

## ARTÍCULOS ORIGINALES

### REVISTA ARGENTINA DE SALUD PÚBLICA

FECHA DE RECEPCIÓN: 2 de junio de 2020

FECHA DE ACEPTACIÓN: 12 de noviembre  
de 2020

FECHA DE PUBLICACIÓN: 5 de marzo de 2021

FUENTE DE FINANCIAMIENTO: Beca Salud Investiga "Dr. Abraam Sonis", categoría individual, otorgada por el Ministerio de Salud de la Nación a través de la Dirección de Investigación para la Salud.

\*AUTOR DE CORRESPONDENCIA:  
marianabsalmeron@gmail.com

Registro Nacional de Investigaciones en  
Salud N°: IS002538

## ESTIMACIÓN DE PREVALENCIA DE INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS Y SEROPREVALENCIA MATERNA EN TUCUMÁN

### *Estimation of the prevalence of congenital cytomegalovirus infection and maternal seroprevalence in Tucumán*

\* Mariana B. Salmerón<sup>1</sup>. Bioquímica Microbióloga.

Guillermo G. Barrenechea<sup>2</sup>. Master of Science en Epidemiología, Magister en Salud Pública.

<sup>1</sup> Departamento Bioquímico, Laboratorio de Salud Pública, San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina.

<sup>2</sup> Dirección de Investigación en Salud, San Miguel de Tucumán, Tucumán, Argentina.

**RESUMEN.** INTRODUCCIÓN: Citomegalovirus (CMV) es agente causal de infección congénita en todo el mundo con gran impacto socioeconómico, dado que produce pérdida de audición en la niñez y retraso del neurodesarrollo. No existen aún tratamientos con eficacia comprobada para todos los grupos de pacientes, ni se ha licenciado una vacuna segura y eficaz; tampoco se ha logrado consenso respecto al screening universal. Los objetivos de este trabajo fueron estimar la prevalencia de infección congénita por CMV y seroprevalencia materna en Tucumán y comparar si existen diferencias en las variables estudiadas según un índice de carencias y tipo de institución (pública o privada). MÉTODOS: Se realizó un estudio observacional de corte transversal. Se reclutaron 201 binomios recién nacido (RN)/madre de 8 maternidades del subsector público y privado. Se obtuvieron muestras de suero de la madre y orina del RN y se completó una Ficha de Recolección de Datos. Se utilizó PCR en tiempo real para la detección de genoma viral en muestras de orina de los RN y se realizó detección de IgG anti-CMV en el suero de las madres. RESULTADOS: Se obtuvo una prevalencia estimada de infección congénita por CMV de 0,5% y una seroprevalencia materna de 96,9%. Se encontraron diferencias según índice de carencias y tipo de institución. DISCUSIÓN: La frecuencia de infección congénita fue baja, comparada con la seroprevalencia materna. Algunas de las variables estudiadas evidencian mayor vulnerabilidad en el sector público.

**PALABRAS CLAVE:** Infecciones por Citomegalovirus; Congénito; Epidemiología; Orina; Estudios Seroepidemiológicos

**ABSTRACT.** INTRODUCTION: Cytomegalovirus (CMV) is a causative agent of congenital infection worldwide with great socio-economic impact, since it produces hearing loss in childhood and neurodevelopmental delay. There are still no proven effective treatments for all patient groups, nor has a safe and effective vaccine been licensed; nor has a consensus been reached regarding universal screening. The objectives of this work were to estimate the prevalence of congenital CMV infection and maternal seroprevalence in Tucumán, and to compare if there are differences in the studied variables according to a deficiency index and type of institution (public or private). METHODS: An observational cross-sectional study was conducted, in which 201 newborn/mother dyads of 8 maternity units were recruited from public and private subsectors. Serum samples were obtained from the mother and urine from the newborn, and a Data Collection Form was completed. Real-time PCR was used for the detection of viral genome in urine samples of the newborns and detection of anti-CMV IgG in the serum of the mothers. RESULTS: An estimated prevalence of congenital CMV infection of 0.5% and a maternal seroprevalence of 96.9% was obtained. Differences were found according to the deficiency index and type of institution. DISCUSSION: The frequency of congenital infection was low when compared with maternal seroprevalence. Some of the variables studied show greater vulnerability in the public sector.

**KEY WORDS:** Cytomegalovirus Infections; Congenital; Epidemiology; Urine; Seroepidemiological Studies

ARTÍCULOS ORIGINALES - Salmerón MB. Estimación de prevalencia de infección congénita por citomegalovirus y seroprevalencia materna en Tucumán. *Rev Argent Salud Pública.* 2021;13:e33.

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha demostrado el rol de CMV como patógeno productor de importante morbimortalidad en pacientes inmunocomprometidos. Sin embargo, es poco considerado el hecho de que también causa infecciones congénitas con gran impacto socioeconómico por la pérdida de audición en la niñez y el retraso del neurodesarrollo<sup>1</sup>. Cabe destacar que, aun teniendo inmunidad, la reactivación del virus latente o la reinfección de embarazadas por una cepa viral antigénicamente diferente —lo que se denomina infección no primaria— también pueden producir infección fetal<sup>2</sup>.

Según lo reportado, la seroprevalencia de CMV en adultos y la incidencia de infección congénita por CMV (cCMV) son mayores en los países de escasos recursos que en los desarrollados. Los datos de países con altas seroprevalencias (>70%) sugieren no solo que la tasa de cCMV es mayor, sino que además es causa importante de pérdida de la audición<sup>3,4</sup>. Faltan estudios poblacionales que estimen carga de enfermedad, discapacidad y mortalidad en zonas con bajos recursos<sup>2</sup>. El seguimiento de niños con esta condición ha demostrado un impacto considerable en su desarrollo, desempeño escolar y calidad de vida de la familia<sup>5</sup>.

