



Original

Jorge Bustamante-Amador^{1,2}
Isabel Mellado-Sola³
María Pilar Romero-Gómez⁴
Marta Cabrera-Lafuente⁵
María de la Calle-Fernández-
Miranda^{6,7}
Talía Sainz-Costa^{1,3,7}
María José Mellado-Peña^{1,3,7}
Luis Escosa-García^{1,3,7}

En representación del Grupo de
Trabajo sobre Infección
Perinatal-Neonología-
Ginecología (GINPER)

La infección congénita por citomegalovirus, ¿es más prevalente en nuestro medio en neonatos expuestos al VIH?

¹Instituto de investigación IdiPaz, Madrid.

²Servicio de Pediatría y Enfermedades infecciosas y tropicales. Hospital Doctor José Molina Orosa, Arrecife, Las Palmas.

³Servicio de Pediatría y Enfermedades infecciosas y tropicales. Hospital Infantil Universitario La Paz, Madrid.

⁴Servicio de Microbiología y Parasitología. Hospital Infantil Universitario La Paz, Madrid.

⁵Servicio de Neonatología. Hospital Infantil Universitario La Paz, Madrid.

⁶Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Materno-infantil Universitario La Paz, Madrid.

⁷Centro de Investigación Biomédica En Red (CIBER), Enfermedades Infecciosas. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

Article history

Received: 4 April 2022; Revision Requested: 2 June 2022; Revision Received: 10 June 2022; Accepted: 29 June 2022;

Published: 18 July 2022

RESUMEN

Objetivos. La infección congénita por citomegalovirus (CMVc) se ha considerado más prevalente en hijos de madre infectadas por VIH (RNEVIH). Por ello, las guías nacionales aconsejan el cribado del CMVc en el RNEVIH. Actualmente estas gestantes en España presentan mejor control de la infección que en décadas precedentes, pudiendo afectar a dicha prevalencia. El objetivo del estudio es analizar la prevalencia y posibles factores de riesgo asociados a la CMVc en RNEVIH en la era del tratamiento antirretroviral combinado (TAR).

Pacientes y métodos. Estudio transversal retrospectivo, incluyendo todos los hijos de madre con VIH nacidos en un hospital de tercer nivel (2014-2020). Se recogieron datos epidemiológicos y clínicos de la madre y del neonato. Se realizó cribado neonatal de CMV con cultivo de orina *shell vial* y/o PCR en las 2 primeras semanas de vida.

Resultados. Se incluyeron 69 neonatos. El 82,4% de las madres habían sido diagnosticadas de VIH previamente al embarazo. Todas recibieron TAR durante la gestación. La mediana de linfocitos T-CD4 previos al parto fue 641/mm³ (RIC: 480-865) y la CV fue indetectable en el 83,6%. La serología para CMV en el primer trimestre se realizó en el 73,5% (IgG positiva en el 96%). No hubo casos de transmisión vertical de VIH ni CMVc (IC 95%: 0-5,3%).

Conclusiones. La prevalencia de CMVc en neonatos expuestos al VIH en nuestra cohorte fue del 0%, inferior a la documentada en estudios previos, posiblemente en relación con el acceso precoz al TAR en las gestantes y su buena situación inmunológica.

Palabras clave: infección congénita por citomegalovirus, hijo de madre infectada por VIH.

Congenital cytomegalovirus infection, is more prevalent in our country in newborns exposed to HIV?

ABSTRACT

Objectives. Congenital cytomegalovirus infection (cCMV) has been considered more prevalent among HIV-exposed children during pregnancy. Spanish national guidelines recommend the cCMV screening in these newborns. Nowadays, pregnant women have a better control of HIV infection compared to previous decades. We aim to analyze the prevalence and associated risk factors to cCMV in these children.

Patients and methods. A retrospective cross-sectional study was performed. All newborns exposed to HIV were assisted in a third-level hospital (2014-2020). Epidemiological and clinical data of the mother and newborn were recorded. Shell vial urine culture and/or CRP were performed along the two first weeks of life for the neonatal screening of cCMV.

Results. Overall 69 newborns were enrolled. A high proportion (82.4%) of the mothers had been diagnosed with HIV before getting pregnant. All women received ART during the pregnancy. Median T-CD4 lymphocytes before delivery was 641/mm³ (IQR: 480-865) and the viral load was undetectable in 83.6%. Serological test for CMV along the first trimester of pregnancy was performed in 73.5% (positive IgG in 96%). There were no congenital cases of HIV neither cCMV (CI 95%: 0-5.3%).

Conclusions. The cCMV prevalence in newborns exposed to HIV was 0%, lower than reported before, probably related to a better and earlier ART during pregnancy, leading to a better immunological status.

Keyword: congenital cytomegalovirus infection, newborn HIV exposed.

Correspondencia:
Luis Escosa-García.
Servicio de Pediatría y enfermedades infecciosas y tropicales. Hospital Infantil Universitario La Paz, P.º de la Castellana, 261, 28046 Madrid.
E-mail: luisescosa1983@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus (CMV) es la principal causa de infección congénita en la actualidad en todo el mundo, afectando aproximadamente al 0.2-2.2% de los recién nacidos vivos [1,2]. Se trata de la primera causa de hipoacusia de origen no genético en la edad pediátrica, produciendo asimismo secuelas desde el punto de vista del neurodesarrollo [2]. Los escasos estudios que han analizado la prevalencia de la infección congénita por citomegalovirus (CMVc) en neonatos hijos de madre con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (RNEVIH) sostienen que dicha prevalencia es mayor que en la población general con tasas que oscilan entre el 2,3 y el 6,5% en cohortes recientes, sin embargo algunas series han documentado hasta un 21-23,2% de prevalencia cuando se asocia la transmisión del VIH al recién nacido [3,4], con diferencias según el desarrollo del país y el nivel socioeconómico [5,6]. Asimismo, es posible que estos pacientes muestren síntomas con más frecuencia y una progresión más rápida de la infección por VIH [3,7-9].

