

Alteraciones fetales debidas a la infección congénita por citomegalovirus

M. C. Cutberto **Torres-Torres***, M. C. Ma. Del Rocío **Báez-Reyes****

Hospital Materno-Infantil, León Gto./Instituto Nacional de Perinatología. Ciudad de México.

RESUMEN

En la etapa prenatal el citomegalovirus es la principal causa infecciosa que ocasiona alteraciones como el retraso mental y la sordera neurosensorial. La transmisión intrauterina y los resultados adversos están relacionados principalmente con la infección materna primaria, pero también puede ocurrir una reactivación del virus durante el embarazo, dando lugar a la infección congénita. En ausencia de una vacuna o tratamiento antiviral específico que pueda ser administrado de forma segura a las mujeres embarazadas con la infección primaria, la única opción es realizar el diagnóstico de manera prenatal para tener un mejor manejo y seguimiento de las complicaciones fetales.

Palabras clave: Citomegalovirus, infección congénita, alteración fetal, detección prenatal.

Introducción

La trascendencia clínica que tiene en nuestro país el citomegalovirus (CMV) es en la salud pública, ya que se considera una de las principales causas de infección congénita y deterioro neurológico en la infancia. Se ha reportado una frecuencia que oscila entre 0.3-2.4% y aunque la mayoría de los bebés con infección congénita por este virus no sufrirá ningún daño neurológico, existen estudios realizados en Suecia y Estados Unidos que han demostrado que la infección congénita por CMV es la causa principal de pérdida de la audición en los niños¹ naciendo en este último país aproximadamente 40,000 niños que tuvieron la infección prenatal, causando 400 muertes y aproximadamente 8,000 niños desa-

Fetal alterations due to the congenital infection for cytomegalovirus

SUMMARY

The cytomegalovirus it's in the prenatal stage the main infectious cause that will origin alterations like the mental delay and the deafness neurosensorial. The intrauterine transmission and the adverse results are related mainly with the primary maternal infection, but it can also to occur a reactivation of the virus during the pregnancy, giving place to the congenital infection. In absence of a vaccine or treatment specific antiviral that it can be administered from a sure way to the pregnant women with the primary infection, the only option is to realize the diagnosis of a prenatal form to have a better management and pursuit of the fetal complications.

Key words: Cytomegalovirus, congenital infection, fetal alteration, prenatal detection.

rollarán alguna secuela permanente como sordera, pérdida de la visión o retardo mental. El costo anual que genera la atención médica de estos niños es de uno a dos billones de dólares aproximadamente y cada vez más neonatos son afectados por el CMV en comparación con otras enfermedades o síndromes. Identificar esta infección es un objetivo de primer orden, no sólo por el aspecto económico, sino porque la biología y la epidemiología de la misma sugieren que hay formas de reducir la transmisión² (Figura 1).

Epidemiología

El CMV se encuentra en todo el mundo y casi todas las personas adquieren la infección en cualquier momento de su

* Médico materno-fetal, Hospital Materno-Infantil, León, Gto. ** Genetista Clínica y Perinatal, Instituto Nacional de Perinatología y Clínica de Especialidades de la Mujer, SEDENA. Tanatóloga y Bioeticista del IMEXTAC. Profesora e Investigadora de la Escuela de Ciencias Biológicas, IPN.

Correspondencia:

Dra. Rocío Báez-Reyes.

Departamento de Genética. Subdirección de Investigación. Instituto Nacional de Perinatología, SSA, 2o Piso, Torre de Investigación. Montes Urales 800, Col. Lomas Virreyes. C.P. 11000 México, D.F. Tel.: 5520-9900 Ext.155.

Correo electrónico: rocio_baezreyes@yahoo.com.mx

Recibido: Agosto 11, 2010.

Aceptado: Noviembre 18, 2010.

