

## NOVEDADES DESDE LA VERSION ANTERIOR

Se actualiza el apartado de tratamiento con Valaciclovir.

## INDICE

1. Introducción
2. Epidemiología
  - a. Seroprevalencia
  - b. Transmisión
  - c. Período de incubación
  - d. Clínica
3. Diagnóstico
  - a. Diagnóstico de la infección materna
  - b. Diagnóstico de la infección fetal
4. Tratamiento
5. Seguimiento
6. Prevención
7. Consejo preconcepcional por antecedente de infección por CMV
8. Tabla: indicadores de evaluación y seguimiento
9. Bibliografía

## 1. INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus (CMV) es un virus perteneciente a la familia *Herpesviridae* (Virus Herpes tipo 5). Al igual que otros herpesvirus, tras producir una **infección primaria**, queda latente en el organismo, siendo posible su **reactivación posterior**.

En la actualidad, representa la **infección congénita viral más común**, con una prevalencia al nacer de 0,48 a 1,30% en las últimas décadas. Además, es la **principal causa de pérdida auditiva neurosensorial no hereditaria y de alteraciones del neurodesarrollo a largo plazo** (como parálisis cerebral, discapacidad intelectual, discapacidad visual y convulsiones) **en los países desarrollados**.

## 2. EPIDEMIOLOGÍA

### Seroprevalencia:

La seroprevalencia mundial de CMV en mujeres en edad fértil se estima en un **86%**, encontrándose las cifras más altas en **regiones del Mediterráneo oriental, el Pacífico occidental, África y el sudeste asiático**.

La seroprevalencia aumenta con la edad y varía según la residencia geográfica, la raza, el origen étnico y los factores demográficos. Las siguientes características son predictivas de serología positiva para CMV:

- Estratos socioeconómicos bajos.
- Contacto con niños menores de 3 años, especialmente si acuden a guardería.
- Raza negra no hispana o mexicoamericana versus raza blanca no hispana.
- Edad mayor de 25 a 30 años.

## PROTOCOLOS ASISTENCIALES

## Citomegalovirus y gestación

- Mayor paridad.
- Residencia en un país en desarrollo.

### **Vía de transmisión:**

El CMV **se excreta a través de fluidos corporales**, como orina, saliva, sangre, secreciones nasofaríngeas, lágrimas, secreciones cervicales y vaginales, semen y leche materna.

La adquisición de la infección por CMV puede ocurrir a través de múltiples vías:

- **Contacto estrecho**, incluida la exposición doméstica y ocupacional (especialmente el contacto con niños pequeños)
- **Exposición sexual**
- **Vertical**
  - o Durante la gestación, vía transplacentaria, siendo la principal fuente de infección fetal.
  - o Posnatalmente, a través de la exposición intraparto a la diseminación viral cervical/vaginal o a través del consumo de leche materna infectada.
- **Transfusiones de hemoderivados y trasplante de órganos**
- La transmisión por gotitas respiratorias o gotitas en aerosol, aunque posible, se considera poco probable.

**Período de incubación:** Es variable, entre 28 a 60 días.

### **Clínica:**

La **infección primaria** por CMV suele ser asintomática en el 90% de los casos, si bien puede cursar con fiebre y otros síntomas inespecíficos (rinitis, faringitis, mialgia, artralgia, dolor de cabeza, fatiga). La mononucleosis por CMV puede acompañarse de manifestaciones dermatológicas en aproximadamente un tercio de los pacientes, incluidas erupciones maculares, papulares, maculopapulares, rubeliformes, morbiliformes y escarlatiniformes.

La **infección secundaria** puede producirse a través de dos vías: reinfección con una cepa diferente de CMV o la reactivación del virus en mujeres con anticuerpos preexistentes, y generalmente no produce síntomas maternos.

La **infección congénita** es el resultado de la transmisión transplacentaria de CMV. El paso al feto puede ocurrir tanto en la infección primaria como secundaria, aunque la probabilidad de transmisión intrauterina tras la infección primaria es del 30-40% en comparación con el 1% de posibilidad en el caso de la reactivación. El riesgo de transmisión vertical tras una infección primaria es del 21% en el periodo periconcepcional y del 36,8% en el primer trimestre de la gestación. No obstante, la gravedad del cuadro es mayor si la infección se produce en las primeras 24 semanas de la gestación y, sobre todo, en primer trimestre.