Teniendo en cuenta que un alto porcentaje de casos de cCMV no son diagnosticados, muchos autores sugieren un programa de *screening* neonatal que permita detectar de forma temprana la infección para disminuir el impacto a largo plazo<sup>6</sup>.

En Argentina se han realizado algunos estudios serológicos y moleculares, pero en general es escasa la información epidemiológica<sup>7,8</sup>.

Aunque la mayoría de las infecciones por CMV son asintomáticas o causan enfermedad leve, el virus puede producir una afección grave en recién nacidos (RN) y pacientes inmunocomprometidos. El espectro de la enfermedad es diverso y depende mayoritariamente del hospedador<sup>9</sup>.

En neonatos, la infección adquirida durante el período fetal presenta elevada morbimortalidad en aproximadamente 10% de los casos; en el resto, pasa inadvertida, pero alrededor del 90% de la población sintomática y hasta un 15% de los asintomáticos desarrollan secuelas progresivas durante la infancia<sup>10</sup>.

Si bien el CMV es ubicuo, su distribución presenta diferencias significativas dentro de las distintas regiones y entre ellas. En países industrializados, hasta un 50% de mujeres en edad fértil son seronegativas. En esta población, la seroconversión está relacionada con el contacto frecuente y prolongado con niños pequeños. En cambio, en zonas de escasos recursos, el CMV es adquirido a muy temprana edad por lactancia materna y condiciones de hacinamiento. La incidencia de infección *in utero* depende de la población estudiada. Diferentes escenarios de infección determinarían distintos grados de viremia materna, lo que a su vez influye en el riesgo de infección placentaria o fetal<sup>2</sup>.

En países con seroprevalencias relativamente bajas, las tasas de cCMV van de 0,6 a 0,7% de los nacidos vivos<sup>11</sup>.

Sin embargo, aun dentro de una región geográfica, las tasas variables de seroprevalencia en distintos grupos étnicos, raciales o socioeconómicos dan como resultado diferentes patrones epidemiológicos de infección congénita<sup>12</sup>. En países en desarrollo se han reportado altas tasas de infección congénita, que van de 1 a 5%<sup>2,3</sup>.

Los objetivos de este trabajo fueron estimar la prevalencia de infección congénita por CMV y la seroprevalencia materna, y comparar si existen diferencias en las variables estudiadas según nivel socioeconómico, determinado por un índice de carencias y tipo de institución pública o privada.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional de corte transversal. El período de recolección de muestras y relevamiento de información duró 10 meses (desde julio de 2018 hasta abril de 2019). Participaron 8 unidades de Neonatología de la provincia de Tucumán: 4 pertenecientes a hospitales públicos y 4 a instituciones privadas.

Los neonatólogos reclutaron el primer nacido vivo y su madre, es decir, un binomio madre-hijo (BMH) de un día fijo de cada semana por un período de 25 semanas. La inclusión de los BMH fue independiente de la condición materna, tipo de parto (natural o cesárea), edad gestacional, características clínicas del nacimiento y presencia o no de signos/síntomas específicos. El neonatólogo realizó el cuestionario a la madre o familiar presente para completar la Ficha de Recolección de Datos diseñada para este estudio, donde se registró información clínica, epidemiológica y socioeconómica (ver Anexo 1 en: [http://rasp.msal.gov.ar/rasp/articulos/vol13/AO\\_Salmeron\\_Anexo1.pdf](http://rasp.msal.gov.ar/rasp/articulos/vol13/AO_Salmeron_Anexo1.pdf)).

De cada BMH se obtuvieron muestras de suero de la madre y orina del RN, dentro de las 48 horas del nacimiento y antes del alta del BMH. Todas las muestras fueron enviadas en condiciones adecuadas al Laboratorio de Salud Pública de Tucumán para su procesamiento. Ante la falta de información epidemiológica en Argentina, el tamaño de la muestra se estimó sobre la base de datos de seroprevalencia materna y prevalencia de cCMV de Chile y Brasil. Se tomaron como referencia estudios que cumplieran criterios de inclusión para una revisión sistemática en cuanto a la realización con muestras no sesgadas y métodos diagnósticos adecuados. En ellos se reportaron seroprevalencias maternas en un rango de 90-98%. En cuanto a cCMV, el rango fue de 1,0-3,2%<sup>13</sup>.

El cálculo del tamaño de muestra para estimar infección congénita por CMV se basó en el reporte de Indicadores Básicos (2016) del Ministerio de Salud de la Nación, disponible al momento de presentación de este proyecto, el cual indica que se produjeron 30 393 nacimientos en 2014 en la provincia de Tucumán. Considerando un nivel de confianza del 95%, una precisión del 2% y una prevalencia estimada de infección congénita por CMV del 2%, el N resultante a testear fue de 187 RN.

Para estimar la seroprevalencia materna, se consideró el Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010,

que presenta una población de mujeres en Tucumán de 740 801 y de mujeres mayores de 14 años de 551 430 (Instituto Nacional de Estadística y Censos, INDEC). Considerando un nivel de confianza del 99%, una precisión del 5% y una seroprevalencia materna estimada de 95%, la muestra recomendada para estimar seroprevalencia materna fue de 126 mujeres.