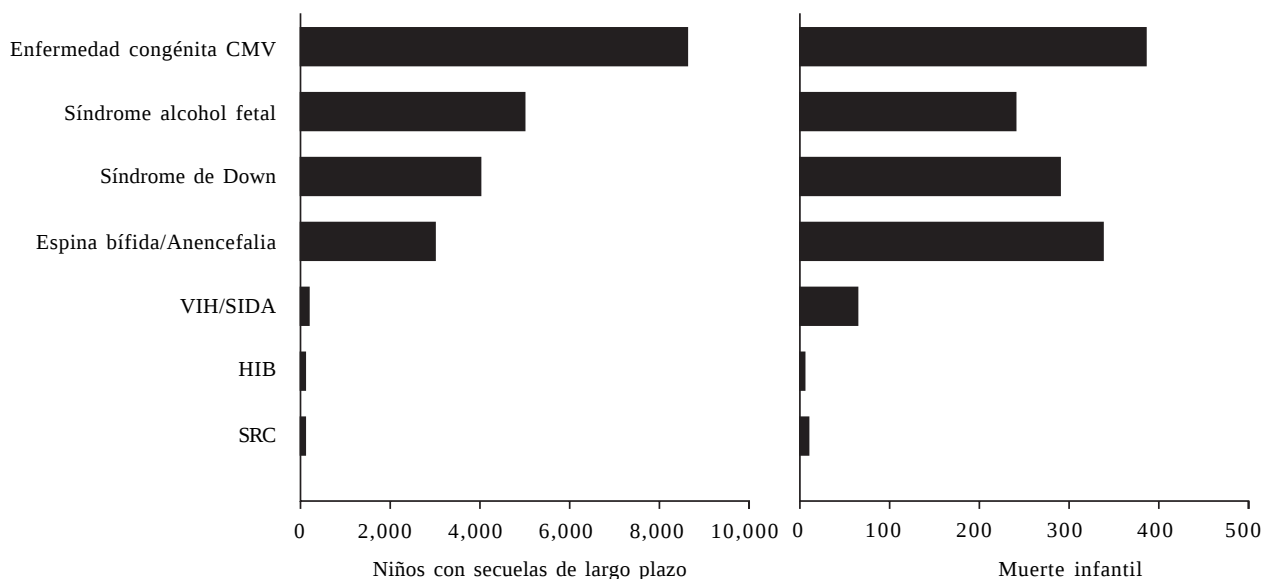


Figura 1. Estimación anual de las enfermedades de la infancia y síndromes más frecuentes en Estados Unidos. Supone cuatro millones de nacidos vivos por año y 20 millones de niños menores de cinco años de edad. La mortalidad infantil se define como la que se produce en el primer año de vida, excepto para *Haemophilus influenzae* tipo B (HIB) (< 5 años) y el VIH/SIDA (< 13 años). En su caso, los números representan medias de las estimaciones publicadas. CRS: Síndrome de Rubéola Congénita. (Cannon MJ, Finn DC. Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic. BMC Public Health 2005; 5: 70).

vida, aunque la incidencia varía según la edad, grupo étnico, costumbres y nivel socioeconómico. Estas diferencias se deben a varios factores relacionados con la transmisión del virus, entre los que destacan la lactancia materna y la seroprevalencia de éstas, la densidad de la población, los hábitos familiares sobre el cuidado de los niños, la higiene, la edad de comienzo de la actividad sexual y el número de parejas sexuales. Asimismo, se presenta con más frecuencia en países subdesarrollados, en las mujeres de raza negra, menores de 20 años, solteras y con infecciones de transmisión sexual.^{1,3}

La infección se transmite de persona a persona por vía genital, a través de la saliva, orina u otros fluidos corporales; otras formas de transmisión incluyen los trasplantes de órganos, la vía transplacentaria, por medio de la leche materna y rara vez por una transfusión sanguínea, también es más frecuente en hogares donde hay niños pequeños.^{1,2}

Para la frecuencia y transmisión vertical de la infección por CMV en una población, la seroprevalencia es un factor determinante, la cual en Europa y Estados Unidos –entre mujeres en edad fértil– es de entre 60 a 85 % y en México, de 91.6%. Estos datos sugieren que muchas mujeres son susceptibles a la infección por este virus durante sus años fértiles.^{1,4}

El riesgo de seroconversión durante el embarazo oscila entre 2.0 a 2.5%,^{5,6} y la infección intrauterina se produce en 0.5 a 2% de todos los recién nacidos vivos y el riesgo de transmisión durante una infección primaria durante el embarazo es de 40% para los fetos y en contraste, la infección congénita de madres seropositivas va desde 0.2 a 1.5%.⁵ De tal forma que la prevalencia del citomegalovirus, del adenovirus y del enterovirus en fetos con anomalías congénitas

por ultrasonido, se ha reportado de 2.5% contra 0% de los fetos normales.⁷

Características del virus

El citomegalovirus es un DNAvirus que pertenece al género herpes virus y a la familia *herpesviridae*, se compone de un núcleo de 64 nm rodeado por una cápside icosaédrica de 110 nm. La cápside está rodeada por un tegumento amorfo que contiene lípidos. Su genoma consiste de DNA de doble cadena, con un diámetro de 200 nm; éste es aproximadamente 50% mayor que el virus del herpes simple y codifica para al menos 35 proteínas estructurales y un número indeterminado de proteínas no estructurales. Tiene un peso molecular de 100-150 x10⁶ Daltons. Se caracteriza por tener un ciclo de replicación lento, con un periodo de incubación que oscila entre cuatro a ocho semanas y puede causar una infección lítica, igual que otros virus herpes, siendo también capaz de tener un periodo de latencia y reactivación.^{1,8}

Vías de transmisión

Vertical

El CMV puede transmitirse de madre a hijo por vía transplacentaria, durante el parto y en el periodo de posparto a través de la leche materna. La tasa de infección congénita es directamente proporcional con la tasa de seroprevalencia materna. La transmisión durante el parto se produce en aproximadamente 50% al estar en contacto el recién nacido con las secreciones del cuello uterino y la vagina de la madre. En Estados Unidos, casi 10% de las mujeres eliminan el CMV al momento del parto.¹

Posnatal

La leche materna es una vía principal de transmisión durante la infancia; entre 27 y 70% de las mujeres seropositivas elimina el virus durante la lactancia y la proporción de niños que adquieren la infección se relaciona directamente con las tasas de seroprevalencia materna, la frecuencia y la duración de la lactancia. De este modo la importancia médica de las infecciones congénitas y perinatales radica en que los niños infectados pueden propagar el virus durante años y servir como fuente del virus para otros niños y sus cuidadores.¹

Nosocomial

Los productos de la sangre y los órganos trasplantados son los vehículos más importantes de transmisión del CMV en el medio hospitalario. Para este virus, la transmisión a través de transfusiones de glóbulos rojos, leucocitos y plaquetas, plantea un riesgo de enfermedad para los recién nacidos prematuros y para los pacientes inmunocomprometidos; para prevenir esta vía de infección se pueden utilizar filtros especiales que eliminan las células blancas de la sangre. Otra fuente potencial de infección nosocomial es el semen donado para la inseminación artificial, aunque no se han reportado casos; sin embargo, para este factor de riesgo, la Sociedad Americana de Fertilidad ha recomendado un tamizaje serológico contra el CMV en todos los donadores de esperma.¹

