infección congénita en Estados Unidos de América y existen diferencias significativas en la prevalencia de esta infección, según la etnia y color de la piel: 9,5 x 1000 NV de piel negra; 3 x 100 NV de piel blanca, hispanos y 2,7 x 1000 NV en piel blanca, no hispanos. (1)

La infección intrauterina puede ser consecuencia de una infección primaria o una infección recurrente materna y la incidencia de transmisión vertical es más alta en la infección primaria al compararla con la recurrente: 30 - 57 % vs. 0,1 - 3 % respectivamente. (2) La infección congénita por CMV (CMV<sub>c</sub>) constituye un problema de salud significativo por su asociación frecuente con pérdida auditiva neurosensorial y daño del sistema nervioso central (SNC) en niños. (3)

Estudios previos<sup>(5)</sup> realizados en Cuba han estimado que la seroprevalencia de IgG frente a CMV en gestantes cubanas es alrededor del 90 %.(4) La incidencia de CMVc en este grupo es del 1,06 % y de transmisión vertical en mujeres con infección activa es del 46,2 %.

Una investigación realizada en el Hospital Materno Docente Ramón González Coro, de La Habana, en gestantes del tercer trimestre, detectó una seroprevalencia de IgG frente a CMV del 89,5 %, con una incidencia de CMVc del 4,1% en ese grupo. En el



16,7 % de las madres se identificó infección activa y el 12,5 % de estas transmitieron la infección a sus hijos. (6)

Teniendo en consideración la alta prevalencia de infección por CMV en gestantes cubanas, el objetivo fue describir el comportamiento de la infección congénita por citomegalovirus en un servicio de neonatología.

### Métodos

Se realizó un estudio descriptivo y transversal en el cual se consideró como universo de estudio a todos los neonatos con peso al nacer <1500 gramos, que ingresaron en el servicio de neonatología del Hospital Materno Ramón González Coro, entre el 1.º de enero de 2015 y el 31 de agosto de 2016, cuyas madres dieron consentimiento informado por escrito para participar en la investigación.

Se incluyeron a 61 recién nacidos (RN) que cumplieron los criterios de inclusión anteriores y se excluyeron a dos nacidos vivos en ese período, cuyas madres no autorizaron la participación de sus hijos.

# Muestras y determinaciones

A todos los RN se les tomó un mililitro (mL) de sangre de vena periférica y un mL de orina por colector en la primera semana de vida, para detectar CMV<sub>c</sub>.

## Procesamiento de las muestras y detección de CMV

A todas las muestras colectadas se les realizó extracción automatizada de ácidos nucleicos (equipo QIAcube, QIAGEN, Alemania), utilizando el estuche comercial QIAmp DNA minikit, Hamburg, Alemania y siguiendo la metodología descrita por el fabricante. (7) Para realizar la detección de CMV se utilizó una Reacción en Cadena de la Polimerasa (RCP) anidada múltiple, a punto final, que detecta la presencia del genoma de cinco herpesvirus (incluido el CMV). Se consideró un caso (o muestra) positiva a CMV cuando se detectó, en un gel de agarosa al 4 %, la presencia de una banda de 78 pares de bases del ADN amplificado. Esto es indicativo de una infección actual por CMV.



## Valoración clínica y exámenes complementarios

Se identificaron en las historias clínicas algunas variables perinatales (peso, edad gestacional y valoración nutricional al nacer, sexo, Apgar y modo de nacimiento), los signos clínicos presentes en el momento del diagnóstico de la infección, los resultados de exámenes de laboratorio seleccionados en igual momento (hemograma completo, conteo de plaquetas, lactato plasmático y bilirrubina total) así como los hallazgos del ultrasonido transfontanelar (USC) y del fondo de ojo (FO) durante la estancia hospitalaria.

### Análisis estadísticos

Se calculó la incidencia de infección  $CMV_c$  en el período, por la fórmula casos nuevos con infección  $CMV_c$  en menores 1500 gramos/total de menores de 1500 gramos x 100.