La población blanco fueron mujeres embarazadas que habían concurrido a las instituciones seleccionadas para dar a luz durante el período de reclutamiento. Las participantes se seleccionaron de forma aleatoria, como se detalló previamente, y se incluyeron los binomios de aquellas mujeres que aceptaron participar de manera voluntaria en el estudio.

Según el reporte nacional de indicadores básicos de 2018, Tucumán presentaba en 2016 una población total estimada de 1 613 476 habitantes (ambos sexos), con 28 306 nacidos vivos<sup>14</sup>.

De acuerdo con los registros de 2012 del Departamento de Estadísticas de Salud de la Provincia, el 54,4% del total de nacimientos se produjo en instituciones privadas y el 45,6%, en públicas.

Los criterios para la inclusión de los BMH fueron: consentimiento informado de la madre; obtención de muestra de orina del RN y suero de la madre (set completo); y residencia de la madre en Tucumán.

Ante el no cumplimiento de cualquier criterio de inclusión o la imposibilidad de obtener las muestras correspondientes, el binomio quedaba excluido automáticamente del estudio.

En los casos de nacimiento múltiple, se reclutaron todos los RN vivos y su respectiva madre. A fines del registro, se asignó a cada RN un número diferente y se completó una Ficha de Recolección de Datos independiente.

Se estudiaron las siguientes variables:

Variables de resultado:

- Infección congénita del RN por CMV: condición del RN respecto a la infección por CMV adquirida durante la gestación. Se consideró evidencia de cCMV la detección de genoma viral en muestra de orina del RN.
- Estado seroinmune de la madre respecto a CMV: determinado por la presencia o ausencia de anticuerpos IgG

anti-CMV en suero.

- Clínico-epidemiológicas: peso, edad gestacional, perímetro cefálico, presencia de signos/síntomas al nacer, realización o no y resultados de otros diagnósticos (VIH madre/RN, sífilis, toxoplasmosis).

Variables demográficas:

- Socioeconómicas: edad, nivel de instrucción y condición de ocupación materna/paterna, sistema de atención de salud, número de niños de hasta 5 años que convivían con la madre, sus edades y asistencia o no a salas maternas.

En lo que respecta al diagnóstico de laboratorio, la detección de genoma de CMV en orina se realizó por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) en tiempo real, con cebadores y sonda dirigidos a una región del gen de proteína de membrana US17. La extracción de ácidos nucleicos se efectuó dentro de las 72 horas de obtenida la muestra, con el kit de extracción QIAamp Viral RNA Mini Kit, de QIAGEN, de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Se trabajó con volumen de extracción de 200 µl de orina y elución en 50 µl.

La utilidad de la técnica de PCR en tiempo real en orina del RN como herramienta para el diagnóstico de cCMV ha sido estudiada y validada con el método *gold standard* de cultivo viral<sup>15</sup>. Presenta una sensibilidad de 100% y una especificidad del 99%<sup>16</sup>. Por lo tanto, una muestra de orina negativa es criterio suficiente para descartar infección. Debido a que las técnicas de PCR son cada vez más sensibles, se recomienda el testeado antes de los 14 días de nacido, porque un resultado positivo en orina recolectada luego de ese periodo podría deberse a infección intraparto o posnatal<sup>17</sup>.

La detección de anticuerpos en suero materno se realizó con la técnica inmunoenzimática automatizada VIDAS de Biomerieux.

Para evaluar el nivel socioeconómico, se recodificaron 11 variables del cuestionario con el objeto de confeccionar un índice que reflejara el nivel de carencias de la madre (ver Tabla 1). Dado que la recodificación estaba dirigida a registrar la carencia y que el índice se construyó simplemente como la suma de las 11 variables consideradas, el

TABLA 1. Variables socioeconómicas recodificadas para definir 11 carencias

Variable	Codificación
1 Nivel de instrucción de la madre	1: si la instrucción de la madre es menos que secundaria completa; 0: en otro caso.
2 Nivel de instrucción del padre	1: si la instrucción del padre es menos que secundaria completa; 0: en otro caso.
3 ¿La madre trabaja en blanco o en negro?	1: si la madre trabaja en negro; 0: en otro caso.
4 ¿La madre cobra un programa social?	1: si la madre cobra un programa social; 0: en otro caso.
5 ¿La madre cobra una jubilación o pensión?	1: si la madre cobra una jubilación o pensión; 0: en otro caso.
6 ¿La madre está buscando trabajo?	1: si la madre está buscando trabajo; 0: en otro caso.
7 ¿El padre trabaja en blanco o en negro?	1: si el padre trabaja en negro; 0: en otro caso.
8 ¿El padre cobra un programa social?	1: si el padre cobra un programa social; 0: en otro caso.
9 ¿El padre cobra una jubilación o pensión?	1: si el padre cobra una jubilación o pensión; 0: en otro caso.
10 ¿El padre está buscando trabajo?	1: si el padre está buscando trabajo; 0: en otro caso.
11 Sistema de atención de la salud	1: si no tiene ni obra social ni prepaga; 0: en otro caso.

índice contó entre 0 y 11 las carencias registradas.

Se definieron dos categorías: a) hasta dos carencias; b) tres o más carencias. El punto de corte fueron dos carencias porque la variable no tiene una distribución normal y ese número es la mediana de la distribución de todos los casos según el número de carencias declaradas.

Luego se evaluaron los casos en función de dos criterios de clasificación: a) dependencia de tipo de maternidad (privada o pública); 2) cantidad de carencias.