Fisiopatología

A diferencia de la rubéola y la toxoplasmosis —enfermedades que se producen por una infección primaria adquirida durante el embarazo— la transmisión congénita por CMV se puede transmitir a los niños nacidos de madres que han tenido una infección antes del embarazo. La respuesta inmune preconcepcional de una mujer es un factor determinante en la transmisión transplacentaria; aunque existe una protección inmunológica, ésta no es suficiente, pero sí disminuye hasta 25 veces la tasa de transmisión en madres con inmunidad preconcepcional en comparación con las mujeres que adquieren una infección primaria. Esta última se define como la adquisición inicial del virus durante el embarazo y se identifica por la conversión de anticuerpos séricos negativos a positivos; es decir, por la detección de IgM para CMV. En los pacientes con infección no primaria, la transmisión transplacentaria puede ser causada por la reactivación de una infección latente o por la reinfección con una nueva cepa del virus. La seropositividad materna preexistente para CMV está asociada con una enfermedad menos grave del feto.^{1,9}

Durante la infección primaria, la respuesta inmune antiviral comienza después de la transmisión del virus al embrión o feto, mientras que en las reactivaciones lo hace durante la replicación viral y como consecuencia, la viremia ocurre como regla general sólo en las infecciones primarias, lo que explica su tasa de transmisión de 40% contra 1% en el caso de recu-

rrencia. Las infecciones primarias adquiridas antes o en forma perinatal llevan a un menor riesgo de transmisión fetal y las ocurridas durante el primero y segundo trimestre llegan a presentarse de manera regular. Son las infecciones del tercer trimestre las que tienen mayor probabilidad de transmisión fetal y si la infección se transmite al feto a edades gestacionales tempranas; entonces es mayor la probabilidad de infección congénita sintomática¹⁰ (Figura 2).

Estos datos indican que la transmisión al feto es eficiente a pesar de la barrera placentaria y que los mecanismos de protección son más eficaces durante los primeros dos tercios de la gestación. La placenta se considera entonces, el sitio más importante de protección así como de transmisión y las infecciones primarias producen más daño fetal que las reactivaciones.¹⁰

Para que se presente la infección fetal es necesario que primero se dé la viremia materna y después la infección placentaria; por último, la difusión hematógena hacia el feto y durante la fase de viremia, el virus circula y se difunde a través de los linfocitos.¹⁰

Poco se sabe sobre el mecanismo por el cual el CMV atraviesa la barrera placentaria; se ha reportado que en 15% de las mujeres con infección primaria, durante los primeros meses del embarazo presentan abortos espontáneos y se ha podido demostrar la infección en la placenta, pero no en el feto.¹¹ Después de este tiempo, la infección placentaria está asociada con la infección fetal, porque se ha demostrado que la placenta es un reservorio para la réplica viral. Existen varias hipótesis que tratan de explicar la forma de transmisión del virus:

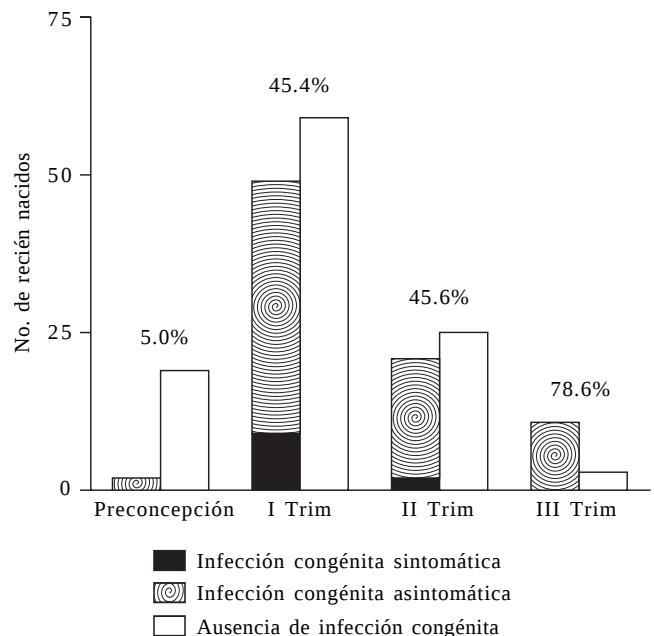


Figura 2. Frecuencia de transmisión intrauterina después de una infección primaria por CMV en diferentes estadios de la gestación. Nótese que a menor edad gestacional, mayor es el número de fetos con infección congénita sintomática.¹⁰

- Durante la infección primaria los leucocitos maternos acarrean al virus hacia las células endoteliales del útero, que al ser modificadas parcialmente por el citotrofoblasto, lo transmiten a este último y la infección posteriormente pasa a los fibroblastos y a las células endoteliales de las microvellosidades, permitiendo la difusión hematogena del virus hacia el lado fetal.
- Los leucocitos infectados pueden llegar al endotelio fetal al lesionar directamente la capa del sinciotrofoblasto.
- El virus logra pasar la placenta por transcitosis, al estar cubierto por anticuerpos a través del sinciotrofoblasto para después ser liberado.¹²

