

FORMACIÓN CONTINUADA - ACTUALIZACIÓN EN MEDICINA DE FAMILIA

Infección congénita por citomegalovirus: la gran desconocida

R. Collados Navas^{a,*} y J. Casado García^b

^a Medicina de Familia y Comunitaria, Servicio Madrileño de Salud (SERMAS), Centro de Salud Daroca, Madrid, España

^b Medicina Interna, Servicio Madrileño de Salud (SERMAS), Hospital Virgen de la Torre, Madrid, España

Recibido el 11 de abril de 2011; aceptado el 23 de agosto de 2011

Disponible en Internet el 6 de noviembre de 2011

PALABRAS CLAVE

Citomegalovirus;
Gestación;
Tratamiento
antivírico

KEYWORDS

Cytomegalovirus;
Gestation;
Antiviral treatment

Resumen El citomegalovirus (CMV) es un virus de baja contagiosidad perteneciente a la familia Herpesviridae. Es el principal responsable de la morbimortalidad infantil de origen congénito. La infección es muy frecuente, cursa de modo asintomático en la mayoría de las ocasiones y su importancia radica en la potencial gravedad cuando afecta a neonatos e inmunodeprimidos. El 4% de los recién nacidos sintomáticos y el 90% sufren secuelas. El 13% de los asintomáticos también desarrolla secuelas.

No hay datos globales de prevalencia de enfermedad congénita por CMV. En nuestro país no se realiza cribado serológico sistemático para CMV durante la gestación.

© 2011 Elsevier España, S.L. y SEMERGEN. Todos los derechos reservados.

Congenital infection due to cytomegalovirus: the great unknown

Abstract Cytomegalovirus (CMV) is a low infectivity virus of the Herpes virus family. CMV is the main cause of child morbidity and mortality of congenital origin. CMV infection is very frequent and generally asymptomatic. Its importance lies in the potential seriousness when it affects newborns and immunocompromised patients. Four per cent of symptomatic newborns at birth die and 90 percent suffer sequelae (including 13 per cent of asymptomatic patients).

There are no comprehensive data on the prevalence of congenital disease. In our country not performed Systematic screening for CMV in pregnancy is not performed in our country.

© 2011 Elsevier España, S.L. and SEMERGEN. All rights reserved.

Introducción

El citomegalovirus (CMV) es el principal agente infeccioso causante de morbimortalidad infantil de origen congénito en

los países desarrollados¹. Las cifras de seroprevalencia en la población general son variables en todo el mundo. Se desconoce la prevalencia en gestantes y en recién nacidos, así como el número de niños con secuelas atribuibles a la infección congénita.

No obstante, se estima que la infección congénita por CMV afecta al 0,2-2,5% de los recién nacidos vivos. La primoinfección durante el embarazo ocurre en el 1-4% de las gestantes. El 40% de los fetos se afectará, siendo el 10%

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: raq.collados@gmail.com
(R. Collados Navas).

Tabla 1 Medidas higiénico-dietéticas para prevenir infección por citomegalovirus en gestantes en contacto con niños

1. No compartir utensilios de higiene personal
2. Lavar frecuente manos con agua y jabón
3. Lavar con agua y jabón los juguetes
4. Usar guantes para el cambio de pañales y el aseo de los niños
5. Evitar los besos en labios o en mejillas

de estos sintomáticos al nacimiento. De los asintomáticos, el 13% desarrollarán secuelas permanentes, principalmente hipoacusia neurosensorial.

En España no se realiza el cribado serológico sistemático para CMV durante el embarazo debido a la ausencia de vacuna y tratamiento efectivos. Sin embargo, debería mejorar la información a la embarazada, potenciar el diagnóstico fetal y asegurar el tratamiento a los recién nacidos con infección sintomática para prevenir el retraso psicomotor.

Puesta al día

El CMV es un virus de baja contagiosidad¹ perteneciente a la familia de los Herpesvirus, junto con el virus de Epstein-Barr (VEB), virus herpes tipo 1 y 2 (VHS 1 y2) y virus varicela-zóster (VVZ).