En el estudio más relevante realizado en nuestro medio (1987-2003) [10] se documentó una prevalencia de CMVc del 4,6% en estos neonatos. Sin embargo, en este mismo estudio, conforme las gestantes accedieron al tratamiento antirretroviral combinado (TAR) y mejoraron el control de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) la prevalencia de CMVc mostró un descenso significativo (1,3% en los últimos años del estudio) aproximándose a la prevalencia del CMVc en la población general.

Actualmente el documento de consenso nacional de varias sociedades científicas para el manejo del recién nacido expuesto al VIH aconseja la realización de cribado de CMVc en hijos de madre con VIH en las dos primeras semanas de vida [11]. Sin embargo, en los últimos años, no todas las recomendaciones de las sociedades científicas relevantes son coincidentes [12].

El objetivo principal del estudio es determinar la prevalencia en nuestro medio de CMVc entre los recién nacidos hijos de madre con infección por VIH en la era del TAR.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño del estudio y participantes. Se realizó un estudio transversal retrospectivo en un hospital de tercer nivel en Madrid. Se incluyeron todos los recién nacidos expuestos a VIH intraútero y nacidos en nuestro centro entre enero de 2014 y diciembre de 2020. Se excluyó un paciente nacido en otro centro sanitario. Se recogieron todos los datos epidemiológicos y clínicos de las madres infectadas por VIH y sus respectivos neonatos; todos los datos fueron manejados en una base de datos anonimizada. El proyecto fue revisado y aprobado por el Comité de Ética y de Investigación del hospital. Dado que se trató de un estudio retrospectivo con datos anonimizados obtenidos a partir de un protocolo asistencial del centro, no se consideró necesaria la elaboración de un consentimiento informado.

Todas las madres y los neonatos fueron atendidos con un protocolo unificado según las guías nacionales de consenso, incluyendo TAR durante la gestación, profilaxis intraparto, exclusión de la lactancia materna, profilaxis del recién nacido, cribado auditivo del neonato y realización de cribado universal de CMVc [11,12].

Definiciones. Se definió como madre con infección por el VIH a todas aquellas gestantes con al menos una prueba microbiológica de cribado y una confirmatoria positivas, en muestras diferentes [13], previas o durante la gestación. Se las clasificó según el estadió de los CDC [14]. Se definió como buen cumplimiento terapéutico cuando la madre refería tomar adecuadamente el tratamiento antirretroviral añadido a un adecuado control de la CV y linfocitos CD4.

Se consideró CMVc a los neonatos con demostración microbiológica de la presencia del virus en muestra urinaria.

Los neonatos nacidos con más de 37 semanas de edad gestacional se consideraron a término. Los nacidos entre las 24-28 semanas se definieron como "pretérminos extremos", entre las 28-32 semanas "muy prematuros" y entre las 32-37 semanas "moderados o tardíos" [15]. Para valorar la antropometría de los recién nacidos, el peso, talla y perímetro cefálico fueron comparados con los estándares de los Estudios Españoles del Crecimiento (2010), para edad gestacional y sexo, definiendo bajo peso, talla o perímetro cefálico para edad gestacional cuando el percentil del paciente era <10, normal si 10-90 y elevado si >90 [16].

Con respecto a los valores analíticos, se consideró anemia cuando la hemoglobina (Hb) era menor a 15 g/dl en la analítica realizada en la primera semana de vida [17], hipertransaminasemia cuando los valores de aspartato-aminotransferasa (AST) >50U/L y/o alanina-aminotransferasa (ALT) >45U/L [18]. Niveles >150 U/L de gamma-glutamilttransferasa fueron considerados elevados [19].

Se definió hipoacusia cuando no se obtuvo onda V en los potenciales evocados de tronco encefálico a 40dB [20].

Se establecieron como posibles síntomas de CMVc la hipertransaminasemia, ictericia, petequias, hepatoesplenomegalia, microcefalia, hipoacusia, alteraciones en pruebas de imagen cerebral compatibles perinatales, siempre y cuando se demostrase la presencia de CMV en orina [1].

Diagnóstico. Para el diagnóstico de CMVc, se recogió muestra de orina mediante bolsa colectora en las dos primeras semanas de vida. Esta muestra fue estudiada por el servicio de Microbiología, realizando cultivo mediante *shell vial* (Vircell®, Granada, España) para CMV en muestras recogidas hasta febrero de 2018. A partir de septiembre de 2017 se realizó PCR para CMV en orina en todos los recién nacidos a través de Microlab STARlet® de Hamilton (Nevada, EUA).

Para valorar la transmisión vertical de VIH, se realizó PCR cuantitativa de ARN viral con el sistema Cobas 6800® de Roche Molecular Diagnostics (Pleasanton, EUA), estableciendo el límite de indetectabilidad cuando se documentaron

<20 copias/mL. Las PCR se realizaron al nacimiento, a la tercera o cuarta semana de vida, a las 4-6 semanas y entre los 3-4 meses. Se descartó la transmisión vertical cuando se obtuvieron al menos 2 pruebas PCR negativas a partir de las 6-8 semanas de vida, siendo alguna entre los 3-4 meses [11]. Asimismo se realizaron controles serológicos en el lactante durante el segundo año de vida para confirmar la ausencia de anticuerpos maternos a través de quimioluminiscencia con Atellica IM Analyzer® de Siemens Healthcare Diagnostics (Erlangen, Germany).

Análisis estadístico. Los resultados de frecuencia son expresados en términos absolutos, como porcentajes e intervalos de confianza. Las variables continuas serán expresadas como media y desviación estándar (DS) o bien mediana (rango intercuartílico), según distribución. Los datos fueron analizados usando el software de análisis estadístico SPSS 23.0.