La placenta debe considerarse un aloinjerto que induce inmunosupresión en el útero y esto puede provocar la reactivación del virus latente en los macrófagos de la pared uterina e infectar al citotrofoblasto; después el virus puede extenderse de manera retrógrada hasta llegar a las vellosidades y por último al feto.¹² El CMV es capaz de alterar la diferenciación e invasión trofoblástica, lo cual puede explicar los abortos en mujeres con infección primaria.¹⁰ La infección intrauterina se ha asociado con un amplio espectro de alteraciones placentarias que pueden llevar a una destrucción masiva de las vellosidades y puede haber inflamación difusa, villositis, necrosis focal y hemorragia.¹³

Manifestaciones clínicas

La mayoría de las veces, la infección primaria por CMV en mujeres embarazadas inmunocomprometidas y en sus hijos suele ser asintomática; sin embargo, la infección congénita severa puede desarrollar secuelas tardías, lo que ha causado interés en el área del diagnóstico prenatal.

Infección materna

En menos de 5% de las mujeres embarazadas con infección primaria se han informado síntomas y en un porcentaje

aún menor se puede manifestar un síndrome de mononucleosis. Una historia clínica cuidadosa puede ser útil para la detección de los síntomas clínicos leves, aparte de los principales hallazgos clínicos observados en esta infección (fiebre, adenopatías cervicales, dolor de garganta, esplenomegalia, hepatomegalia y erupción cutánea), los que comúnmente no son detectables y también puede manifestarse malestar general, fatiga, cefalea y mialgias. Se puede observar un ligero aumento en los niveles séricos de enzimas hepáticas (alanina transaminasa o aspartato aminotransferasa) lo que puede ayudar a identificar el inicio de la infección. Revello y cols., realizaron una encuesta a 244 mujeres embarazadas con infección primaria por CMV y los síntomas clínicos estaban presentes en 166 de las pacientes (68,1%), siendo los síntomas más frecuentes fiebre (60.2%), fatiga (48.8%) y dolor de cabeza (26.5%); además, 70 mujeres (42.1%) informaron más de tres síntomas¹⁴ (*Cuadro 1*).

Las complicaciones graves son raras, pero pueden evolucionar hasta una hepatitis, neumonía intersticial, meningoencefalitis y en ocasiones el síndrome de Guillan-Barré.⁵

Infección fetal

La mayoría de los recién nacidos con infección congénita son asintomáticos al nacer y hasta 5% de los recién nacidos infectados padecen una enfermedad aguda que puede presentarse en combinación con el bajo peso al nacer, ictericia, hepatoesplenomegalia, hiperbilirrubinemia, púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica, neumonía, hipotonía, encefalitis, coriorretinitis, calcificaciones cerebrales, microcefalia y retardo mental. Muchos de esos cambios son detectables con el ultrasonido durante el periodo fetal, por lo que esta herramienta diagnóstica es útil para realizar una evaluación de la condición fetal y la identificación de los fetos con riesgo de secuelas graves.^{13,15}

Los hallazgos ultrasonográficos que hacen sospechar de esta entidad son: anomalías en el volumen de líquido amniótico (polihidramnios u oligohidramnios), mismos que pue-

Cuadro 1. Hallazgos clínicos y de laboratorio en 244 mujeres embarazadas con infección primaria por CMV.

Síntomas clínicos o hallazgos de laboratorio anormales	No. de mujeres (%)
Ausente	78 (32.0)
Presente	166 (68.0)
Fiebre	100 (60.2)
Fatiga	81 (48.8)
Dolor de cabeza	44 (26.6)
Artralgias/Mialgias	25 (15.1)
Rinitis	25 (15.1)
Faringitis	23 (13.9)
Tos	16 (9.6)
Elevación de encimas hepáticas	60 (36.1)
Linfocitosis	20 (12.0)
Acumulación de síntomas/anormalidades por paciente	
Uno	4 (29.5)
Dos	48 (28.9)
Tres o más	70 (42.2)

Revello MG, Gerna G. Datos no publicados.

den ir acompañados de ascitis o hidrops fetal no inmune. En una serie de 19 fetos que presentaban infección prenatal, en 10 se confirmó por medio de un cultivo, la presencia de CMV. Las calcificaciones intracraneales se encontraron en 42%, las anomalías cardíacas en 37%, las calcificaciones parenquimatosas en 32% y la placentomegalia en 32%.¹³

La historia natural de la infección por CMV ha sido descrita por Watt-Morse y cols.,¹⁶ indicando que el hallazgo ultrasonográfico inicial fue una marcada ascitis fetal y la presencia de cardiomegalia, seguida de ventriculomegalia y restricción del crecimiento intrauterino en el tercer trimestre del embarazo. La presencia de ascitis fetal puede estar relacionada con disfunción y congestión hepática, la cual puede ser transitoria.¹⁷ Las anomalías intracraneales son comunes, como la presencia de calcificaciones intracraneales periventriculares o corticales, la ventriculomegalia leve, la microcefalia y la atrofia cerebral.¹³ También por ecografía se pueden identificar una variedad de lesiones que pueden afectar el ojo fetal como la coriorretinitis (apreciándose como un revestimiento ecogénico en el cuerpo vítreo), las cataratas y la microoftalmia¹⁸ y a nivel cardíaco se incluyen la taquicardia supraventricular y el derrame pericárdico.¹⁹

Se ha descrito un aumento de la ecogenicidad intestinal,²⁰ la intensa respuesta inflamatoria en el hígado puede estar asociada con hepatomegalia, ascitis y calcificaciones hepáticas,²¹ así como esplenomegalia y calcificaciones del parénquima pulmonar.¹³

Debe considerarse que un estudio de ultrasonido normal realizado entre las 22 a 23 semanas de gestación no puede excluir un estudio anormal en semanas posteriores o un daño severo al nacimiento.²²

Diagnóstico

Han transcurrido más de 30 años desde el primer reporte de infección congénita por CMV y hasta ahora no se cuenta con marcadores pronósticos ni con una terapia fetal, por lo que el diagnóstico prenatal es una opción en los embarazos complicados por una infección primaria.