La infección por CMV es muy frecuente pero cursa de modo asintomático la mayoría de las veces. Se puede producir tras el primer contacto con el virus –*primoinfección*– o como reactivación del virus latente –*recurrencia*–. Se transmite por distintas vías: a través de saliva, orina, lágrimas, sangre y leche materna. Necesita contacto directo para su transmisión y se destruye fácilmente con el calor, jabón, detergentes y desinfectantes². La transmisión vertical de la madre al feto se produce por vía transplacentaria³.

La principal importancia de la infección por CMV radica en la gravedad con que puede afectar a neonatos e inmunodeprimidos⁴. El CMV es el principal causante de morbilidad infantil de origen congénito^{5,6}. Es la infección congénita más frecuente en los países desarrollados y se detecta entre el 0,3 y 2,4% de los recién nacidos^{6,7}. De los neonatos sintomáticos el 4% fallece y el 90% tendrá lesiones, neurológicas principalmente⁷⁻⁹.

En España se estima que la prevalencia de la infección por CMV en mujeres de 15 a 24 años es del 60%, alcanzando el 95% en mayores de 36 años⁹. No hay datos globales de prevalencia de enfermedad congénita por CMV.

El contagio se produce principalmente en la edad preescolar^{10,11}. Casi la mitad de los niños escolarizados en guarderías excretan CMV por orina y saliva durante al menos 2 años de vida¹². Esto explica que el principal factor de riesgo para la embarazada sea el contacto directo con estos niños¹³. En la *tabla 1* se recogen consejos generales para evitar el contagio por CMV. Los condicionantes socioeconómicos adversos, la mayor paridad y edad en la gestación se encuentran entre los factores de riesgo para adquirir la infección por CMV¹.

La transmisión intraútero se produce vía placentaria² y está relacionada con la inmunidad materna, que no confiere protección absoluta. Así, puede producirse enfermedad

Tabla 2 Riesgo de transmisión vertical por citomegalovirus

| Tipo de infección materna | Riesgo de infección fetal |
|---------------------------|---------------------------|
| Reactivación/reinfección | 0,5% |
| Primoinfección | |
| <i>Edad gestacional</i> | |
| < 12 semanas | 25-35% |
| 12-24 semanas | 35-45% |
| > 24 semanas | > 45-75% |

neonatal por una primoinfección materna (lo más frecuente, en 25-75%) o por una recurrencia (0,2-2%)¹. La tasa de transmisión aumenta en el transcurso del embarazo: 20-40% en el primer trimestre y 40-70% en el tercero. Sin embargo, los fetos expuestos en los 2 primeros trimestres tienen más probabilidad de presentar secuelas que los afectados en el último período de la gestación⁷, según se refleja en la *tabla 2*.

Diagnóstico

La primoinfección en la gestante, como en la población general, suele ser asintomática. Cuando aparecen síntomas son similares a un cuadro seudogripal, con fiebre, odinofagia, malestar general, astenia e hipertransaminasemia. La prueba diagnóstica de referencia es la serología (con la determinación de inmunoglobulinas IgG e IgM). La seroconversión es la forma más fiable de diagnosticar una infección primaria¹⁴ pero la falta de controles preconcepcionales hace difícil distinguir la primoinfección de una reactivación del virus¹⁵, por lo que habría que recurrir a técnicas más específicas para el diagnóstico serológico^{16,17}, como los ensayos de avididad de IgG o la detección de anticuerpos neutralizantes.

La finalidad de hacer un diagnóstico prenatal de infección congénita por CMV está encaminada a conocer el estado de salud fetal y establecer un tratamiento lo más precoz posible, aunque no siempre será posible conocer el grado de afectación fetal. Las gestantes con seroconversión demostrada o anticuerpos IgM positivos (que pueden durar hasta 9 meses tras la primoinfección) son candidatas a realizar amniocentesis como técnica de diagnóstico prenatal¹⁴, una vez determinada la infección materna. La amniocentesis debe realizarse a partir de la semana 21, cuando el feto ya excreta orina en líquido amniótico¹⁸. Además, debe haber pasado suficiente tiempo tras la infección para evitar falsos negativos^{19,20} (al menos 7 semanas tras la fecha de infección de la embarazada, si esta es conocida).