RESULTADOS

A lo largo del periodo de estudio, se documentaron 39457 nacimientos en nuestro centro, con un total de 69 neonatos (0,17%) hijos de 68 madres seropositivas para VIH. La mayoría de las gestantes nacieron en España (38,2%), seguidas por las de origen latinoamericano (30,9%). Asimismo, la gran mayoría de las madres había sido diagnosticada de VIH antes de la gestación (82,4%); sólo dos de ellas a partir de la semana 20 de gestación (semana 20 y 22 respectivamente). Todas ellas recibieron TAR desde el inicio del embarazo, la mayoría con buen cumplimiento (91,2%). Más de la mitad de las gestantes presentaban estadios A1 y A2 de la clasificación de los CDC (26,5 y 27,9% respectivamente). Los datos epidemiológicos y clínicos de las madres se muestran en la Tabla 1 y 2 respectivamente. La pauta de tratamiento antirretroviral más frecuente a lo largo de la gestación fue 2 inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) + inhibidor de la integrasa (II) (35,3%), seguida por 2 ITIAN + inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) (29,4%). Ocho mujeres (11,8%) recibieron raltegravir en las últimas semanas de la gestación para disminuir la carga viral dado que ésta era detectable en el último trimestre. Los esquemas de tratamiento antirretroviral maternos durante la gestación se muestran en la Figura 1.

En cuanto a los datos perinatales, más del 75% habían tenido uno o ningún hijo previamente. En un caso se detectó ventriculomegalia en la ecografía del segundo trimestre, sin encontrar otros hallazgos ecográficos. El 98,5% de las gestaciones fueron únicas, sólo hubo una gestación gemelar. El 80% de las madres presentó una carga viral indetectable en el tercer trimestre de la gestación, mientras que aquellas en las que fue detectable presentaban baja replicación, con una mediana de 445 copias/mm³ (RIC: 37-865). Asimismo, la mediana de linfocitos T CD4 fue de 641/mm³ (RIC 480-865). Hasta el 65% de los neonatos nacieron por cesárea; en todos los casos se administró profilaxis antirretroviral intraparto. Los datos perinatales se reflejan en la Tabla 3.

Tabla 1		Datos epidemiológicos de las madres con infección por VIH.	
Total pacientes N = 68 (%)		N (%)	
Edad (años)		35 (28-38)*	
Origen			
Europea		29 (42,6%)	
Latinoamericana		21 (30,9%)	
Africana		18 (26,5%)	
País de nacimiento			
España		26 (38,2%)	
República Dominicana		7 (10,3%)	
Guinea Ecuatorial		7 (10,3%)	
Nigeria		5 (7,4%)	
Ecuador		4 (5,9%)	
Rumania		3 (4,4%)	
Cuba		2 (2,9%)	
Perú		2 (2,9%)	
Venezuela		2 (2,9%)	
Colombia		1 (1,5%)	
Costa de Marfil		1 (1,5%)	
Guatemala		1 (1,5%)	
Honduras		1 (1,5%)	
Kenia		1 (1,5%)	
Marruecos		1 (1,5%)	
Paraguay		1 (1,5%)	
Portugal		1 (1,5%)	
Senegal		1 (1,5%)	
Sierra Leona		1 (1,5%)	

*Mediana (p25-75); IC 95%: intervalo de confianza al 95%.

No se documentó ninguna primoinfección por CMV durante la gestación. La serología para CMV se había realizado en 35/68 (51,5%) de las mujeres previamente a la gestación actual, resultando en 34/35 (97,1%) con IgG positiva. Durante la gestación, se realizó serología en el primer trimestre en 50/68 (73,5%) siendo en 47/50 (96%) IgG positiva con IgM negativa y en un caso IgM positiva con IgG positiva de alta avidéz; las otras dos pacientes restantes fueron seronegativas para CMV.

Atendiendo a los neonatos, el 55,1% fueron mujeres. La mayoría fueron nacidos a término (85,5%). El peso mediano al nacimiento fue de 2980g (RIC: 2750-3300); la talla mediana fue de 48 cm (RIC: 46.5-49); respecto al perímetro cefálico, la mediana fue de 34 cm (RIC: 33-35). Los datos analíticos y clínicos de los neonatos se reflejan en la Tabla 4.

Ningún neonato presentó al nacimiento síntomas o

Tabla 2		Datos clínicos de las madres infectadas por VIH.	
Total pacientes N = 68 (%)		N (%)	
Tipo de transmisión del VIH			
Sexual		32	(47,1%)
Vertical		9	(13,2%)
UDVP		2	(2,9%)
Desconocido		25	(36,8%)
Estadio CDC			
A1		18	(26,5%)
A2		19	(27,9%)
A3		2	(2,9%)
B1		5	(7,4%)
B2		5	(7,4%)
B3		2	(2,9%)
C2		1	(1,5%)
C3		8	(11,8%)
Desconocido		8	(11,8%)
Cumplimiento TAR durante la gestación			
Adecuado		62	(91,2%)
Mala cumplidora		6	(8,8%)
Otros antecedentes			
Condilomas / verrugas genitales		8	(11,8%)
Candidiasis recurrente		6	(8,8%)
Herpes zóster recurrente		4	(5,9%)
Toxoplasmosis		3	(4,4%)
Condilomas / verrugas anales		3	(4,4%)
Tuberculosis		3	(4,4%)
Herpes genital		2	(2,9%)
Hepatitis B		2	(2,9%)
Esofagitis herpética		2	(2,9%)
Colitis por citomegalovirus		2	(2,9%)
Neumonía bacteriana		1	(1,5%)
Hepatitis C		1	(1,5%)
Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i>		1	(1,5%)
Citomegalovirus ocular		1	(1,5%)
Meningitis linfocitaria		1	(1,5%)
Absceso corneal por <i>P. aeruginosa</i>		1	(1,5%)
Usuaría de drogas no parenteral		7	(10,3%)
Mutaciones y resistencias a ARV			
Mutaciones sin resistencias:			
Transcriptasa inversa		10	(14,7%)
Proteasa		7	(10,3%)
Resistencias:			
EFV, NVP, 3TC/FTC		5	(7,4%)
NFV + intermedias: NVP, IDV/RTV, SQV/RTV, EFV		4	(5,9%)
3TC/FTC, SQV/RTV, IDV, NFV, APV		3	(4,4%)