De los fetos afectados, un 10-15% presentará síntomas al nacimiento incluyendo hepatoesplenomegalia, crecimiento intrauterino retardado, petequias, coriorretinitis, convulsiones, hipotonía y letargia, anemia o trombocitopenia. De ellos, un 20-30% fallecerá en la mayoría de los casos por una coagulación intravascular diseminada, disfunción hepática o sobreinfecciones bacterianas. La mayoría de los recién nacidos infectados (85- 90%) no presentará signos o síntomas al nacimiento, pero un 5-15% desarrollará secuelas como hepatoesplenomegalia, pérdida de audición neurosensorial, retraso del desarrollo psicomotor y discapacidad visual.

### 3. DIAGNÓSTICO

#### DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN MATERNA

##### ➤ Cribado poblacional sistemático

El cribado rutinario de CMV no cumple criterios para ser eficaz puesto que no existen medidas efectivas de profilaxis.

Actualmente la serología de CMV se ofrece a gestantes que presenten:

- Clínica compatible (aunque en la mayoría de los casos la primoinfección es asintomática o paucisintomática).
- Contacto de riesgo identificado.
- Hallazgos ecográficos compatibles con infección fetal (intestino hiperecogénico, pliegue nucal aumentado, etc.).
- CIR precoz (dentro del cribado de infecciones congénitas)

##### ➤ Diagnóstico serológico de la infección primaria materna

Podremos diagnosticar una primoinfección ante los siguientes supuestos:

- Cuando se constata la **seroconversión durante la gestación**.
- **IgG e IgM positivas**: indica una infección primaria adquirida durante la gestación o preconcepcional (la IgM puede persistir positiva más de 12 meses). Para ayudarnos a orientar el momento de la infección se usa el **test de avidéz de IgG**.  
*Actualmente la cartera de servicios de nuestro hospital no incluye la avidéz del CMV, pero se realiza en un laboratorio externo. La petición habrá que realizarla telefónicamente contactando directamente con el microbiólogo de la sección de Serologías, Dres. Rodríguez Granger y Sampedro. El resultado se emitirá en porcentaje de avidéz obtenido que indicará alta o baja avidéz y se incluirá en los resultados microbiológicos de la paciente.*
- **IgG positiva e IgM negativa**: indica infección primaria pasada hace más de 2-3 meses. Si hay marcadores ecográficos sugestivos no podemos descartar una infección al principio de la gestación. Incluso, hay casos descritos de transmisión fetal con infección pregestacional hasta diez semanas antes de la concepción.
- **DNA viral en sangre materna (mediante PCR) positivo**: después de una infección primaria el DNA viral suele persistir positivo en sangre durante 1 mes (en las recurrencias también se puede positivizar, pero es menos frecuente).

Aunque la presencia de IgM específico de CMV debería de indicar infección aguda, en el caso del CMV menos del 10% de las gestantes con IgM positiva desarrollarán una infección congénita en comparación con el 30-50% de las gestantes que presentan una seroconversión. Esto se debe a la muy alta tasa de falsos positivos (cercana al 90%) que presentan los test comerciales puesto que dicha IgM puede producirse durante infecciones no primarias, en el contexto de otras infecciones virales como el virus de Epstein-Barr y, además, puede persistir durante meses tras la primoinfección.

## PROTOCOLOS ASISTENCIALES

## Citomegalovirus y gestación

### ➤ Diagnóstico de la infección secundaria materna

Su diagnóstico es muy complejo debido a que no existen test de laboratorio que nos permitan diferenciar la primoinfección de la reactivación, la IgM se positiviza en pocas ocasiones y la viremia o no se produce o es de corta duración.

### DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN FETAL

- **Identificación de DNA viral mediante PCR en líquido amniótico:** es el método de elección para el diagnóstico de infección fetal por CMV (con una sensibilidad del 90-95% y una especificidad del 98-100%). La amniocentesis debe llevarse a cabo en un periodo de 6-8 semanas tras la primoinfección y preferentemente **a partir de las 20 semanas de gestación** (puesto que la excreción de CMV en la orina fetal es la clave del diagnóstico).

#### Indicaciones de su realización:

- Sospecha serológica de infección materna durante la gestación.
- Marcadores ecográficos de afectación fetal y serología materna positiva (IgG + o IgG/IgM +).