Diagnóstico de infección materna

Menos de 5% de las mujeres embarazadas con infección primaria presentan síntomas, los cuales son inespecíficos y un porcentaje aún menor puede presentar una infección por mononucleosis y las pruebas de laboratorio pueden a veces manifestar una linfocitosis atípica y ligera elevación en los niveles de las transaminasas. Para esto, las pruebas de laboratorio (virología y serología) son el mejor medio para establecer el diagnóstico, ya que la infección primaria por CMV es simple si se detecta una seroconversión; sin embargo, es difícil observarla debido a que no se realiza una detección rutinaria de anticuerpos contra CMV previo a la concepción y la detección de IgM se ha utilizado como un marcador de infección activa o reciente, existiendo diferentes pruebas para el diagnóstico que han arrojado resultados discordantes²³ y la sensibilidad varía según los reactivos utilizados entre 30 y 88%.²⁴

Los anticuerpos tipo IgM contra CMV son un buen indicador de infección aguda o reciente, pero no siempre se correlaciona con la infección primaria y los hallazgos recientes indican que menos de 10% de mujeres con IgM positiva pueden infectar al feto o al recién nacido.²⁵ Esto es porque las mujeres embarazadas pueden producir IgM en las reactivaciones o reinfecciones.²⁶ Además, los anticuerpos de IgM se han detectado en algunas mujeres embarazadas de seis a nueve meses después del final de la fase aguda de la infección primaria.²³

La prueba de reacción de IgG anti-CMV es actualmente el procedimiento más confiable para identificar la infección primaria en mujeres embarazadas.²⁶⁻²⁸ La precisión de los anticuerpos indica la fuerza con la que un anticuerpo multivalente se une a un antígeno multivalente y los anticuerpos producidos durante la respuesta primaria tienen una baja avidéz de antígenos con los anticuerpos producidos durante la falta de respuesta primaria.²³ Una fuerza de unión de los anticuerpos IgG en suero indica infección aguda o reciente infección primaria, mientras que índices altos de unión indican ausencia de infección primaria actual o reciente.²⁶

La determinación de ese potencial de unión de IgG anti-CMV antes de las 16 a 18 semanas de gestación, identifica a todas las mujeres que tendrán un feto o recién nacido infectados (sensibilidad de 100%). Después de la semana 20 de gestación, la sensibilidad se reduce drásticamente a 62.5%.²⁹ Por lo tanto, un índice de avidéz en las primeras 12 a 16 semanas de gestación podría ser considerado como un buen indicador de infección previa, contando con el inmunoblot, que es la prueba estándar de oro para confirmar la presencia de anticuerpos IgM en el suero, ya que tiene una sensibilidad y especificidad de 100%.³⁰

Las pruebas virológicas desempeñan un papel secundario en el diagnóstico de la infección primaria por CMV en mujeres embarazadas, ya que durante y después del embarazo es común aislar el virus en la orina y/o secreciones del cuello uterino por lo que se considera un mal indicador de riesgo para la transmisión intrauterina y la severidad de daño en el feto y el neonato. Los valores predictivos positivos para alteración fetal si el virus se aísla en saliva y/u orina materna son de 29.2 y 57.1%, respectivamente.²³

El CMV puede ser detectado en la sangre por aislamiento del virus y/o la búsqueda para los componentes del virus mediante las pruebas de antigenemia y la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR); sin embargo, los resultados de estas pruebas de diagnóstico no se correlacionan con el curso clínico de la infección y/o el riesgo de transmisión intrauterina, la gravedad del feto o la incidencia de lesiones neonatales. La antigenemia y la PCR han mostrado una baja sensibilidad (14.3 y 47.6%, respectivamente) para la detección de la transmisión vertical del CMV en un grupo de mujeres embarazadas que han adquirido una infección primaria entre las cuatro y 30 semanas de gestación, siendo la especificidad y los valores predictivos también bajos.²⁵

Estos hallazgos sugieren que el CMV puede o no ser detectado en la sangre de mujeres embarazadas con una infec-

ción primaria en el momento del diagnóstico y de acuerdo con esto, la detección viral positiva no está asociada con un mayor riesgo de infección fetal y/o lesión neonatal.²⁵

Diagnóstico de infección fetal

El compartimento fetal puede ser estudiado por pruebas diagnósticas prenatales invasivas y por la ecografía. El ultrasonido tiene la ventaja de no ser invasivo y revelar la mayoría de las alteraciones estructurales, así como anomalías del crecimiento causadas por CMV, pero su sensibilidad es pobre y sólo se identifica correctamente en no más de 31% de los bebés infectados.^{18,23}

Varios estudios han demostrado que el líquido amniótico es el material más adecuado para el diagnóstico,³¹⁻³³ obviando la necesidad de una cordocentesis que tiene dos veces mayor riesgo de pérdida fetal (1-2% frente a 0.5% de la amniocentesis).²³ Dado el alto riesgo de transmisión y daño fetal, el diagnóstico prenatal se recomienda sólo a mujeres con infección primaria por CMV y en caso de anomalías fetales que sugieran una infección.³⁴