IC 95%: intervalo de confianza al 95%; 3TC/FTC: Lamivudina/ Emtricitabina; APV: Amprenavir; ARV: antirretrovirales; EFV: Efavirenz; IDV/RTV: Indinavir/ Ritonavir; NFV: Nelfinavir; NVP: Nevirapina; *P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa*; SQV/RTV: Saquinavir/ Ritonavir; TAR: terapia antirretroviral combinada; UDVP: usuaria de drogas vía parenteral

signos compatibles con CMVc. Asimismo, la mayor parte de los neonatos superaron las otoemisiones acústicas (97,1%), detectándose únicamente una hipoacusia grave de etiología no infecciosa.

En cuanto al estudio diagnóstico de CMV en orina, se recogió la muestra en todos los neonatos, siendo negativo en el 100% de los casos. La orina fue recogida con una mediana de 2 días de vida (RIC 1-3). Por otro lado, no se diagnosticó ningún caso de transmisión vertical de VIH siendo seguidos hasta presentar 3 PCR negativas y ELISA negativo (entre los 12 y 24 meses).

Todos los neonatos recibieron tratamiento profiláctico para la transmisión vertical de VIH al nacimiento. Los diferentes esquemas de profilaxis en el neonato se muestran en la Figura 2. La pauta más común fue zidovudina en monoterapia (81,2%) durante 28 días. La exclusión de la lactancia materna fue universal. Todos los neonatos fueron controlados en la consulta de Enfermedades Infecciosas de Pediatría del Hospital La Paz durante el seguimiento.

Según los hallazgos obtenidos, se estimó una prevalencia de CMVc en nuestra cohorte del 0%, con un intervalo de confianza al 95% de 0-5,3%.

DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este trabajo demuestran una prevalencia de CMVc en neonatos con exposición al VIH del 0% en nuestra cohorte, inferior a la descrita previamente, incluso en situaciones sociodemográficas comparables.

Los principales estudios recientes han establecido prevalencias de CMVc entre neonatos expuestos a la infección por el VIH del 2,3 al 6,5%, sin embargo, se trata de cohortes de seguimiento realizadas a lo largo de muchos años [3,8,10,21]. Los pacientes con infección por el VIH de transmisión vertical confirmada presentan prevalencias superiores (10-26%) a los pacientes expuestos sin infección [3,8,10]. La situación de la salud global en las gestantes con infección por VIH ha variado de forma muy significativa respecto a los primeros años de la epidemia en España, en paralelo a la mejoría de las tasas de morbilidad de los pacientes con infección por VIH y de la reducción en las tasas de transmisión vertical materno-infantil.

Un estudio realizado en Madrid en 2005 obtuvo una prevalencia de CMVc del 4,6% en estos neonatos a lo largo de más de 15 años y del 1,3% en la época del TAR en particular [10]. Un trabajo posterior, llevado a cabo en la cohorte francesa [8] documenta una prevalencia del 1,5% en la era del TAR, con conclusiones similares al estudio previo. Éste cuenta con un tamaño muestral aún mayor que el estudio español, no obstante, las gestantes comienzan el tratamiento antirretroviral (ARV) en el segundo trimestre, con CD4 <200/mm³. Esta reducción de la prevalencia de CMVc con el uso de TAR no se ha confirmado, sin embargo, en otros estudios. T. Frederick *et al.* publican en el 2012 su investigación llevada a cabo en Los Ángeles (EEUU) y hallan una prevalencia del 3,6% sin encontrar diferencias significativas entre la época pre-TAR y la era TAR; en este trabajo también se incluye un

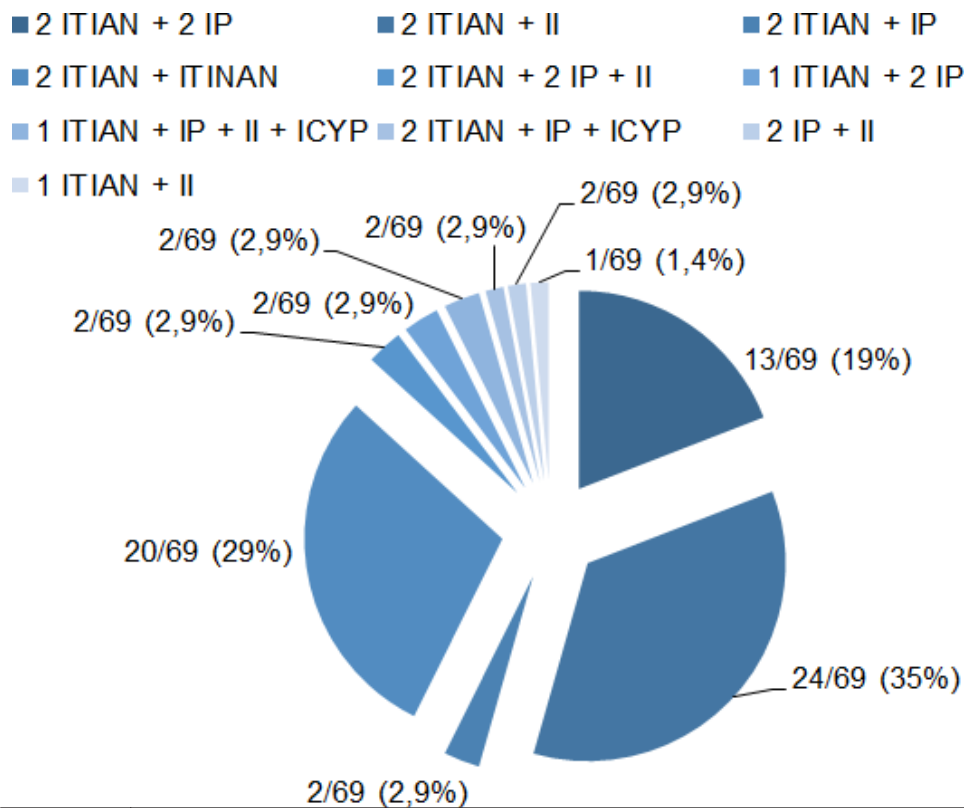


Figura 1 Tratamiento materno durante la gestación.