Para el análisis de los datos se utilizaron medidas descriptivas de resumen. Se compararon las variables cuantitativas perinatales de los casos con  $CMV_c$  y sin este tipo de infección mediante la prueba t y las variables cuantitativas por el test de Fisher. En todos los casos se utilizó un nivel de significación estadística del 95 % para una p < 0,05. El análisis se realizó con la ayuda del programa Epidat versión 3.1.

# **Aspectos éticos**

Se les entregó a las madres de los neonatos un documento con toda la información necesaria sobre la investigación y recibieron verbalmente todas las explicaciones que solicitaron sobre el tema; solo se incluyó en el estudio a su hijo si expresó por escrito su consentimiento de participar en el proyecto.

La información relacionada con la identificación de los pacientes fue tratada confidencialmente. El proyecto fue revisado y aprobado por el Comité de Ética y por el Consejo Científico del Hospital Ramón González Coro.



## Resultados

Se realizaron 122 ensayos de RCP en muestras de suero y orina de 61 neonatos; resultaron positivas 6 (5 %). Ninguna muestra de orina resultó positiva al CMV y en el 10 % de las muestras de suero (6/61) se detectó el genoma del virus. La incidencia de  $CMV_c$  fue de un 10 % (6/61).

En la tabla 1 se comparan las variables cuantitativas y cualitativas entre los RN con y  $\sin$  CMV $_{c}$ .

Tabla 1 - Variables perinatales en neonatos con y sin citomegalovirus congénito.

Variables  Peso al nacer en gramos  Media (DE)		CMV <sub>c</sub>		
		Sí (n = 6)	No (n = 55)	pª
		1253,3 (164,9)	1290,8 (175,6)	0,620*
Edad gestaciona Media (DE)	al en semanas	30,3 (3)	30,6 (1,8)	0,850*
Sexo n (%)	Femenino	4 (67)	35 (64)	0,629**
	Masculino	2 (33)	20 (37)	
Modo de nacer n (%)	Vaginal	0 (0)	13 (24)	0,221**
	Cesárea	6 (100)	42 (76)	
VN n (%)	Eutrófico (10 - 90 pb)	2 (33)	42 (76)	0,046**
	Hipotrófico (<10 pb)	4 (67)	13 (23)	
Apgar n (%)	Normal (≥7 puntos al primer y quinto minuto de vida)	6 (100)	47 (85)	0,414**
	Bajo (<7 puntos al primer y quinto minuto de vida)	0 (0)	8 (15)	

<sup>\*</sup> Prueba t; \*\* Fisher; DE: desviación estándar; n: tamaño del grupo; %: porcentaje; CMVc: citomegalovirus congénito; VN: valoración nutricional; pa: significación estadística; pb: percentil.

No se encontraron diferencias en la media del peso y la edad gestacional al nacer entre ambos grupos. Predominaron los RN del sexo femenino, los nacidos por cesáreas y con valoración de Apgar normal; no se encontraron diferencias en las proporciones de estas variables entre los neonatos con y sin CMV<sub>c</sub>.



Respecto a la valoración nutricional; el 67 % de los neonatos con CMV<sub>c</sub> fueron hipotróficos, todos ellos simétricos (talla y circunferencia cefálica <10 percentil); mientras que en los no infectados la mayoría fue eutrófico (76 %). Se encontró asociación entre valoración nutricional al nacer y CMV<sub>c</sub> (p < 0,05).

La mayoría de los neonatos presentaron algún signo clínico al momento del diagnóstico (83 %) y el síndrome de dificultad respiratoria (SDR) fue el más frecuente. El USC fue normal en todos los casos y en el 33 % de los infectados se detectó retinopatía de la prematuridad (ROP) en el FO (tabla 2).

**Tabla 2** - Signos clínicos y hallazgos en el ultrasonido craneal, y fondo de ojo en neonatos con citomegalovirus congénito.