En cuanto al análisis estadístico, para evaluar si las medias o porcentajes de las variables estudiadas diferían entre pacientes de establecimientos públicos o privados y entre pacientes con menos o más carencias, se realizaron los test t de diferencia de medias y los test z de diferencia de proporciones. En los casos de variables con frecuencia muy baja en alguna categoría, se empleó el test exacto de Fisher. Para el análisis de los datos se utilizó el software R (R Core Team, 2018).

Al comparar medias o porcentajes, se consideró diferencia significativa un valor  $p < 0,05$ .

El presente estudio fue evaluado y aprobado para su realización por el Comité de Ética Central de la Provincia de Tucumán y por los comités de cada institución participante. Cada madre enrolada o su representante legal firmó el Formulario de Consentimiento Informado antes de su inclusión en el estudio. Se cumplió con la Ley 25326 de Protección de los Datos Personales.

## RESULTADOS

De un total de 204 BMH evaluados, se reclutaron 201, con 2 nacimientos gemelares (201 RN/199 madres) y una distribución de 101 (50,25%) en el sector privado y 100 (49,75%) en el público. Quedaron excluidos tres binomios: uno porque la madre era menor de edad y faltaba la firma

del apoderado legal en el consentimiento informado; otro porque la madre tenía el domicilio fuera de la provincia de Tucumán; y el tercero por falta de información general en la Ficha de Recolección de Datos.

De los 201 RN estudiados, en apenas uno del sector público se detectó genoma de CMV en orina, con una prevalencia de cCMV de 0,50% (IC95%: 0,07-3,50).

De las 199 madres participantes, se obtuvieron resultados de anticuerpos IgG anti-CMV en 197, dado que un test resultó dudoso y una muestra no se pudo analizar. Se alcanzó una seroprevalencia general de 96,95% (IC95%: 93,34-98,64), con 98,97% en el sector público y 95% en el privado. Al comparar ambos sectores, no se observó diferencia significativa de seroprevalencia materna.

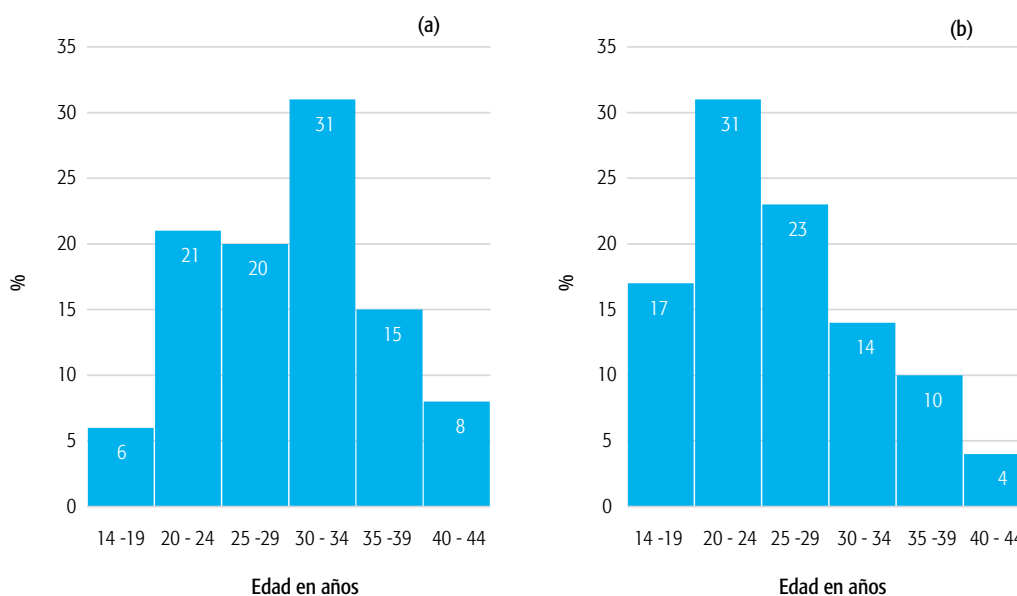
En el Anexo 2 ([http://rasp.msal.gov.ar/rasp/articulos/vol13/AO\\_Salmeron\\_Anexo2.pdf](http://rasp.msal.gov.ar/rasp/articulos/vol13/AO_Salmeron_Anexo2.pdf)) puede observarse la distribución de frecuencias de las 197 madres clasificadas de acuerdo con la dependencia de la maternidad donde se asistió el parto (privada, pública) y al diagnóstico de IgG anti-CMV versus su edad.

Para mostrar la distribución de las edades maternas entre la población enrolada en el ámbito público y el privado se hizo una división en intervalos de 5 años de amplitud y fácil lectura. El primer intervalo fue de 6 años simplemente para poder incluir a una única madre de 14 años de edad del ámbito público (ver Gráfico 1).

La mediana de edad de todas las madres estudiadas fue 27 años (RI: 22-33). Se seleccionó este valor como punto de corte para evaluar si había diferencia en la seroprevalencia entre los dos grupos. Se obtuvo una seroprevalencia de 97,89% en el grupo de hasta 26 años y de 96,08% en el de 27 o más. No se evidenció una diferencia estadísticamente significativa.

En cuanto al nivel socioeconómico, la máxima cantidad

GRÁFICO 1. Distribución de frecuencias de edades maternas según subsector.