ICYP: inhibidor del citocromo p450 3A; II: inhibidor de la integrasa; IP: inhibidor de la proteasa; ITIAN: Inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido; ITINAN: Inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido.

alto porcentaje de gestantes que comienzan ARV en tercer trimestre lo que podría matizar las conclusiones [21]. Por otro lado, un trabajo llevado a cabo por un grupo brasileño [3], demostró incluso una prevalencia de CMVc del 6,5%, mayor que en los estudios previos. Este estudio incluye gestantes con alta carga viral de VIH y que no recibían ARV.

La disponibilidad del TAR desde el primer trimestre del embarazo se ha sugerido como un factor protector clave frente al CMVc en estos neonatos [8] así como su ausencia o la transmisión vertical del VIH al neonato suponen importantes factores de riesgo [3]. No obstante, un estudio reciente realizado en Sudáfrica no encontró relación con la duración del TAR materno ni con el estado de inmunosupresión materno. Aunque sí encontraron relación en la cotransmisión de ambos virus y mayor prevalencia de CMVc en neonatos expuestos intraútero a VIH. Como establecen estos autores, la ausencia de diferencia puede ser explicada por el reducido tamaño de pacientes con CMVc (N: 46) [22].

En nuestro estudio, el 92% de las gestantes conocían el diagnóstico de VIH previo a la gestación, por lo que pudieron recibir ARV desde el primer trimestre. Asimismo, nuestra cohorte presenta un adecuado cumplimiento terapéutico con

unos CD4 superiores a los estudios comentados. Sólo 11 mujeres presentaron carga viral detectable en el último trimestre (la mayor de 2310 copias/ml), por lo que recibieron raltegravir para reducir ésta y sólo una paciente presentaba unos linfocitos CD4 <200/mm³ en el último control (177 CD4/mm³).

Del análisis de estos estudios y en consonancia con los resultados de nuestra cohorte, se concluye que la prevalencia del CMVc en este colectivo parece tener relación con el grado de inmunosupresión materno [6–8,23], ya sea por no recibir tratamiento o por presentar unos CD4 <200mm³ e impresiona que en la era TAR, la prevalencia de CMVc se ha reducido siempre y cuando la madre cumpla adecuadamente con el tratamiento desde el inicio de la gestación [9].

Sin embargo, incluso en las cohortes con resultados más favorables de prevalencia de CMVc (1,3–1,5%), ésta parece superior a la prevalencia de CMVc en la población general en países desarrollados (0,4–0,7%) [24,25]. También en la literatura podemos encontrar estudios que hallan una prevalencia de CMVc en hijos de madre con VIH similar a los de la población general en países en vías de desarrollo (2,7 vs 2,9%), lo cual relacionan con la baja tasa de estadio SIDA de las madres infectadas por el VIH (8,7%) [26]. Recientemente Purswani et

Tabla 3		Datos clínicos perinatales en los neonatos expuestos al VIH.
Total madres		N= 68 (%)
Paridad previa		
0		27 (39,7%)
1		25 (36,8%)
2		9 (13,2%)
3		5 (7,3%)
Desconocido		2 (2,9%)
Gestación		
Única		67 (98,5%)
Gemelar		1 (1,5%)
Tipo de parto		
Cesárea		44 (64,7%)
Por infección por VIH		16 (36,4%)
Causa obstétrica		28 (63,6%)
Vaginal		24 (35,3%)
Instrumental		7 (10,3%)
Linfocitos T CD4 preparto		641/mm ³ (480-865)*
Disponibles en		61 (89,7%)
Carga viral VIH preparto		
Disponible en		67 (98,5%)
Indetectable		56 (83,6%)
Detectables:		11 (16,2%)
copias/mL		445 (37-865)*
Profilaxis intraparto		
Zidovudina		66 (97,1%)
Zidovudina + nevirapina		2 (2,9%)

Todos los datos se muestran como valores absolutos (porcentaje relativo) salvo *Mediana (p25-75)

al. encuentran una prevalencia de CMVc de 0.9% en pacientes bien controladas [5], con tratamiento antirretroviral y la inmensa mayoría con linfocitos CD4 >200/mm³.

Algunos estudios han tratado de dilucidar la posible asociación de fármacos antirretrovirales con la no transmisión de CMV al feto [5,23]. El grupo francés no encontró diferencias en los diferentes regímenes utilizados [8]. En nuestra cohorte, al no documentar pacientes con CMVc, no pudimos valorar si hubo diferencias entre los regímenes empleados.

Es bien conocido que la seroprevalencia de CMV en la población varía en función de la edad, geografía y raza, siendo mayor en áreas más desfavorecidas [3]. Un metaanálisis publicado en 2007 reportó que el CMVc podría ser más frecuente en los casos de primoinfección materna en lugar de reactivación [25]. Posteriormente, se han publicado artículos que documentan que el CMVc parece ser más frecuente

por reactivaciones en la madre durante el embarazo [27]. El embarazo constituye un estadio de inmunosupresión materna, en el cual podría ocurrir dicha reactivación [28], si a esto se le añade la infección por VIH con mal control, ésto podría explicar que la CMVc en hijos de madre con VIH fuese más frecuente. En nuestro estudio, se realizó serología al 73,5% de las gestantes en el primer trimestre, encontrando una seroprevalencia IgG para CMV del 96%. Sin embargo, no encontramos ningún caso de CMVc, lo cual podría ser explicado por un adecuado control materno (mediana de linfocitos CD4 previos al parto: 641/mm³ y 83.6% con carga viral indetectable). Algunos estudios establecen que las madres más jóvenes VIH-seropositivas son un factor de riesgo para el CMVc [8], por la mayor probabilidad de tener hijos de corta edad, con mayor riesgo de contagio.