CMV <sub>c</sub> n = 6	n (%)	
Signos clínicos	Ninguno	1 (17)
	SDR	4 (67)
	Apneas	3 (50)
	Ictericia	3 (50)
USC	Normal	6 (100)
FO	Normal	4 (67)
	Anormal	2 (33)

CMV<sub>c</sub>: Citomegalovirus congénito; n: Tamaño del grupo; %: Porcentaje; USC: ultrasonido craneal; FO: fondo de ojo.

A cuatro de los seis niños infectados se les realizaron análisis de laboratorio clínico. Tres de ellos (75 %) tuvieron incremento de la bilirrubina total y uno (25 %) disminución del conteo de plaquetas; no se encontró en ninguno de estos, alteraciones del leucograma y del lactato plasmático.

## Discusión

La incidencia de CMV<sub>c</sub> en esta casuística es alta (10 %). Un estudio<sup>(8)</sup> realizado en China encontró una prevalencia general de esta afección del 0,7 %; y más alta en neonatos pretérminos que en a términos (1,3 % vs. 0,6 %, p = 0,04) y en neonatos con crecimiento intrauterino restringido (CIUR) al compararlos con los que no tenían esta condición (1,8 % vs. 0,7 %, p = 0,03).



Un estudio de Indonesia $^{(9)}$  y otro de Taiwan $^{(10)}$  reportaron una prevalencia de CMV $_{\rm c}$  algo superior al 5 % en población general neonatal, con 5,8 % y 5,3 % respectivamente.

Una investigación en Chile<sup>(11)</sup> mostró una incidencia de CMV<sub>c</sub>, en menores de 1500 gramos de 1,7 % y en California<sup>(12)</sup> se constató una incidencia de infección por CMV en neonatos de ese grupo de peso de 0,27 % (incluyendo infección congénita y postnatal).

En esta investigación no se encontraron diferencias en cuanto a peso y edad gestacional al nacer, Apgar, modo de nacimiento y sexo en neonatos con o sin CMV<sub>c</sub>; resultados similares a lo reportado en Jakarta, Indonesia<sup>(9)</sup> en población neonatal general.

El estudio conducido en China<sup>(8)</sup> referido anteriormente, mostró coincidencias con el estudio que se presenta en cuanto a la semejanzas en el sexo y el Apgar al nacer en neonatos con o sin CMV<sub>c</sub> y en la diferencia significativa en el porcentaje de neonatos evaluados con CIUR en el grupo con CMV<sub>c</sub>, al compararlos con los que no presentaban esa condición.

Respecto a los signos clínicos encontrados en los pacientes con CMV<sub>c</sub>, los autores consideran que el SDR, la apnea y la ictericia son consecuencias de la prematuridad y no de la infección por el virus. El SDR y la apnea se resolvió en todos los casos con el tratamiento habitual de la enfermedad de membrana hialina por déficit de surfactante pulmonar y el empleo de cafeína respectivamente. De igual manera, la ictericia se comportó en todos los pacientes como agravada por la prematuridad con incrementos discretos de la cifra de bilirrubina total y resolución con tratamiento con fototerapia.

Sin embargo, al considerar los criterios actuales para identificar síntomas al nacer relacionados con CMV<sub>c</sub> que se define por la presencia de alguna de las siguientes alteraciones: pequeño para la edad gestacional, petequias, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, hepatitis (ictericia, transaminasas alteradas), alteraciones del SNC, tales como microcefalia y otras anomalías cerebrales, alteraciones citoquímicas del líquido cefalorraquídeo y coriorretinitis.<sup>(13)</sup> En cuatro de los pacientes identificados (67 %) la enfermedad fue sintomática porque fueron



pequeños para la edad gestacional (todos hipotróficos simétricos); y en uno de estos se detectó además, la presencia de trombocitopenia.

Una investigación realizada en Japón<sup>(14)</sup> y otra conducida en Suiza<sup>(15)</sup> encontraron porcentajes similares de infección sintomática usando esa definición (68 % y 77 %, respectivamente).