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa en líquido amniótico a partir de la semana 21 permite el diagnóstico fetal y determina el grado de afectación fetal en gestantes con primoinfección de forma fiable²¹ (si hay menos de 10*3 copias/ml los niños resultarán asintomáticos, si hay más de 10*5 copias/ml la infección será sintomática), con una sensibilidad del 90-98% y una especificidad del 92-98%^{17,18}. El cultivo del CMV en líquido amniótico es 100% específico pero es poco sensible^{18,22}. En la *figura 1* se indica la forma de diagnosticar la infección prenatal por CMV y su gravedad en función de la serología materna y el rango de PCR en líquido amniótico.

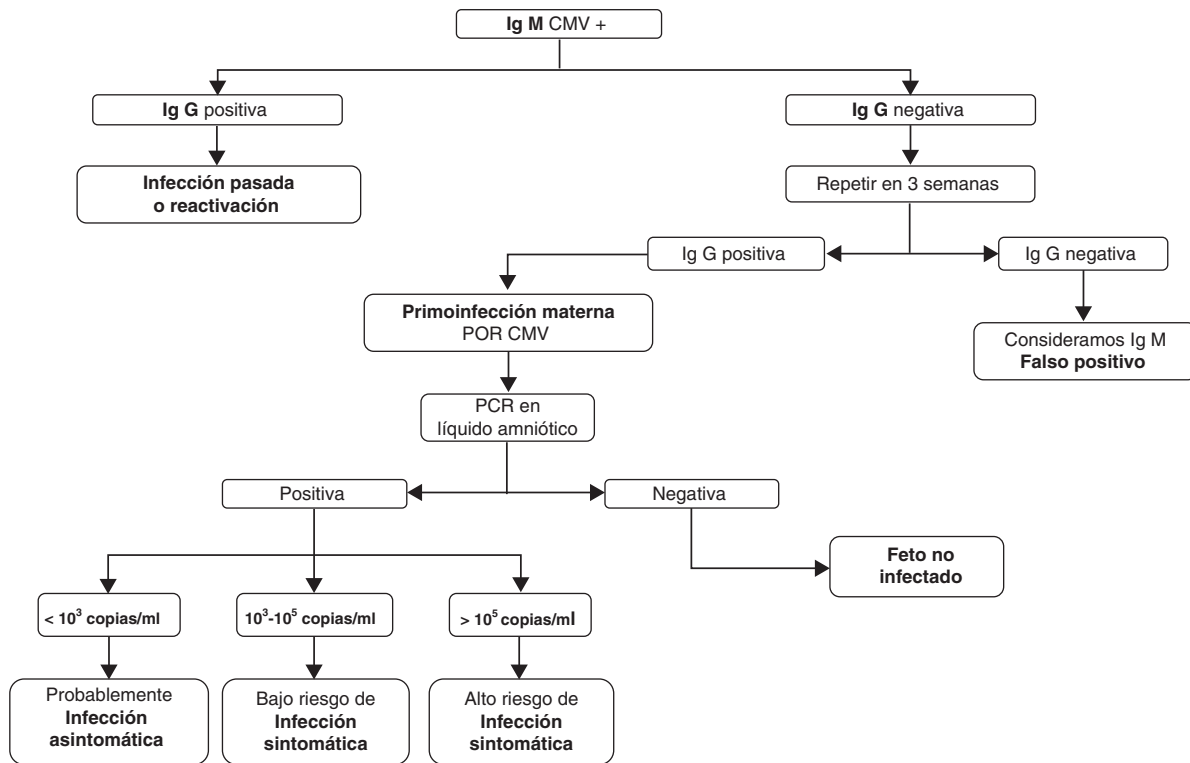


Figura 1 Algoritmo diagnóstico de infección por citomegalovirus materno-fetal. Modificada de: Baquero-Artigao F. Citomegalovirus congénito: ¿es necesario un cribado serológico durante el embarazo? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010;28:363-369.

Una vez establecido el diagnóstico de infección fetal el objetivo será determinar si el feto desarrollará síntomas al nacimiento. Las alteraciones ecográficas son inespecíficas^{23,24} (microcefalia, atrofia cortical, dilatación ventricular, calcificaciones intracraneales y hepáticas, hepatoesplenomegalia, derrame pleural y pericárdico, crecimiento intrauterino retardado) y, a veces, tardías, lo que podría hacer inviable una interrupción voluntaria del embarazo (IVE)²⁵. No obstante, cuando hay sospecha de infección fetal por CMV se aconseja un seguimiento ecográfico frecuente, cada 4 semanas²⁶. Además, una ecografía normal no excluye infección ni afectación fetal. En ausencia de alteraciones ecográficas el verdadero grado de afectación solo podrá conocerse al nacimiento.