Se ha postulado en varios estudios, que pueda existir una sinergia entre el VIH y el CMV para producir coinfección en el feto [2,3,8-10,23]. De hecho, en los casos en los que se produce transmisión vertical del VIH, la prevalencia de CMVc aumenta hasta el 26% [4,10]. Ambos virus pueden estimular la expresión de genes y la replicación viral de forma recíproca [9]. Por otra parte, Adachi *et al.* calculan un riesgo 5 veces mayor de transmisión de VIH si la madre presenta viruria de CMV [7]. Se conoce que el VIH tipo 2 presenta menores tasas de transmisión vertical que el VIH tipo 1, sin embargo no se ha estudiado qué serotipo de VIH se asocia con más frecuencia a la coinfección por CMV. Payne *et al.* anunciaron que la viremia de CMV en etapas precoces de la vida podría ser un predictor del reservorio viral de VIH tras la supresión virológica con antirretrovirales posiblemente por la coinfección de los mismos linfocitos de memoria [29].

Otras vías de transmisión perinatal o postnatal de CMV son a través de la lactancia materna o el contacto con secreciones vaginales en el momento del parto [30]. Estas vías implican un riesgo menor de morbilidad neurológica comparado con el CMVc aunque podría estar aumentado en niños con coinfección por VIH o en neonatos pretérminos, no obstante parece que el TAR parece disminuir dicho riesgo [21]. En países desarrollados la lactancia materna en hijos de madre VIH se encuentra desaconsejada, aunque es una vía a tener en cuenta en países en vías de desarrollo.

La principal limitación de este estudio es el reducido tamaño muestral. A pesar de ser un estudio retrospectivo, al obtener los datos de un protocolo asistencial de nuestro centro en el que se criba de rutina el CMV en muestra urinaria en todos los nacidos hijos de madre con VIH, contamos con todos los datos sin haber pérdida de éstos.

El adecuado control del VIH durante la gestación asociado a un buen estadio inmunológico, podría reducir la tasa de CMVc en hijos de madre con VIH, la cual había sido reportada en la era pre-TAR como muy superior a la de la población general.

En nuestra cohorte la prevalencia de CMVc en hijos de madre con infección por VIH podría estar próxima a la prevalencia de CMVc en la población general. No obstante, estudios con mayor tamaño muestral, multicéntricos y prospectivos deberían ser desarrollados para comprobar dicha prevalencia. De confirmarse

Tabla 4		
Datos clínicos de los neonatos expuestos al VIH.		
Total recién nacidos N = 69 (%)	N (%)	IC 95%
Edad gestacional		
Mediana	38,4 (37,5-39,1)*	
A término	59 (85.5%)	75,3-91,9%
Pretérmino	10 (14.5%)	8,1-24,7%
Extremo (< 28 SEG)	1/10 (10%)	1,8-4,0%
Muy prematuro (28-32 SEG)	0 (0%)	0,0-2,8%
Moderados-tardíos (32-37 SEG)	9/10 (90%)	59,6-98,2%
Sexo		
Mujeres	38 (55.1%)	43,4-66,2%
Varones	31 (44.9%)	33,8-56,6%
Antropometría		
Mediana percentil peso	39 (23-65)*	
Peso < p10	5 (7.2%)	3,1-15,9%
Peso > p90	4 (5.8%)	2,3-13,9%
Mediana percentil longitud	29 (12-55)*	
Longitud < p10	12 (17.4%)	10,2-27,9%
Longitud > p90	1 (1.4%)	0,3-7,8%
Mediana percentil PC	43 (24-67)*	
PC < p10	5 (7.2%)	3,1-15,9%
PC > p90	6 (8.7%)	4,1-17,7%
Síntomas compatibles con CMVc		
Exantema	0 (0%)	0,0-5,3%
Visceromegalia	0 (0%)	0,0-5,3%
Petequias	0 (0%)	0,0-5,3%
Neurológicos	0 (0%)	0,0-5,3%
Periodo neonatal		
Ingreso por prematuridad	10 (14.5%)	8,1-24,7%
Sepsis neonatal precoz	2 (2.9%)	0,8-9,9%
Análítica de sangre		
Leucocitos /mm ³	14.925 (11.700-18.900)*	
Plaquetas /mm ³	307.000 (261.000-353.000)*	
Plaquetas <100000/mm ³	0 (0%)	0,0-5,3%
Hb g/dl	15.9 (14.5-17)*	
Hb <15 g/dl	22/66 (33.3%)	23,2-45,3%
AST Elevada	38/50 (76%)	62,6-85,7%
AST U/L	75 (58-98)*	
AST Elevada	2/54 (3.7%)	1,0-12,5%
ALT U/L	93 (54-132)*	
GGT Elevada	24/65 (36.9%)	26,2-49,1%
GGT U/L	241 (192-275)*	
Bilirrubina total mg/dl	5.2 (4.3-6.4)*	
Bilirrubina directa mg/dl	0.39 (0.2-0.56)*	
Cribado auditivo		
Pasa bilateral OEAs	67 (97.1%)	90,0-99,2%
No pasa unilateral OEAs	1 (1.4%)	0,3-7,8%
PEAT	Normales	
No pasa bilateral OEAs	1 (1.4%)	0,3-7,8%
PEAT	pasa a 80 dB	
Transmisión vertical VIH	0 (0%)	0,0-5,3%
Citomegalovirus congénito	0 (0%)	0,0-5,3%

*Mediana (p25-75); CMVc: citomegalovirus congénito; PC: perímetro cefálico; < p10: menor de percentil 10 para edad gestacional y sexo (Estudio Español del crecimiento 2010); > p90: mayor de percentil 90 para edad gestacional y sexo (Estudio Español del crecimiento 2010); SEG: semanas de edad gestacional; PEAT: Potenciales evocados auditivos de tronco encefálico; OEAs: Otoemisiones acústicas.