Ningún neonato tuvo alteraciones en el USC y el hallazgo de ROP en dos casos se considera relacionado con la prematuridad. Estos resultados contrastan con el reporte de *Nijman*<sup>(16)</sup> y otros que encontró calcificaciones intracraneales en el 46 % de los neonatos con CMV<sub>c</sub> estudiados y el de Álvarez Domínguez y otros<sup>(17)</sup> que detectó alteraciones en el USC en el 62,4 % de los neonatos analizados.

La presencia de alteraciones en el fondo de ojo, específicamente coriorretinitis, fue reportada en el 6,7 % de los neonatos con CMVc de la casuística de Lin y otros<sup>(14)</sup> y Turner y otros<sup>(18)</sup> encontraron ROP en menor porcentaje (8 %) en recién nacidos muy bajo peso con CMV<sub>c</sub>.

Se concluye que la incidencia de CMV<sub>c</sub> es alta en este grupo de riesgo. Los signos clínicos encontrados y los resultados del FO en neonatos con CMVc se relacionaron con la prematuridad; la valoración nutricional de hipotrófico se asoció con esta infección.

#### **Agradecimientos**

A las colaboradoras Dra. Tamy Izaguirre García, Técnica de Microbiología Yaniris Cartula Fernández, Licenciada en Enfermería Aylen Frómeta Rodríguez, Licenciada en Enfermería Ivette Pino Molina, Licenciada en Enfermería Daineris Barroso Lays, Licenciada en Enfermería Gianne Garbey Medina, Licenciada en Enfermería Yordanka Rodriguez Marquetti, Técnica en Laboratorio Clínico Yurima Ramírez Aquilar y Licenciada en Análisis Biomédico Dayna Izquierdo Valladarfes.

# Referencias bibliográficas

1. American Academy of Pediatrics. Cytomegalovirus Infection. In: Kimberlin DW, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH (eds). Red Book:2021. Report of the



- Committee on Infectious Diseases. Illinois: American Academy of Pediatrics; 2021. p 294-301.
- 2. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of Human Cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant. Clin Microbiol Rev. 2002;15(4): 680-715. DOI: 10.1128/CMR.15.4.680-715.2002
- 3. Ronchi A, Pugni L, Mosca F. Cytomegalovirus Infection. In: Cantey JB (ed). Neonatal Infections. Pathophysiology, Diagnosis, and Management. Texas: Springer; 2018. p. 83-93.
- 4. Correa CB, Kouri V, Verdasquera D, Martinez PA, Álvarez A, Alemán Y, et al. HCMV seroprevalence and associated risk factors in pregnant women, Havana City, 2007 to 2008. PrenatDiagn. 2010;30:888-92. DOI: 0.1002/pd.2587
- 5. Kourí V, Correa CB, Verdasquera D, Martinez PA, Álvarez A, Alemán Y, et al. Diagnosis and Screening for Cytomegalovirus Infection in Pregnant Women in Cuba as Prognostic Markers of Congenital Infection in Newborns: 2007–2008. PediatrInfectDis J 2010;29(12):1105-10. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181eb7388
- 6. Festary A, Kourí V, Correa CB, Verdasquera D, Roig T, Couret MP. Cytomegalovirus and Herpes Simplex Infections in Mothersand Newborns in a Havana Maternity Hospital. MEDICC Review. 2015;17(1):29-34. DOI: 10.37757/MR2015.V17.N1.7
- 7. Tenorio A, Echevarría JE, Casas I, Echevarría JM, Tabarés E. Detection and typing of human herpesviruses by multiplex polimerase chain reaction. J Virol Methods. 1993; 44:261-9. DOI: 10.1016/0166-0934(93)90061-u
- 9. Putri ND, WiyatnoA, Dhenni R, Sriyani IY, Dewantari AK, Handryastuti S, *et al.* Birth prevalence and characteristics of congenital cytomegalovirus infection in an urban birth cohort, Jakarta, Indonesia. Inter J Infect Dis. 2019;86:31-9. DOI: 10.1016/j.ijid.2019.06.009
- 10. Lee CY, Lin KY, Chen TH, Sung CH, Yu Ping Fang YP, Sung PL, et al. Prevalence of cytomegalovirus DNAemia and genotypic distribution among



childbearing mothers and neonates in Taiwan. Inter J Infect Dis. 2020;91:240-5. DOI: <u>10.1016/j.ijid.2019.11.025</u>