#### Interpretación del resultado:

- **DNA-CMV indetectable:** descarta con gran probabilidad la infección fetal. No obstante, se recomienda añadir algún control ecográfico suplementario (por ej. a las 28 y 36 semanas de gestación) y confirmar la ausencia de infección congénita en el recién nacido con una determinación de DNA-CMV en orina/saliva antes de los 15 días de vida.
  - **DNA-CMV positivo:** demuestra que se ha producido infección fetal. El pronóstico dependerá del momento de la infección materna.
- **Cultivo viral de líquido amniótico:** aunque el aislamiento del virus mediante cultivo tiene una especificidad absoluta, presenta menor sensibilidad que la PCR.

### MÉTODOS DIAGNÓSTICOS DE AFECTACIÓN FETAL

Una de las mayores limitaciones del diagnóstico prenatal de la infección por CMV es que los resultados positivos en líquido amniótico no permiten discriminar entre los fetos que presentarán sintomatología al nacimiento y los que no. Una vez realizado el diagnóstico de infección fetal, el pronóstico se establece en base a una combinación de pruebas de laboratorio y de pruebas de imagen fetales.

Se llevarán a cabo evaluaciones ecográficas cada 2-4 semanas para buscar signos de infección fetal. No obstante, la ausencia de hallazgos ecográficos no garantiza un resultado libre de enfermedad, lo que debe incluirse en el asesoramiento a la pareja.

#### 1. Hallazgos en pruebas de imagen

En relación con el valor pronóstico de los hallazgos en ecografía o RM, las anomalías graves cerebrales presentan una odds ratio de resultado perinatal adverso tan alto como 40.2. Por otro lado, hay que tener en cuenta que, aunque el feto no presente anomalías ecográficas hay un riesgo de infección fetal grave al nacimiento incluyendo sordera y otras anomalías graves del neurodesarrollo del 1-5%. El problema de establecer el diagnóstico en base a estos datos es que la aparición de anomalías puede ocurrir de forma tardía por lo que habría que elaborar un pronóstico hacia la parte final de la gestación

## PROTOCOLOS ASISTENCIALES

## Citomegalovirus y gestación

y no en el momento del diagnóstico, además este pronóstico debería incluir no sólo la ecografía sino también la RM, puesto que son técnicas complementarias y utilizadas de forma conjunta pueden obtener una sensibilidad diagnóstica de 90-95% (en el tercer trimestre).

A continuación, se describen los hallazgos ecográficos relacionados con infección por CMV:

### a) Anomalías cerebrales graves o de mal pronóstico

- Ventriculomegalia  $\geq 15\text{mm}$
- Hiperecogenicidad periventricular
- Hidrocefalia
- Microcefalia  $< 2\text{DS}$
- Aumento de la cisterna magna
- Hipoplasia del vermis cerebeloso
- Porencefalia
- Lisencefalia
- Lesiones quísticas periventriculares de la sustancia blanca
- Agenesia del cuerpo caloso

### b) Anomalías cerebrales leves, de pronóstico incierto

- Ventriculomegalia moderada 10-15mm
- Sinequias intraventriculares
- Calcificaciones intracerebrales aisladas
- Quistes subependimales
- Quistes de plexos coroideos
- Vasos hiperecogénicos en los tálamos ("candle lights"). Se asocian a déficit auditivo
- Calcificaciones de los vasos lenticuloestriados en los ganglios basales

### c) Anomalías extracerebrales: Excepto las anomalías graves como el hidrops, los hallazgos extracerebrales tienen en general buen pronóstico en cuanto a secuelas neurológicas.

- Intestino hiperecogénico
- Hepatomegalia (lóbulo derecho  $\geq 40\text{mm}$ )
- Esplenomegalia (diámetro mayor  $\geq 40\text{mm}$  en segundo trimestre)
- Crecimiento intrauterino retardado
- Oligoamnios
- Polihidramnios
- Ascitis
- Derrame pleural
- Hidrops fetal, edema subcutáneo
- Placentomegalia  $\geq 40\text{mm}$
- Calcificaciones intrahepáticas

## 2. Marcadores analíticos de afectación fetal

**a. Carga viral en líquido amniótico:** actualmente la mayoría de las series no aprecian relación entre una carga viral elevada y un peor pronóstico fetal o neonatal.