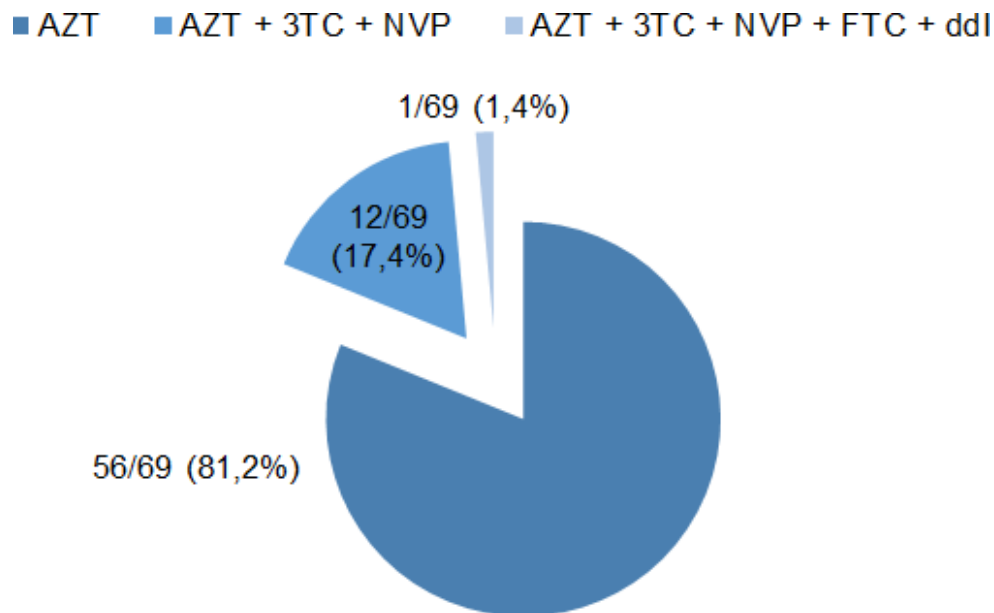


Figura 2 Profilaxis o tratamiento muy precoz del recién nacido expuesto al VIH

3TC: Lamivudina; AZT: Ziduvudina; ddl: didanosina; FTC: emtricitabina; NVP: nevirapina.

estos hallazgos, las gestantes con infección por el VIH con buen control clínico, virológico e inmunológico y con TAR precoz en la gestación podrían reducir su grado de incertidumbre de cara al potencial riesgo de CMVc en su descendencia.

AGRADECIMIENTOS

En representación del Grupo de Trabajo sobre Infección Perinatal-Neonatología-Ginecología (GINPER), Hospital Universitario La Paz, Madrid: Fernando Baquero-Artigao, Milagros García López Hortelano, María José Mellado Peña, Luis Escosa-García, Marta Cabrera Lafuente, María Dolores Elorza Fernández, María de la Calle Fernández-Miranda, Eugenia Antolín Alvarado, Dolores Montero Vega, Elena Trigo Esteban, Fernando de la Calle Prieto, Silvia García Bujalance.

FINANCIACIÓN

Los autores declaran que no han recibido financiación para la realización de este estudio. Talía Sainz-Costa ha recibido financiación por el Instituto de Salud Carlos III - Fondos Feder (BAE21/00022).

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores declaran no presentar conflictos de interés

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Baquero-Artigao F; Grupo de estudio de la infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus [Consensus document from the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) on the diagnosis and treatment of congenital cytomegalovirus infection]. *An Pediatr (Barc)*. 2009 Dec;71(6):535-47. doi: 10.1016/j.anpedi.2009.07.029.
- 2 Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The "Silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2013;26:86-102. doi: 10.1128/CMR.00062-12
- 3 Adachi K, Xu J, Ank B, Watts DH, Camarca M, Mofenson LM, et al. Congenital Cytomegalovirus and HIV Perinatal Transmission. *Pediatr Infect Dis J* 2018;37:1016-21. doi: 10.1097/INF.0000000000001975
- 4 Doyle M, Atkins JT, Rivera-Matos IR. Congenital cytomegalovirus infection in infants infected with human immunodeficiency virus type. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:1102-6. doi: 10.1097/00006454-199612000-00010_
- 5 Purswani MU, Russell JS, Dietrich M, Malee K, Spector SA, Williams PL, et al. Birth Prevalence of Congenital Cytomegalovirus Infection in HIV-Exposed Uninfected Children in the Era of Combination Antiretroviral Therapy. *J Pediatr* 2020;216:82-87.e2. doi: 10.1016/j.