(a) Subsector privado, N=101 madres. (b) Subsector público, N=98 madres.

de carencias registradas en los casos estudiados fue de 7. Aproximadamente una cuarta parte de los casos analizados no presentó carencia alguna, y otra cuarta parte registró por lo menos 4 de las 11 carencias consideradas. (ver Tabla 2). Se observa que 2 carencias o menos acumularon la mitad o más de los casos con menos carencias (114) y que simultáneamente 2 carencias o más acumularon la

mitad o más de los casos con más carencias (118).

La carencia promedio por caso fue de 2,17 (Sd: 1,76). De forma general, se puede decir que las maternidades del subsector público presentaron un promedio mayor de carencias (media: 3,07, Sd: 1,64) que las del subsector privado (media: 1,30, Sd: 1,40).

En las Tablas 3 y 4 se muestra la comparación de variables según tipo de institución y cantidad de carencias.

**TABLA 2.** Distribución de frecuencia de las madres según índice de carencias (de 0 a 7).

Índice de carencias	Casos	%
0	47	23,6
1	34	17,1
2	33	16,6
3	37	18,6
4	28	14,1
5	13	6,5
6	5	2,5
7	2	1,0
Suma	199*	100

\* Para calcular este índice, se descontaron dos madres de gemelos.

## DISCUSIÓN

El presente trabajo resulta ser la primera evidencia concreta sobre infección congénita y prevalencia de CMV en Tucumán.

El valor obtenido de cCMV (0,5%) puede considerarse bajo, teniendo en cuenta la alta seroprevalencia materna encontrada en esta población (96,95%).

Las prevalencias de cCMV de entre 0,3 y 0,6% se asocian en general con tasas de seroprevalencia materna relativamente bajas (50-70%)<sup>2</sup>.

La incidencia de infección *in utero* es altamente dependiente del tipo de población y se correlaciona, en general, con la seroprevalencia materna. Así, mayores tasas de

**TABLA 3.** Comparación de variables según tipo de institución (privada/pública).

Variable	Institución				valor p <sup>†</sup>
	Privada		Pública		
	n	Estimador*	n	Estimador	
Edad de la madre (años)	101	29,38	98	25,85	0,0004
Peso al nacer (gramos)	101	3,17	100	2,98	0,0529
Edad gestacional (semanas)	101	37,75	100	37,46	0,3085
Perímetro cefálico (cm)	100	35,11	82	33,72	0,0001
Edad del padre (años)	97	32,16	97	28,87	0,0088
Cantidad de carencias	101	1,3	98	3,07	<0,0001
Sexo femenino del recién nacido	101	46%	100	48%	0,7271
VIH madre, realizado	100	98%	93	89%	0,0119
VIH recién nacido, realizado	99	2%	93	3%	0,6024
Sífilis (+)	38	3%	53	0%	0,2350
Toxoplasmosis (+)	38	5%	50	34%	0,0012
Pareja consanguínea	98	0%	93	2%	0,1445
Al menos un niño menor de 5 años asiste a jardín maternal/de infantes	101	31%	97	18%	0,0307
Nacimiento prematuro	100	15%	96	35%	0,0007
Recién nacido con bajo peso al nacer	100	7%	93	8%	0,8880
Presenta hepatomegalia	100	1%	93	1%	0,9589
Presenta esplenomegalia	100	1%	93	0%	0,3149
Presenta petequias	100	1%	93	0%	0,3149
Presenta ictericia	100	6%	93	14%	0,0641
Presenta microcefalia	100	0%	93	1%	0,3147
Presenta hidrocefalia	100	1%	93	0%	0,3149
Presenta convulsiones	100	1%	93	3%	0,2857
Problemas de audición	100	1%	85	1%	0,9085
CMV‡ orina recién nacido, detectable	101	0%	100	1%	0,3149
IgG anti-CMV madre, positivo	100	95%	97	99%	0,1051

\* Estimador o medida de tendencia central: en el caso de variables cuantitativas, se utilizó la media; en el caso de variables cualitativas, se calculó el porcentaje; † Las variables con un valor  $p < 0,05$  son las que presentan diferencia significativa al comparar medias o porcentajes entre las categorías definidas; ‡ Citomegalovirus.



TABLA 4. Comparación de variables según las categorías de hasta 2, 3 o más carencias.

Variable	Carencias				valor p†
	Hasta 2		3 o más		
	n	Estimador*	n	Estimador	
Edad de la madre (años)	114	29,64	85	24,95	<0,0001
Peso al nacer (gramos)	115	3088,52	86	3058,60	0,7618
Edad gestacional (semanas)	115	37,54	86	37,70	0,5997
Perímetro cefálico (cm)	106	34,78	76	34,07	0,0641
Edad del padre (años)	108	32,62	84	27,86	0,0002
Cantidad de carencias	114	0,88	85	3,91	<0,0001
Sexo femenino del recién nacido	115	46%	86	48%	0,8234
VIH madre, realizado	111	96%	82	90%	0,0802
VIH recién nacido, realizado	110	4%	82	1%	0,2626
Sífilis (+)	46	0%	45	2%	0,3093
Toxoplasmosis (+)	45	18%	43	26%	0,3738
Pareja consanguínea	112	0%	79	3%	0,0905
Al menos un niño menor de 5 años asiste a jardín maternal/de infantes	113	29%	85	18%	0,0653
Nacimiento prematuro	115	22%	81	30%	0,2152
Recién nacido con bajo peso al nacer	113	7%	80	8%	0,9121
Presenta hepatomegalia	114	1%	79	1%	0,7997
Presenta esplenomegalia	114	1%	79	0%	0,3152
Presenta petequias	114	1%	79	0%	0,3152
Presenta ictericia	114	11%	79	9%	0,6985
Presenta microcefalia	114	1%	79	0%	0,3152
Presenta hidrocefalia	114	1%	79	0%	0,3152
Presenta convulsiones	114	1%	79	4%	0,2083
Problemas de audición	110	1%	75	1%	0,7914
CMV† orina recién nacido, detectable	115	0%	86	1%	0,3145
IgG anti-CMV madre, positivo	113	95%	84	100%	0,0320