La detección de anemia, trombocitopenia y alteración de enzimas hepáticas en sangre de cordón es un buen predictor de infección sintomática²⁷, pero la técnica tiene un riesgo elevado de complicaciones.

En el recién nacido con sospecha de infección por CMV el estudio se basa en el cultivo de orina en las primeras 2 semanas de vida^{28,29}. De ser positivo han de realizarse pruebas para conocer la afectación orgánica: ecografía cerebral y abdominal, fondo de ojo, estudio hematológico y auditivo, ampliándose si estas fueran anormales.

Dado que el CMV es una de las causas más frecuentes de retraso psicomotor y sordera neurosensorial de origen viral^{3,30}, la principal ventaja del cribado serológico en la gestante sería la detección precoz de niños con infección congénita, incluidos los asintomáticos. La detección sistemática de hipoacusia en el recién nacido solo detecta el 50% de las producidas por CMV^{31,32}.

Las principales sociedades científicas no recomiendan el cribado sistemático para CMV durante el embarazo³³⁻³⁵ por no considerarlo coste-efectivo, ya que es una enfermedad de alta prevalencia, no existe vacuna eficaz, no está aprobado el tratamiento antiviral durante el embarazo, es difícil demostrar la primoinfección materna (curso silente y asintomático la mayoría de las veces) y existe la posibilidad de infección congénita en mujeres inmunes. A pesar de todo, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos recomiendan el cribado a petición de los pacientes si existen síntomas en la embarazada o alteraciones ecográficas fetales^{36,37}. También se están incrementando las serologías solicitadas en países europeos a pesar de las recomendaciones oficiales³⁸.

Tratamiento

Existen vacunas en fase de experimentación pero actualmente ninguna ha demostrado eficacia suficiente para justificar su administración. La vacuna ideal sería aquella que se pudiera administrar a una mujer seronegativa para CMV, con el propósito de evitar la primoinfección durante el embarazo¹⁴. La infección congénita por CMV en neonatos de gestantes con inmunidad preconcepcional existe, pero el riesgo es menor²¹.

El tratamiento de la gestante con primoinfección tendría como propósito impedir la transmisión al feto, mientras que el posnatal estaría encaminado a minimizar las alteraciones neurológicas de los neonatos seriamente afectados¹.

De momento, la promoción de medidas higiénicas y hábitos de vida saludables en gestantes son el único

y fundamental método en la prevención de la infección congénita por CMV¹⁴.

El empleo de antivirales como tratamiento posnatal debe ser valorado cuidadosamente debido al grado de toxicidad de estos medicamentos y a que, de momento, no se ha demostrado eficacia en el tratamiento prenatal ni posnatal salvo para la prevención de sordera³². Los antivirales frente a CMV (ganciclovir y foscarnet) no se recomiendan en el embarazo por su teratogenicidad demostrada en animales^{39,40}. Los resultados obtenidos en un estudio con vanciclovir, que ha conseguido disminuir la carga viral fetal, son poco significativos⁴¹. Sin embargo, el tratamiento de la gestante con gammaglobulina específica frente a CMV sí ha demostrado utilidad –revirtiendo alteraciones ecográficas fetales demostradas– gracias a su efecto inmunomodulador^{22,28}.

Conclusiones

Aunque la detección por CMV no está incluida en el cribado serológico de la gestante, los profesionales que atienden a estas mujeres deberían mejorar su conocimiento sobre esta enfermedad (hoy por hoy, la «gran desconocida») y su pronóstico.

Se debería informar a la embarazada de los riesgos de infección, máxime si está en contacto con niños en edad escolar o preescolar, así como las medidas profilácticas a su alcance.

Para sospechar infección por CMV en recién nacidos hay que tener gestantes diagnosticadas, lo que resulta difícil en la actualidad ya que no se realiza cribado sistemático para CMV en las mismas.

Ante el hallazgo de alteraciones ecográficas indicativas (microcefalia, calcificaciones intracraneales, etc.) en cualquier momento de la gestación, hay que aclarar si ha habido infección materna y establecer el grado de afectación fetal.