**b. Análisis de sangre fetal:** La plaquetopenia ( $< 50.000$  en una serie y  $< 100.000$  en otras dos series) y la carga viral elevada en sangre fetal ( $\geq 4,93\log_{10}$  copias/ml en un estudio y  $4.5\log_{10}$  copias/ml en otras series) se asocian a un mayor riesgo de recién nacido sintomático al nacimiento o de finalización de la gestación por anomalías cerebrales graves. Sin embargo, la realización sistemática de una cordocentesis no parece estar justificada ya que la NSG/RM son mejores indicadores del pronóstico. Su

## PROTOCOLOS ASISTENCIALES

## Citomegalovirus y gestación

indicación se debe realizar únicamente de forma individualizada discutiendo el beneficio/riesgo con los progenitores.

La ausencia de una carga viral elevada o una plaquetopenia junto con la ausencia de hallazgos ecográficos presenta un valor predictivo positivo de un 79% en comparación con el 69% que obtenemos si sólo se valora la presencia de signos ecográficos.

### 4. TRATAMIENTO

El tratamiento de la infección por CMV en mujeres embarazadas inmunocompetentes se centra fundamentalmente en el tratamiento sintomático.

Las opciones de tratamiento disponibles actualmente son:

1. **Globulina hiperinmune CMV:** hipotéticamente reduce la carga viral materna y placentaria para prevenir la infección fetal y en los casos en que ya haya ocurrido, reduce la inflamación fetal y placentaria con lo que mejora los resultados. Sin embargo, las series publicadas presentan resultados contradictorios.
2. **Terapia antiviral en infección fetal: Valaciclovir a dosis de 8 g/24 horas.** Es el único antiviral que presenta una elevada biodisponibilidad por vía oral y un excelente perfil de seguridad durante el embarazo (categoría B de la FDA). La tasa de efectos secundarios es del 3,17%. Se debe dar la dosis de forma fragmentada y asegurarse una buena hidratación de la gestante. El tratamiento con Valaciclovir reduce el riesgo de transmisión en un 71% tras una infección materna primaria adquirida periconcepcionalmente o en el primer trimestre de la gestación. Se administra hasta el momento de realizar la amniocentesis si el resultado es negativo, puesto que una amniocentesis negativa asegura la ausencia de afectación fetal o complicaciones a largo término en el momento del parto, incluso si la transmisión ocurrió más tarde en la gestación en un 8% aproximado de las gestaciones. Si el resultado es positivo, hay comunicaciones diferentes, desde interrumpir puesto que el efecto no está comprobado, mientras que otros estudios lo continúan hasta prácticamente el parto.

### 5. SEGUIMIENTO

En caso de infección fetal confirmada, se requiere una evaluación y un seguimiento ecográfico llevado a cabo en la Unidad de Medicina Fetal:

- **Ecografía +/- RCTG** cada 2-3 semanas.
- **RM intracraneal** a las 30-32 semanas o a valorar en función del momento de la infección.

Se debe advertir a la paciente de que las anomalías ecográficas o de la RM pueden tener aparición tardía.

### 6. PREVENCIÓN

Actualmente, **no se dispone de ninguna vacuna contra CMV** para su uso en humanos, aunque se han desarrollado y probado varias candidatas en ensayos clínicos.

## PROTOCOLOS ASISTENCIALES

## Citomegalovirus y gestación

Una posible estrategia sería disminuir el riesgo de infección modificando conductas para minimizar el contacto con el CMV. Aunque en las series publicadas no hay una disminución importante en la tasa de seroconversiones si sugieren que dichas intervenciones educativas son más efectivas cuando se realizan durante la gestación puesto que la paciente está más motivada: lavado de las manos con agua caliente y jabón después del contacto con saliva y orina (cambio de pañales, alimentación, tocar juguetes...) y evitar el contacto íntimo con niños pequeños, que son el principal factor de riesgo para embarazadas (no besarlos en labios o mejillas, no compartir utensilios de comida o de higiene personal...).

### 7. CONSEJO PRECONCEPCIONAL POR ANTECEDENTE DE INFECCIÓN POR CMV

Existen casos descritos de transmisión vertical en infecciones maternas primarias pregestacionales hasta 10 semanas antes de la gestación con una transmisión vertical del 5-8%.