\* Estimador o medida de tendencia central: en el caso de variables cuantitativas, se utilizó la media; en el caso de variables cualitativas, se calculó el porcentaje; † Las variables con un valor  $p < 0,05$  son las que presentan diferencia significativa al comparar medias o porcentajes entre las categorías definidas; ‡ Citomegalovirus.

seroprevalencia en una población implican mayor riesgo de infección materna, tanto primaria como no primaria. Sin embargo, aun dentro de una misma región geográfica, las diferencias raciales, étnicas y principalmente socioeconómicas pueden generar patrones epidemiológicos variables de infección congénita y, además, los niveles de seroprevalencia de una población pueden también reflejar variaciones en los hospederos y factores ambientales no bien establecidos aún, que a su vez influyen el riesgo materno de infección y transmisión vertical<sup>2</sup>.

La distribución geográfica de prevalencia en el nacimiento a nivel mundial sigue un patrón poco claro. En una revisión sistemática en EE.UU., se observó que los estudios conducidos en grupos con menor nivel socioeconómico reportaban mayores tasas de prevalencia de infección congénita que aquellos efectuados en poblaciones con condiciones socioeconómicas más diversas<sup>11</sup>. Esto coincide con lo observado en la población de este estudio.

Por otro lado, se ha reportado una característica particular de la cCMV, que aún no ha sido explicada: su prevalencia aumenta al aumentar la seroprevalencia materna y no alcanza un nivel en el cual disminuya<sup>18</sup>. Esto contrasta, por

ejemplo, con lo que ocurre con el síndrome de rubeola congénito (SRC); en dicho caso, cuando la tasa de seroinmunidad materna alcanza un 80-85%, la incidencia del SRC cae drásticamente<sup>19</sup>. De igual modo, en el noreste de Brasil se observó que la prevalencia del síndrome congénito por virus Zika disminuía precipitadamente cuando la seroprevalencia superaba el 60% en esa población<sup>20</sup>.

En la población evaluada en este estudio se obtuvo un valor alto de seroprevalencia de CMV (96,95%), semejante a niveles reportados por países como Brasil, Chile, Turquía, Sudáfrica e India<sup>2</sup>.

La seroprevalencia de CMV se caracteriza por un aumento dependiente de la edad de las personas y se correlaciona principalmente con el nivel socioeconómico y la raza<sup>21</sup>.

En la población evaluada en este estudio, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la seroprevalencia materna de CMV entre la categoría de hasta dos carencias y la de tres o más, lo que reflejaría la correlación de este parámetro con el nivel socioeconómico. Sin embargo, en ambos grupos los valores son altos y, al comparar los sectores público y privado, no se encontró una diferencia significativa.

No se hallaron diferencias en la seroprevalencia según los dos grupos de edades definidos, lo que indicaría que en ambos subsectores la infección primaria se produce a temprana edad o, en su defecto, en el inicio de la vida sexual de las personas.

En un estudio realizado en una población de Brasil se obtuvo una seroprevalencia casi universal de CMV de 97%, que fue similar en mujeres embarazadas de 4 grupos etarios determinados dentro del rango de 12 a 46 años, lo que sugiere que la mayoría de las infecciones primarias en esa población ocurren a temprana edad<sup>22</sup>.

Las diferencias encontradas entre el sector público y privado, en variables como perímetro cefálico al nacer, realización o no del test de VIH en la madre, resultado de toxoplasmosis positivo, nacimiento prematuro y evaluación socioeconómica a través del promedio de carencias, pueden considerarse indicadores generales de mayor vulnerabilidad del sector público.

Con respecto al nacimiento prematuro, se ha estudiado su relación con cCMV; aunque no se ha demostrado que la tasa sea significativamente mayor que en los nacidos a término, el *screening* de CMV en prematuros es aconsejable debido a las posibles consecuencias neurológicas<sup>23</sup>. En este estudio se encontró una mayor proporción de nacimientos prematuros en el sector público.

Otro factor de riesgo establecido para cCMV es la presencia de niños preescolares en el hogar<sup>24</sup>.

Según este estudio, en el sector privado hay mayor proporción de la variable "presencia en el hogar de al menos un niño menor de 5 años que asiste a sala maternal/jardín de infantes". Se trata de un factor de riesgo que influye, sobre todo, en poblaciones con bajas tasas de seroprevalencia materna, donde se ha reportado que la asistencia a guarderías de los hermanos mayores tiene impacto en la incidencia de cCMV. Por esto la denominan "enfermedad del hermano mayor", dado que la madre puede contagiarse de otro hijo asintomático que se ha infectado en la guardería. Los niños de entre 1 y 2 años de edad presentan las mayores tasas de excreción viral, lo que representa un riesgo de transmisión clave para mujeres embarazadas<sup>25</sup>. Este patrón difiere del observado en poblaciones con menor nivel socioeconómico, donde las tasas de seroprevalencia son mayores y el CMV es adquirido a temprana edad<sup>2</sup>, con menor riesgo de primoinfección durante el embarazo.