- jpeds.2019.09.025
- 6 Manicklal S, Van Niekerk AM, Kroon SM, Hutto C, Novak Z, Pati SK, et al. Birth prevalence of congenital cytomegalovirus among infants of HIV-infected women on prenatal antiretroviral prophylaxis in South Africa. *Clin Infect Dis* 2014;58:1467–72. doi: 10.1093/cid/ciu096
 - 7 Adachi K, Xu J, Ank B, Watts DH, Mofenson LM, Pilotto JH, et al. Cytomegalovirus Urinary Shedding in HIV-infected Pregnant Women and Congenital Cytomegalovirus Infection. *Clin. Infect. Dis.*, vol. 65, Oxford University Press; 2017, p. 405–13. doi: 10.1093/cid/cix222
 - 8 Guibert G, Warszawski J, Chenadec J Le, Blanche S, Benmebarek Y, Mandelbrot L, et al. Decreased risk of congenital cytomegalovirus infection in children born to HIV-1-infected mothers in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2009;48:1516–25. doi: 10.1086/598934
 - 9 Ellington SR, Clarke KEN, Kourtis AP. Cytomegalovirus Infection in Human Immunodeficiency Virus (HIV)-Exposed and HIV-Infected Infants: A Systematic Review. *J Infect Dis* 2016;213:891–900. doi: 10.1093/infdis/jiv549
 - 10 Marín Gabriel MA, Fernández Ibieta M, González Tomé MI, Saavedra Lozano J, Barajas Sánchez V, Rojo Conejo P, et al. Infección congénita por citomegalovirus en hijos de madres infectadas por el VIH. *An Pediatr* 2005;62:38–42. doi: 10.1157/13070179
 - 11 Panel de Expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, embarazo, parto y profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto. *Enferm Infecc Microbiol Clin*.2014;32(5):310.e1–310.e33. doi: 10.1016/j.eimc.2013.12.003
 - 12 Noguera-Julian A, de José MI, Grupo de trabajo sobre infección por VIH en el niño de la sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Recomendaciones de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el seguimiento del niño expuesto al virus de la inmunodeficiencia humana y a fármacos antirretrovirales durante el embarazo y el periodo neonatal. *An Pediatr (Barc)* 2012; 76(6):360.e1---360.e9. doi: 10.1016/j.anpedi.2012.01.007
 - 13 WHO Recommendations on the Diagnosis of HIV Infection in Infants and Children; 2010 [cited 2022 March 18]. ISBN-13: 978-92-4-159908-5 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK138551/>
 - 14 Centers for disease control and prevention. 1993 Revised Classification System for HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults. *JAMA J Am Med Assoc*. 1993 Feb 10;269(6):729–30.
 - 15 World Health Organization. Nacimientos prematuros. [cited 2022 March 18]. Available from: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>
 - 16 Carrascosa A, Fernández JM, Fernández A, López-Siguero JP, López D, et al. Estudios Españoles de Crecimiento 2010. [cited 2022 March 18] Available from: <https://www.aeped.es/noticias/estudios-espanoles-crecimiento-2010>
 - 17 Bonastre-Blanco E, Thió-Lluch M, Monfort-Carretero L. Anemia neonatal. *An Pediatr Contin* 2010;8:73–80. doi: 10.1016/S1696-2818(10)70013-5
 - 18 Friedman LS. Approach to the patient with abnormal liver biochemical and function tests - UpToDate. [cited 2022 March 18] Available from: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-patient-with-abnormal-liver-biochemical-and-function-tests>
 - 19 Hirfanoglu IM, Unal S, Onal EE, Beken S, Turkyilmaz C, Pasaoglu H, et al. Analysis of Serum γ -Glutamyl Transferase Levels in Neonatal Intensive Care Unit Patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:99–101. doi: 10.1097/MPG.0b013e3182a907f2
 - 20 Marco Dra Sagrario Matéu CODEPEH MINISTERIO SANIDAD Y CONSUMO J DE. LIBRO BLANCO SOBRE HIPOACUSIA Detección precoz de la Hipoacusia en recién nacidos Coordinadores. [cited 2022 March 18] Available from: <https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/maternoInfantil/Hipoacusia.htm>
 - 21 Frederick T, Homans J, Spencer L, Kramer F, Stek A, Operskalski E, et al. The effect of prenatal highly active antiretroviral therapy on the transmission of congenital and perinatal/early postnatal cytomegalovirus among HIV-infected and HIV-exposed infants. *Clin Infect Dis* 2012;55:877–84. doi: 10.1093/cid/cis535
 - 22 Pathirana J, Groome M, Dorfman J, Kwatra G, Boppana S, Cutland C, et al. Prevalence of Congenital Cytomegalovirus Infection and Associated Risk of in Utero Human Immunodeficiency Virus (HIV) Acquisition in a High-HIV Prevalence Setting, South Africa. *Clin Infect Dis* 2019;69:1789–96. doi: 10.1093/cid/ciz019
 - 23 Gantt S, Leister E, Jacobsen DL, Boucoiran I, Huang ML, Jerome KR, et al. Risk of congenital cytomegalovirus infection among HIV-exposed uninfected infants is not decreased by maternal nelfinavir use during pregnancy. *J Med Virol* 2016;88:1051–8. doi: 10.1002/jrmv.24420
 - 24 Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2007;17:355–63. doi: 10.1002/rmv.544
 - 25 Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007;17:253–76. doi: 10.1002/rmv.535
 - 26 Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Figueiredo LTM, Cervi MC, Duarte G. Congenital and perinatal cytomegalovirus infection in infants born to mothers infected with human immunodeficiency virus. *J Pediatr* 1998;132:285–90. doi: 10.1097/INF.0000000000001975
 - 27 Wang C, Zhang X, Bialek S, Cannon MJ. Attribution of congenital cytomegalovirus infection to primary versus non-primary maternal infection. *Clin Infect Dis* 2011;52. doi: 10.1093/cid/ciq085
 - 28 Chilaka VN, Konje JC. HIV in pregnancy – An update. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2021;256:484–91. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.11.034
 - 29 Payne H; Watters S; Hsaio M. Early ART and Sustained Virological Suppression Limits HIV Proviral DNA Reservoir: CHER Evidence n.d.

<https://www.croiconference.org/abstract/early-art-and-sustained-virological-suppression-limits-hiv-proviral-dna-reservoir-cher/> (accessed May 31, 2021).

- 30 Chang TS, Wiener J, Dollard SC, Amin MM, Ellington S, Chasela C, et al. Effect of cytomegalovirus infection on breastfeeding transmission of HIV and on the health of infants born to HIV-infected mothers. *AIDS* 2015;29:831–6. doi: 10.1097/QAD.0000000000000617