- 11. Chuang A, Ramos H, Zelada, López MT, Villavicencio L, Montecinos L, et al. Cribado de infección por citomegalovirus congénito en recién nacidos de alto riesgo. Rev Chilena Infectol. 2021;38(1):45-53. DOI: 10.4067/S0716-<u>10182021000100045</u>
- 12. Tran C, Bennett MV, Gould JB, Lee HC, Lanzieri TM. Cytomegalovirus Infection among Infants in Neonatal Intensive Care Units, California, 2005–2016. Am J Perinatol. 2020;37(2):146-50. DOI: 10.1055/s-0039-1683958
- 13. Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, 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;17:e177-88. DOI: <u>10.1016/S1473-3099(17)30143-3</u>
- 14. Lin C, Tomio J, Tanaka H, Sonoda M, Sano K, Kobayashi Y. Diagnosis and medical care for congenital cytomegalovirus infection: an observational study using claims data in Japan, 2010-2017. Medicine.2020;99(10):e19419. DOI: 10.1097/MD.000000000019419.
- 15. Kobas M Bickle GM, Truttmann AC, Giannoni E, Meylan P, Asner SA. Clinical characteristics, audiological and neurodevelopmental outcomes of newborns with congenital cytomegalovirus infection. Swiss Med Wkly. 2019;149:W20075. DOI: 10.4414/smw.2019.20075
- 16. Nijman J, Mandemaker FS, Verboon-Maciolek MA, Aitken SC, van Loon AM, et al. Genotype Distribution, Viral Load and Clinical Characteristics of Infants with Postnatal or Congenital Cytomegalovirus Infection. PLoS ONE. 2014;9(9):e108018. DOI: <u>10.1371/journal.pone.0108018</u>
- 17. Álvarez Domínguez E, Figueras Aloy J, Botet Mussons F, Marcos Maeso MA, Pérez Fernández JM. Screening for cytomegalovirus infection in very low birth weight infants. An Pediatr (Barc). 2013;79(1):3-9. DOI: 10.1016/j.anpedi.2012.09.018
- 18. Turner KM, Lee HC, Boppana SB, Carlo WA, Randolph DA. Incidence and impact of CMV infection in very low birth weight infants. Pediatrics. 2014;133(1):e609-15. DOI: 10.1542/peds.2013-2217.



#### Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

#### Contribuciones de los autores

Conceptualización: Tania Roig Álvarez, Vivian Kourí Cardellá, Consuelo Correa

Sierra, Aimée Festary Casanova.

Curación de datos: Tania Roig Álvarez.

Análisis formal: Tania Roig Álvarez.

Investigación: Tania Roig Álvarez, Vivian Kourí Cardellá, Consuelo Correa Sierra,

Yoanna Baños Morales.

Metodología: Tania Roig Álvarez.

Administración del proyecto: Tania Roig Álvarez.

Recursos: Tania Roig Álvarez, Vivian Kourí Cardellá, Consuelo Correa Sierra, Yoanna

Baños Morales, Yamilet Barrios Rentería, Teresita Arencibia Borroto, Mairely L.

Partidor Dorante, Blanca Elena Herrera Cuevas.

Supervisión: Tania Roig Álvarez.

Validación: Vivian Kourí Cardellá, Consuelo Correa Sierra.

Visualización: Tania Roig Álvarez.

Redacción – borrador original: Tania Roig Álvarez.

Redacción – revisión y edición: Tania Roig Álvarez, Vivian Kourí Cardellá, Consuelo

Correa Sierra, Yamilet Barrios Rentería, Teresita Arencibia Borroto, Mairely L.

Partidor Dorante, Aimée Festary Casanova.