En la población del sector privado de este estudio, la presencia de un niño menor de 5 años que asiste a sala maternal/jardín de infantes no representaría un factor de riesgo para la infección primaria por CMV durante el embarazo, dado que este grupo muestra, al igual que el sector público, una alta tasa de seroprevalencia.

En cuanto a la edad de las madres, se encontró una diferencia significativa en los promedios según la pertenencia al sector público o privado, con madres más jóvenes en el ámbito público.

En las madres con inmunidad previa (seropositivas),

los factores de riesgo para la infección congénita del feto están menos definidos, aunque en un estudio reciente de mujeres polacas embarazadas, aproximadamente el 22% de las madres seropositivas que habían transmitido la infección al neonato estaban infectadas con múltiples cepas de CMV<sup>26</sup>. Estudios adicionales han demostrado que varios genes de CMV presentan regiones altamente variables, pero falta determinar aún el rol de la infección por diversos genotipos en la transmisión y respuesta inmune<sup>27</sup>.

La población estudiada presenta un valor muy elevado de seroprevalencia general (96,95%), que no se correlaciona con el valor de infección congénita de CMV hallado de 0,5%, de acuerdo con la bibliografía publicada. Podría considerarse que la alta seroprevalencia materna estaría actuando más como un factor de protección que de riesgo para la transmisión de CMV *in utero*, como sucede con otras patologías como el SRC y el síndrome congénito por virus Zika.

Observaciones realizadas en varios estudios ilustran la complejidad que existe en las interacciones CMV/hospedador, así como la relación entre inmunidad adaptativa materna y el virus en las infecciones congénitas. Es necesario efectuar estudios adicionales para evaluar más casos de RN con cCMV y poder establecer el patrón de infección vertical en esta población.

En cuanto al RN con cCMV de este estudio, se constató un déficit de audición. El bebé no presentó al momento de nacimiento ninguno de los signos/síntomas indicativos de cCMV clínicamente detectables, representando un ejemplo de la población que sería beneficiada con el *screening* neonatal universal. La pérdida de audición neurosensorial es una enfermedad progresiva, responsable de secuelas a largo plazo. La infección congénita por CMV asintomática es probablemente una de las principales responsables. El continuo deterioro de la audición y su presentación tardía, hasta 6 años después, enfatizan la necesidad de llevar a cabo un monitoreo continuo en estos niños. Por lo tanto, resulta esencial identificarlos en el período neonatal, cuando la infección congénita puede ser documentada<sup>28,29</sup>.

Desde hace años se ha señalado que un *screening* neonatal de CMV podría beneficiar a miles de niños. La detección temprana constituye una prioridad, dado que las intervenciones oportunas proporcionan una ventaja sustancial. Sin embargo, esto no ha sido implementado globalmente, según lo reportado por Emery<sup>27</sup>, debido a que se requiere una mejora en las metodologías disponibles, principalmente en lo que respecta a protocolos más simples y menos costosos.

En cuanto al tratamiento indicado, no hay aún trabajos que hayan evaluado a esta población específica, pero un estudio observacional de cohorte no randomizado evalúa los efectos del valganciclovir en casos aislados de pérdida de audición neurosensorial (clinicaltrials.gov NCT02005822)<sup>17</sup>.

Por último, y en vista de que varias vacunas en desarrollo para prevenir la infección primaria por CMV están siendo

evaluadas, debe tenerse en cuenta que quizás no representen una solución para evitar infección congénita en poblaciones como esta, con altas tasas de seroprevalencia, donde la infección primaria se produce a temprana edad. Se necesitan estudios adicionales para evaluar factores de riesgo de infección primaria y no primaria en mujeres de edad fértil y embarazadas. Esta información es crucial antes de implementar estrategias específicas de prevención de infección y/o enfermedad congénita por CMV, como la inmunización con vacunas actualmente en desarrollo<sup>22</sup>.

Se considera que las maternidades públicas representaban al subsector dado que, de acuerdo con los datos estadísticos de 2012, 3 de los 4 centros participantes reunían el 95,8% de los nacimientos del ámbito público de la provincia. A esto se suma que en este estudio también participó un nuevo hospital, inaugurado en 2013.

En cambio, como limitación de este estudio, quizás el sector privado no haya sido correctamente representado, dado que los 4 centros participantes reunían el 59,5% de los nacimientos de ese ámbito, mientras que el resto se había producido en diversas clínicas y sanatorios dis-

tribuidos por la provincia.

Por cuestiones prácticas, algunas maternidades decidieron reclutar binomios de RN internados en las unidades de Neonatología por cualquier condición y manteniendo el criterio de aleatoriedad para la elección. Si bien esta metodología pudo haber generado cierto sesgo en la muestra al favorecer la inclusión de RN con condiciones patológicas, su variedad —atribuible a una amplia gama de causas— denota que ese sesgo no tiene mayor relevancia en cuanto a la estimación de la prevalencia de infección congénita por CMV.

## RELEVANCIA PARA POLÍTICAS E INTERVENCIONES SANITARIAS

El conocimiento de la epidemiología local de CMV es importante para evaluar el costo-beneficio de un programa de screening neonatal, que permitiría tomar acciones oportunas a partir del diagnóstico temprano en RN que cursan una infección subclínica. Se evitarían así secuelas progresivas a largo plazo y con impacto para toda la vida.

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES:** No hubo conflicto de intereses durante la realización del estudio.