La amniocentesis implica la toma de muestras de líquido amniótico bajo control ecográfico y se lleva a cabo exclusivamente entre las semanas 21 y 22 de gestación. Este período ha sido elegido por las siguientes razones:

- El CMV es lento en su replicación, por lo que se necesitan entre seis y nueve semanas después de la infección materna para que el virus se elimine por la orina fetal en cantidades suficientemente grandes como para ser detectados en el líquido amniótico.³⁵
- La enfermedad en el feto es más grave si la infección se adquiere entre las primeras 12-16 semanas de la gestación³⁶ y además, los falsos negativos son comunes cuando la amniocentesis se realiza en etapas tempranas de la gestación debido a la diuresis fetal que aún es limitada.

El riesgo de transmisión del CMV durante el procedimiento de amniocentesis en presencia de DNAemia materna no parece ser importante, aunque no puede excluirse.²³ Se obtiene Líquido Amniótico (LA) con el objeto de realizar una búsqueda directa del citomegalovirus por medio de cultivos y de la técnica de PCR. El aislamiento del virus del LA es indicativo de infección congénita; el procedimiento tiene una sensibilidad de 70 a 80% y los falsos negativos se deben en parte al transporte y mantenimiento de la muestra de LA.²³ La búsqueda cualitativa del ADN del virus en LA tiene una buena sensibilidad y especificidad (90-98% y 92-98%, res-

pectivamente) con respecto a la transmisión viral de la madre al feto.^{22, 23,33-35} Si ambas técnicas son negativas, la infección fetal se puede descartar con un alto grado de certeza, pero en caso de que los resultados sean positivos, la investigación se completa con la cuantificación del ADN por medio de la técnica de PCR.

Existe un bajo riesgo de síntomas de la infección en presencia de una carga viral < 103 copias/mL.^{22,37} Los resultados negativos del diagnóstico prenatal invasivo pueden descartar la infección por CMV en casi 100% de los casos, de tal manera que Lazzarotto y cols.,²³ proponen un esquema de manejo prenatal para la detección de la infección por CMV en madres embarazadas (Cuadro 2).

Tratamiento

Aunque algunos medicamentos antivirales específicos, como el ganciclovir y el foscarnet están disponibles desde hace 30 años, su uso para el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus no está bien definido por la escasez de datos.¹⁴ No existen agentes antivirales autorizados, el ganciclovir no reduce el daño en el neurodesarrollo, como se aprecia en un estudio realizado en cinco niños entre dos y cinco años con infección sintomática por CMV, mismos que fueron tratados con ganciclovir, y se encontró que en tres de ellos había un significativo daño neurológico y dos presentaban deterioro auditivo.³⁸ El principal objetivo de la terapia antiviral es la de tratar a las mujeres embarazadas con infección primaria por CMV a fin de prevenir la transmisión del virus al feto. En este sentido, la combinación de globulina hiperinmune (HIG) más los medicamentos antivirales de baja o nula toxicidad podrían representar el mejor enfoque para prevenir la transmisión vertical del CMV en el futuro.³⁹

Nigro y cols.,⁴⁰ en el 2005, publicaron un estudio prospectivo no aleatorizado sobre el uso de la HIG para el tratamiento y prevención de la infección fetal por CMV en mujeres con infección primaria, así como aquéllas con presencia del mismo virus encontrada en el estudio de amniocentesis. Para esto, se reunieron dos grupos:

- Grupo terapia: Incluyó a 31 pacientes con infección primaria de más de seis semanas de evolución, mismas a las que se les ofreció amniocentesis y si resultaba positiva, recibían globulina hiperinmune intravenosa a una dosis de 200 UI/kg de peso materno, y dosis adicionales de 400 UI/kg de peso fetal por vía intraamniótica o a través del cordón umbilical en el caso de afección fetal persistente por ecografía.

Cuadro 2. Manejo prenatal para la detección de CMV.

Tiempo (semanas de gestación)	Diagnóstico
4-12	Tamizaje de infección materna
< 16-18	Diagnóstico de infección materna
21-22	Diagnóstico prenatal de infección fetal

- Grupo prevención: Incluyó a 37 pacientes con infección de menos de seis semanas de evolución y aquéllas a las que no se les realizó amniocentesis. Estas pacientes recibieron de manera mensual 100 UI/kg de peso vía intravenosa de HIG hasta llegar al parto y se realizaron evaluaciones clínicas, ultrasonográficas, inmunológicas y virológicas de manera mensual.

Los resultados que se obtuvieron fueron los siguientes: En el grupo de tratamiento, una de las 31 pacientes (3%) tuvo un recién nacido con síntomas de infección y con daño neurológico a los dos años de seguimiento, mientras que siete de las 14 pacientes (50%) no tratadas presentaron este desenlace. Estos datos sugieren un menor riesgo de infección congénita por CMV en el grupo de tratamiento con un OR de 0.02; IC95% (0-0.15) $P < 0.001$. En el grupo de prevención, seis de 37 (16%) de las pacientes tratadas con dosis profiláctica, obtuvieron productos con infección congénita, en comparación con 19 de 47 (40%) pacientes no tratadas, con un OR 0.32; IC95%; (0.10-0.94) $P < 0.04$ para infección congénita por CMV.

Se observó que no se presentaron efectos adversos por el medicamento y los autores concluyen que el tratamiento con globulina hiperinmune en mujeres embarazadas con infección por citomegalovirus es seguro y que los resultados de este estudio sugieren que puede plantearse su efectividad en el tratamiento y prevención de la infección congénita. Sin embargo, se necesitan ensayos clínicos aleatorizados que confirmen estos resultados, ya que hay varias limitaciones a estos datos: el diseño del estudio no fue aleatorizado ni controlado, se analizaron dos diferentes intervenciones y no abordaron los problemas financieros y logísticos relacionados con la detección de la infección por CMV en poblaciones más grandes.

Recientemente Nigro y cols.,⁴¹ en 2008, realizaron un reporte de cinco casos en el que evalúan los efectos de la GIH en fetos con infección congénita por CMV y con anomalías secundarias a la infección, incluidas la ventriculomegalia, las calcificaciones periventriculares e intestinales, la hepatoesplenomegalia y la ascitis. Tres de las pacientes fueron tratadas con infusiones intraamnióticas de GIH a una dosis de 200 UI/kg de peso durante el embarazo y dos pacientes no recibieron tratamiento. El tamaño fetal de los ventrículos, la ecogenicidad de los órganos y el espesor de la placenta se midieron por ultrasonido antes y después de la infusión de HIG. Los niños fueron evaluados entre los tres y siete años de edad y los tres fetos que recibieron tratamiento presentaron disminución de las calcificaciones hepáticas, periventriculares, intestinales y de la ascitis y su desarrollo neuropsensorial, mental y motor fue normal a los cuatro, 4.7 y siete años de edad. En contraste, los recién nacidos no tratados presentaron alteraciones cerebrales graves y por lo tanto, estos datos apoyan que el tratamiento con globulina hiperinmune intraamniótica puede ser útil en fetos con anomalías secundarias a infección por citomegalovirus.

Prevención

Hasta la fecha no se cuenta con ninguna vacuna que haya demostrado ser segura y eficaz en la prevención de la infección congénita por CMV o de la enfermedad materna.

Las medidas higiénicas que se recomiendan para evitar la transmisión del virus son las siguientes:

- Lavarse bien las manos con agua y jabón cuando:
 - Se realizan cambios de pañal.
 - Se alimenta a los niños con el seno materno.
 - Después de ir al baño.
 - Se realiza la limpieza de secreciones de los niños.
- Limpiar los juguetes, mostradores y otras superficies que entran en contacto con la saliva o con la orina.
- No compartir vasos, platos, utensilios personales, cepillos de dientes o alimentos.
- No besar en la boca o alrededor.
- No compartir toallas o paños de uso personal.⁴²

Comentario

Se ha propuesto la detección sistemática prenatal de la infección por CMV durante el embarazo para prevenir la infección congénita y sus consecuencias. En ausencia de un tratamiento seguro y eficaz, los objetivos principales de esta detección consisten en descubrir una infección primaria asintomática en la madre y determinar el estado infeccioso del feto, para ofrecer incluso la posibilidad de terminación del embarazo. Aunque la detección sistemática no sea un tema de actualidad, esta opción deberá analizarse de nuevo cuando el desarrollo muestre mejores pruebas diagnósticas y nuevos medicamentos antivirales modifiquen el equilibrio actual entre sus ventajas y desventajas.³

Referencias

1. Hutto C. Cytomegalovirus. Congenital and Perinatal infection a concise guide to diagnosis. Hutto C. (Ed.). Md; 2006: 6: 73-86.
2. Cannon MJ, Finn DC. Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic. BMC Public Health 2005; 5: 70.
3. Peckham C, Tookey P, Giaquinto C. Cytomegalovirus: dépister ou ne pas dépister? Encycl Méd Chir (París: Elsevier SAS, tous droits réservés) Gynécologie/Obstétrique 2003; 5-039-D-20: 6.
4. Echániz AG, Tamayo LE, Cruz VA, Calderón JE. Prevalencia de anticuerpos contra citomegalovirus en mujeres en edad reproductiva. Sal Púb Méx 1993; 35: 45-59.
5. Stagno S, Whitley RJ. Herpes virus infections of pregnancy. Part I: Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. N Engl J Med 1985; 313: 1270-4.
6. Raynor BD. Cytomegalovirus infection in pregnancy. Semin Perinatol 1993; 17: 394-402.
7. Petrikousky BM, Lipson M, Kaplan MH. Viral studies an amniotic fluids from fetus with and without abnormalities detected by prenatal sonography. J Reprod Med 2003; 48: 230-2.
8. Binda S, Caroppo S, Dido P, et al. Modification in CMV DNA detection from dried blood Spots for diagnosing congenital CMV infection. J Clin Virol 2004; 30: 276-9.

9. Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, et al. Congenital cytomegalovirus infection: The relative importance of primary and recurrent maternal infection. *N Engl J Med* 1982; 306: 945-9.
10. Grazia RM, Gerna G. Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2004; 29: 71-83.
11. Mühlemann K, Miller RK, Metlay R, Menegus MA. Cytomegalovirus infection of the human placenta: an immunocytochemical study. *Hum Pathol* 1992; 23: 1234-7.
12. Fisher S, Genbacev O, Maidji E, Pereira L. Human cytomegalovirus infection of placental cytotrophoblasts in vitro and in utero: implications for transmission and pathogenesis. *J Virol* 2000; 74: 6808-20.
13. Degami G. Sonographic Findings in Fetal Viral Infections: A Systemic Review. *Obstet Gynecol* 2006; 61: 329-36.
14. Grazia RM, Giuseppe G. Diagnosis and Management of Human Cytomegalovirus Infection in the Mother, Fetus, and Newborn Infant. *Clin Microb Rev* 2002; 15: 680-715.
15. Bailao LA, Osborne NG, Christina MS. Ultrasound Markers of Fetal Infection Part 1 viral infections. *Ultrasound Quarterly* 2005; 21: 295-308.
16. Watt-Morse ML, Laifer SA, Hill LM. The natural history of fetal cytomegalovirus infection as assessed by serial ultrasound and fetal blood sampling: a case report. *Prenat Diagn* 1995; 15: 567-70.
17. Mazeron MC, Cordovi-Voulgaropoulos L, Perol Y. Transient hydrops fetalis associated with intrauterine cytomegalovirus infection: prenatal diagnosis. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 692-94.
18. Bailao ND, Rizzi MC, Bonila-Musoles F, et al. Ultrasound markers of fetal infection: an update. *Ultrasound Q* 2000; 16: 221-33.
19. Drose JA, Dennis MA, Thickman D. Infection in utero: US findings in 19 cases. *Radiology* 1991; 178: 369-74.
20. Forouzan I. Fetal abdominal echogenic mass: an early sign of intrauterine cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 535-37.
21. Simchen MJ, Toi A, Bona M, et al. Fetal hepatic calcifications: prenatal diagnosis and outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1617-22.
22. Enders G, Bader U, Lindemann L, et al. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn* 2001; 21: 362-77.
23. Lazzarotto T, Guerra B, Lamari M, et al. New advances in the diagnosis of congenital Cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2008; 41: 192-97.
24. Lazzarotto T, Brojanac S, Maine GT, Landini MP. Search for cytomegalovirus-specific immunoglobulin M: comparison between a new western blot, conventional western blot, and nine commercially available assays. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4: 483-6.
25. Lazzarotto T, Gabrielli L, Lanari M, Guerra B, Bellucci T, Sassi M, et al. Congenital cytomegalovirus infection: recent advances in the diagnosis of maternal infection. *Hum Immunol* 2004; 65: 410-5.
26. Lazzarotto T, Spezzacatena P, Pradelli P, Abate DA, Varani S, Landini MP. Avidity of immunoglobulin G directed against human cytomegalovirus during primary and secondary infections in immunocompetent and immunocompromised subjects. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997a; 4: 469-73.
27. Grangeot-Keros L, Mayaux MJ, Lebon P, Freymuth F, Eugene G, Stricker R, Dussaix E. Value of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity index for the diagnosis of primary infection in pregnant women. *J Infect Dis* 1997; 175: 944-6.
28. Eggers M, Bader U, Enders G. Combination of microneutralization and avidity assays: improved diagnosis of recent primary human cytomegalovirus infection in single serum sample of second trimester pregnancy. *J Med Virol* 2000; 60: 324-30.
29. Lazzarotto T, Varani S, Spezzacatena P, Gabrielli L, Pradelli P, Guerra B, et al. Maternal IgG avidity and IgM detected by blot as diagnostic tools to identify pregnant women at risk of transmitting cytomegalovirus. *Viral Immunol* 2000; 13: 137-41.
30. Lazzarotto T, Ripalti A, Bergamini G, Battista MC, Spezzacatena P, Campanini F, et al. Development of a new cytomegalovirus (CMV) immunoglobulin M (IgM) immunoblot for detection of CMV-specific IgM. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 3337-41.
31. Donner C, Liesnard C, Brancart F, Rodesch F. Accuracy of amniotic fluid testing before 21 weeks' gestation in prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn* 1994; 14: 1055-9.
32. Lipitz S, Yagel S, Shalev E, Achiron R, Mashiach S, Schiff E. Prenatal diagnosis of fetal primary cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 763-7.
33. Revello MG, Sarasini A, Zavattoni M, Baldanti F, Gerna G. Improved prenatal diagnosis of congenital human cytomegalovirus infection by modified nested polymerase chain reaction. *J Med Virol* 1998; 56: 99-103.
34. 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.
35. Ruellan-Eugene G, Barjot P, Campet M, Vabret A, Herlicoviz M, Muller G, et al. Evaluation of virological procedures to detect fetal human cytomegalovirus infection: avidity of IgG antibodies, virus detection in amniotic fluid and maternal serum. *J Med Virol* 1996; 50: 9-15.
36. Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol* 2006; 35: 216-20.
37. Lazzarotto T, Varani S, Guerra B, Nicolosi A, Lanari M, Landini MP. Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2000; 137: 90-5.
38. Ornoy A. Fetal effects of primary and non-primary cytomegalovirus infection in pregnancy: are we close to prevention? *IMAJ* 2007; 9: 398-401.
39. Maine GT, Lazzarotto T, Landini MP. New developments in the diagnosis of maternal and congenital CMV infection. *Expert Rev Mol Diagn* 2001; 1: 19-29.
40. Nigro G, Alder S, La Torre R, et al. Passive immunization during pregnancy for congenital Cytomegalovirus Infection. *N Engl J Med* 2005; 353: 1350-62.
41. Nigro G, La Torre R, Alder P, et al. Regression of fetal cerebral abnormalities by primary Cytomegalovirus infection following hyperimmunoglobulin therapy. *Prenat Diagn* 2008; 28: 512-17.
42. Cannon MJ, Finn DC. Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic. *BMC Public Health* 2005; 5: 70-4.