Deben universalizarse los programas de cribado auditivo a los neonatos, así como la detección de CMV en prematuros y recién nacidos con crecimiento intrauterino retardado o bajo peso.

Es necesario favorecer que los niños con infección sintomática por CMV puedan acceder al tratamiento antiviral para prevenir el desarrollo de hipoacusia y evitar alteraciones en su capacidad de desarrollo.

El cribado sistemático en orina al nacimiento no se considera coste-efectivo y, mientras siga siendo así, las secuelas tardías no serán detectables ni tratables de forma precoz. El diagnóstico de niños asintomáticos permitiría su seguimiento, la detección precoz de secuelas y la inclusión en programas de logopedia, rehabilitación auditiva y estimulación psicomotriz.

En España, salvo en unidades muy especializadas, existe un gran desconocimiento sobre la infección congénita por CMV. Esta es una enfermedad evitable, diagnosticable y abordable una vez conocida su existencia desde nuestras consultas, aunque solo sea a través del consejo y promoción de hábitos saludables.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Dr. Ruiz Contreras por sus conocimientos, experiencia y ayuda, y a las Dras. Argüelles Bustillos y Gutiérrez Gutiérrez por haberlo puesto en mi camino.

Al Dr. Rojo, la Dra. González Tomé y el Dr. de Vergas por sus cuidados periódicos.

Bibliografía

- García Ruiz N, García Picazo L, Iglesias Goy E, Ortiz Quintana L. Citomegalovirus y embarazo. *Ginecol Obstetr Clín.* 2004;5:156–69.
- Schleiss MR. Citomegalovirus y embarazo [consultado 5/12/2010]. Disponible en: <http://www.emedicine.com/Rev-27> enero 2007. H:10.50 pm.
- Stagno S, Britt B. Cytomegalovirus. En: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, editores. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 6.ª ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2006. p. 740–81.
- Revello MG, Zavattoni M, Furione M, Lilleri D, Gorini G, Gerna G. Diagnosis and outcome of preconceptional and pre-conceptional primary human cytomegalovirus infections. *J Infect Dis.* 2002;186:553–7.
- Diamond D, York JJ, Sun J, Lwright C, Forman SJ. Development of a candidate HLA A.0201 restricted peptide-based vaccine against human cytomegalovirus infection. *Blood.* 1997;90:1751–67.
- 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;17:353–63.
- Britt WJ. Congenital cytomegalovirus infection. En: Hitchcock PJ, Mackay HT, Wasserheit JN, editores; Binder, editor asociado. *Sexually transmitted diseases and adverse outcomes of pregnancy*. Washington DC: ASM Press; 1999. p. 269–81.
- Farran Codina I, Sánchez MA, Grupo herpesvirus y su efecto perinatal. En: Cabrero Roura L coordinador. *Infecciones de transmisión vertical durante el embarazo*. Barcelona: Ed. Mayo; 1999. p. 47–66.
- Rosenthal SL, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Pass RF, Schmid SD, et al. Infección por citomegalovirus y pérdida auditiva más retraso sensorineural. *Pediatr Infect Dis J.* 2009;28:515–20.
- De Ory F, Castañeda R, Ramírez R, Pachón I. Estudio seroepidemiológico frente a citomegalovirus en mujeres en edad fértil de la Comunidad de Madrid. *Med Clin (Barc).* 1998;111:286–7.
- De Ory F, Ramírez R, García-Comas L, Leon P, Sagües MJ, Sanz JC. Is there a change in cytomegalovirus seroepidemiology in Spain? *Eur J Epidemiol.* 2004;19:85–9.
- Adler SP. Molecular epidemiology of cytomegalovirus: Viral transmission among children attending a day care center, their parents and caretaker. *J Pediatr.* 1988;112:366–72.
- Marshall BC, Adler SP. The frequency of pregnancy and exposure to cytomegalovirus infection among women with a young child in day care. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;200:163–5.
- Baquero-Artigao F. Citomegalovirus congénito: ¿es necesario un cribado serológico durante el embarazo? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28:363–9.
- Gaytant MA, Steegers EA, Semmekrot BA, Merkus HM, Galama JM. Congenital cytomegalovirus infection: review of the epidemiology and outcome. *Obstet Gynecol Surv.* 2002;57:45–56.
- Perez JL, Gimeno C, Navarro D, De Oña M, Pérez JL. Diagnóstico microbiológico de las infecciones por herpesvirus. En: Cercenado E, Canton R, editores. *Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española*

- de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2005 [consultado 9/7/2002]. Disponible en: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/indice8a.htm>
17. Lazzarotto T, Gabrielli L, Lanari M, Guerra B, Belluci T, Sassi M, et al. Congenital cytomegalovirus infection: Recent advances in the diagnosis of maternal infection. *Hum Immunol*. 2004;65:410–5.
 18. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*. 2008;41:192–7.
 19. Munro SC, Hall B, Whybin LR, Leader L, Robertson P, Maine GT, et al. Diagnosis of and screening for cytomegalovirus infection in pregnant women. *J Clin Microbiol*. 2005;43:4713–8.
 20. Bodeus M, Hubinont C, Bernard P, Bouckaert A, Thomas K, Goubau P. Prenatal diagnosis of human cytomegalovirus by culture and polymerase chain reaction: 98 pregnancies leading to congenital infection. *Prenat Diagn*. 1999;19:314–7.
 21. Guerra B, Lazzarotto T, Quarta S, Lanari M, Bovicelli L, Nicolosi A, et al. Prenatal diagnosis of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183:476–82.
 22. Adler SP, Nigro G, Pereira L. Recent advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infections. *Semin Perinatol*. 2007;31:10–8.
 23. La Torre R, Nigro G, Mazzocco M, Best AM, Adler SP. Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease. *Clin Infect Dis*. 2006;43:994–1000.
 24. Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, Lanari M, Farina A, Lazzarotto T, et al. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2008;198:380.
 25. Rahav G. Congenital cytomegalovirus infection a question of screening. *IMAJ*. 2007;9:392–4.
 26. Miller BW, Howard TK, Goss JA, Mostello DJ, Holcomb Jr WL, Brennan DC. Renal transplantation one week after conception. *Transplantation*. 1995;60:1353–4.
 27. Liesnard C, Donner C, Brancart F, Gosselin F, Delforge ML, Rodesch F. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: Prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstet Gynecol*. 2000;95:881–8.
 28. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM, Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 2005;353:1350–62.
 29. Gutierrez-Zufiaurre N, Sánchez-Hernández J, Muñoz S, Marín R, Delgado N, Saénz MC. Seroprevalencia de anticuerpos frente a *Treponema pallidum*: *Toxoplasma gondii*, virus de la rubeola, hepatitis B y C y VIH en mujeres gestantes. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2004;22:512–6.
 30. Fowler KB, Mc Collister 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;130:624–30.
 31. Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, Pass RF. Newborn hearing screening: Will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? *J Pediatr*. 1999;135:60–4.
 32. Williamson WD, Demmeler GJ, Percy AK, Catlin FI. Progressive hearing loss in infants with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 1992;90:862–6.
 33. Ross SA, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection: outcome and diagnosis. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2005;16:44–9.
 34. Protocolos asistenciales de la Sociedad, Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Obstetricia. Protocolo n.º 5 [consultado 5/11/2008]. Disponible en: <http://www.sego.es>.
 35. <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/cap4a.htm>.
 36. American College of Obstetricians and Gynecologist. Perinatal viral and parasitic infections. ACOG Practice Bulletin 20. 20.ª ed. Washington, DC: American College of Obstetricians and Gynecologist; 2000.
 37. Knowledge and practices of obstetricians, and gynecologist regarding cytomegalovirus infection during pregnancy. United States, 2007, *MMWR*. 2008;57:65–8.
 38. Moty-Monnereau C, Leroy V, Deligne J, Latapy C, Rumeau-Pichon C, Blum-Boisgard C, et al. Dépitage prénatal du cytomegalovirus en France: Une augmentation des pratiques de prescription de 2000 à 2003 malgré l'absence de recommandation favorable. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2005;53:591–600.
 39. Faqi AS, Klug A, Merker HJ, Chahoud I. Ganciclovir induces reproductive hazards in male rats after short term exposure. *Human Exp Toxic*. 1997;16:505–11.
 40. Malm G, Engman ML. Congenital cytomegalovirus infections. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007;12:154–9.
 41. Jaquemard F, Yamamoto M, Costa JM, Romand S, Jaqz-Aigrain E, Dejean A, et al. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG*. 2007;114:1113–21.