Tras una infección por CMV se recomienda un tiempo de espera de **6 meses** hasta intentar una nueva gestación.

La obtención de 3 determinaciones negativas seriadas de DNA en sangre materna (1 cada mes) también parece una alternativa segura para permitir una gestación después de una infección por CMV en aquellas mujeres que no quieren esperar 6 meses. El seguimiento de la IgM hasta su negativización no es una buena herramienta ya que puede tener un patrón de descenso muy variable (2-3 meses o > 1 año).

### 8. TABLA: INDICADORES DE EVALUACIÓN Y SEGUIMIENTO

Indicador	Fórmula	Fuente	Estándar
Casos de CMV diagnosticados en HMI	% Casos correctamente identificados según el protocolo	Diraya	Por definir

### 9. BIBLIOGRAFÍA

- Kagan KO, Hamprecht K. Cytomegalovirus infection in pregnancy. Arch Gynecol Obstet 2017; 296: 15-26.
- Pass RF, Arav-Boger R. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: diagnosis, management, and prevention [version 1; referees: 3 approved] F1000Research 2018, 7 (F1000 Faculty Rev): 255.
- Sheffield J, Boppana S. Infección por citomegalovirus en el embarazo. Mayo 2022. UpToDate. Disponible en: [https://www.uptodate-com.bvsspa.idm.oclc.org/contents/cytomegalovirus-infection-in-pregnancy?search=citomegalovirus%20gestacion&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www.uptodate-com.bvsspa.idm.oclc.org/contents/cytomegalovirus-infection-in-pregnancy?search=citomegalovirus%20gestacion&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
- Demmler-Harrison G. Infección congénita por citomegalovirus: características clínicas y diagnóstico. Abril 2021. UpToDate. Disponible en: [https://www.uptodate-com.bvsspa.idm.oclc.org/contents/congenital-cytomegalovirus-infection-clinical-features-and-diagnosis?search=citomegalovirus%20gestacion&source=search\\_result&selectedTitle=2~150&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www.uptodate-com.bvsspa.idm.oclc.org/contents/congenital-cytomegalovirus-infection-clinical-features-and-diagnosis?search=citomegalovirus%20gestacion&source=search_result&selectedTitle=2~150&usage_type=default&display_rank=2)

## PROTOCOLOS ASISTENCIALES

## Citomegalovirus y gestación

- Rawlinson WD, Boppana SB, Fowler KB, Kimberlin DW, Lazzarotto T, Alain S et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: e177-e188.
- Leruez-Ville M, Ghout I, Bussi eres L, Stiernemann J, Magny JF, Coderc S et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, openlabel, phase II study. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 462.e1–10.
- Davis NL, King CC, Kourtis AP. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Birth Defects Res.* 2017 Mar 15;109(5):336-346.
- Adler S. Screening for Cytomegalovirus during Pregnancy. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology.* 2011.
- Davis N, King C, Kourtis A. Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *Birth Defects Research* 109:336–346, 2017.
- Emery VC, Lazzarotto T. Cytomegalovirus in pregnancy and the neonate [version 1; referees: 2 approved] *F1000Research* 2017, 6 (F1000 Faculty Rev): 138.
- Khalil A, Jones C, Ville Y. Congenital cytomegalovirus infection: management update. *Curr Opin Infect Dis* 2017; 30: 274-280.
- Yinon Y, Farine D, Yudin MH. Cytomegalovirus infection in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2010; 32: 348-354.
- Leruez-Ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gyn* 2017; 38: 97-107.
- Society for Maternal-fetal medicine (SMFM). Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: B5-B11.
- Naing ZW, Scott GM, Shand A, Hamilton ST, Zuylen J, Basha J et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2016; 56: 9-18.
- Benoist G, Leruez-Ville M, Magny JF, Jacquemard F, Salomon LJ, Ville Y. Management of pregnancies with confirmed cytomegalovirus fetal infection. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33: 203-21.
- Chatzakis C. The effect of valacyclovir on secondary prevention of congenital cytomegalovirus infection, following primary maternal infection acquired periconceptionally or in the first trimester of pregnancy. An individual patient data meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol* 2023.

Autores	<b>Dra. Ser�n Navas / Dra. Carrillo Badillo</b>		
Fecha elaboraci�n	<b>Marzo 2025</b>	Vigencia	<b>Marzo 2029</b>