**Cómo citar este artículo:** Salmerón MB, Barrenechea GG. Estimación de prevalencia de infección congénita por citomegalovirus y seroprevalencia materna en Tucumán. *Rev Argent Salud Pública*. 2021;13:e33. Publicación electrónica 5 de Mar 2021.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Demmler-Harrison GJ. Congenital cytomegalovirus: Public health action towards awareness, prevention, and treatment. *J Clin Virol*. 2009;46 Supl 4:1-5.
- Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The “Silent” global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev*. 2013;26(1):86-102.
- Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Brito RMM, Isaac MDL, de Carvalho e Oliveira PF, Boppana S, et al. Birth prevalence and natural history of congenital cytomegalovirus infection in a highly seroimmune population. *Clin Infect Dis*. 2009;49(4):522-528.
- Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Isaac MDL, Amaral FR, Carvalheiro CG, Aragon DC, et al. Congenital cytomegalovirus infection as a cause of sensorineural hearing loss in a highly immune population. *Pediatr Infect Dis J*. 2011;30(12):1043-1046.
- Korndewal MJ, Oudsluys-Murphy AM, Kroes ACM, Vossen ACTM, de Melker HE. Congenital Cytomegalovirus Infection: Child Development, Quality of Life and Impact on Daily Life. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(12):1141-1147.
- 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;153(1):84-88.
- Distéfano AL, Alonso A, Martín F, Pardon F. Human cytomegalovirus: Detection of congenital and perinatal infection in Argentina. *BMC Pediatr*. 2004;4:4-11.
- Distéfano AL, González CA, Pardón F, Sarubi MA, Velazco CC. Diagnóstico de la infección congénita por citomegalovirus en muestras de sangre seca de recién nacidos en la tarjeta de Guthrie. Una técnica promisoriosa. *Arch Argent Pediatr*. 2008;106(2):132-137.

<sup>9</sup> Martín Peinador Y. Grupo de Patología Infecciosa. Aproximación diagnóstica a la infección por CMV. Madrid: AEPap; 2014.

<sup>10</sup> Soper DE. Congenital cytomegalovirus infection: an obstetrician's point of view. *Clin Infect Dis*. 2013;57 Supl 4:S171-173.

<sup>11</sup> Kenneson A. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*. 2007;17(4):253-276.

<sup>12</sup> Cannon MJ, Scott Schmid D, Hyde TB. Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection. *Rev Med Virol*. 2010;20(4):202-213.

<sup>13</sup> Lanzieri TM, Dollard SC, Bialek SR, Grosse SD, Diseases R, Disabilities D. HHS Public Access. 2016;44-48.

<sup>14</sup> Ministerio de Salud de la Nación; Organización Panamericana de la Salud. Indicadores Básicos Argentina 2016. Serie 5 N° 60/17 [Internet]. Buenos Aires: DEIS; 2016 [citado 24 Nov 2020]. Disponible en: <http://www.deis.msal.gov.ar/wp-content/uploads/2016/12/IndicadoresBasicos2016.pdf>

<sup>15</sup> 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.

<sup>16</sup> De Vries JJC, 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* [Internet]. 2012 [citado 24 Nov 2020];53(2):167-170. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2011.11.006>

<sup>17</sup> Luck SE, Wieringa JW, Blazquez-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;36(12):1205-1213.

<sup>18</sup> Britt WJ. Maternal immunity and the natural history of congenital human cytomegalovirus infection. *Viruses*. 2018;10(8):405.



<sup>19</sup> Cutts F. Modelling the incidence of congenital rubella syndrome in developing countries. *Int J Epidemiol.* 1999;28(6):1176-1184.

<sup>20</sup> Netto EM, Moreira-soto A, Pedrosa C, Höser C. High Zika Virus Seroprevalence in Salvador, Northeastern Brazil Limits the Potential for Further Outbreaks. *mBio.* 2017;8(6):1-14.

<sup>21</sup> Cannon MJ. Congenital cytomegalovirus (CMV) epidemiology and awareness. *J Clin Virol.* 2009;46 Supl 4:6-10.

<sup>22</sup> Yamamoto AY, Castellucci RAC, Aragón DC, Mussi-Pinhata MM. Early high CMV seroprevalence in pregnant women from a population with a high rate of congenital infection. *Epidemiol Infect.* 2013;141(10):2187-2191.

<sup>23</sup> Pitlick MM, Orr K, Momany AM, McDonald EL, Murray JC, Ryckman KK, et al. HHS Public Access. 2016;8(2):137-141.

<sup>24</sup> de Vries JJC, Korver AMH, Verkerk PH, Rusman L, Claas ECJ, Gerard Loeber J, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection in the Netherlands: Birth Prevalence and Risk Factors. *J Med Virol.* 2011;83(10):1777-1782.

<sup>25</sup> Cannon MJ, Hyde TB, Scott Schmid D. Review of cytomegalovirus shedding in bodily fluids and relevance to congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol.* 2011;21(4):240-255.

<sup>26</sup> Rycel M, Wujcicka W, Zawilinska B, Paradowska E, Suski P, Gaj Z, et al. Mixed infections with distinct cytomegalovirus glycoprotein B genotypes in Polish pregnant women, fetuses, and newborns. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(3):585-591.

<sup>27</sup> Emery VC, Lazzarotto T. Cytomegalovirus in pregnancy and the neonate. *F1000Res.* 2017;6:138.

<sup>28</sup> Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, Boppana S, Britt WJ, Pass RF. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 1997;130(4):624-630.

<sup>29</sup> Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: audiologic outcome. *Clin Infect Dis.* 2013;57 Supl 4:S182-184.



Esta obra está bajo una licencia de *Creative Commons* Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional. Reconocimiento – Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No comercial – esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso.