

Riesgo de transmisión de citomegalovirus congénito en el área norte de Madrid

Risk of transmission of congenital cytomegalovirus in the north area of Madrid

María De la Calle Fernández-Miranda¹  0000-0001-8264-3699

Angela Fierro Alonso¹

Irene Pellicer Espinosa¹

Jose Luis Bartha Rasero¹  0000-0002-3476-3685

¹Servicio de Obstetricia, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España.

Correspondencia

María De la Calle Fernández-Miranda
maria.delacalle@uam

Contribuciones de autoría

Todos los autores del presente trabajo han contribuido por igual.

Financiación

Este estudio no ha recibido ninguna financiación específica de fondos públicos o privados.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Cita sugerida

De la Calle Fernández-Miranda M, Fierro Alonso A, Pellicer Espinosa I, Bartha Rasero JL. Riesgo de transmisión de citomegalovirus congénito en el área norte de Madrid. *Boletín Epidemiológico Semanal*. 2023;31(4):253-259. doi: 10.4321/s2173-92772023000400005

Resumen

Introducción: El citomegalovirus (CMV) es la causa más común de infección congénita en los países desarrollados. La avidéz de CMV-IgG puede ser útil para el manejo de la gestación.

Método: Estudio retrospectivo de gestantes con CMV-IgM+ e IgG+ en el primer trimestre del embarazo controladas en el Hospital La Paz (Madrid) entre 2018 y 2022.

Resultados: Se incluyeron 98 gestantes. La avidéz de CMV-IgG fue baja en 63 casos (64%). Se realizó amniocentesis en 62 casos y 12 (19,3%) tuvieron CMV-PCR positiva e infección fetal. Cinco recién nacidos presentaron síntomas al nacer (7,9%). Entre las gestantes con alta avidéz (n=35), se realizó amniocentesis en 19 (54%), siendo todas negativas y teniendo todos PCR de CMV en orina negativa al nacimiento. El riesgo de transmisión vertical fue significativamente menor en comparación con las gestantes con baja avidéz de IgG ($p<0,0001$).

Conclusiones: En el área Norte de Madrid, la mayoría de las infecciones por CMV son primoinfecciones. El riesgo de CMV congénito es muy bajo cuando la avidéz de IgG es alta (reactivación o enfermedad latente) en el primer trimestre.

Palabras clave: Citomegalovirus congénito; Primoinfección por CMV; Avidéz de la IgG de CMV.

Abstract

Introduction: Cytomegalovirus (CMV) is the most common cause of congenital infection in developed countries. CMV-IgG avidity may be useful for pregnancy management.

Method: Retrospective study of pregnant women with CMV-IgM+ and IgG+ in the first trimester at the La Paz Hospital (Madrid) between 2018 and 2022.

Results: 98 pregnant women were included. CMV-IgG avidity was low in 63 cases (64%). Amniocentesis was performed in 62 cases, and 12 (19.3%) had positive CMV-PCR. Five newborns presented symptoms at birth (41.7%). Among pregnant women with high avidity (n=35), amniocentesis was performed in 19 (54%), all of which were negative. All newborns had negative urine CMV PCR. The risk of vertical transmission was significantly lower compared to pregnant women with low IgG avidity ($p<0.0001$).

Conclusions: In the northern area of Madrid, the majority of CMV infections are primary infections. The risk of congenital CMV is very low when IgG avidity is high in the first trimester.

Keywords: Congenital cytomegalovirus; Primary CMV infection; CMV IgG avidity

INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus (CMV) es la causa más común de infección congénita en los países desarrollados. Se estima una prevalencia mundial del 0,67%⁽¹⁾, aunque estos valores varían dependiendo de los países, siendo del 0,48% en España⁽¹⁾. El riesgo de transmisión es mayor en casos de infección primaria y con el aumento de la edad gestacional, aunque la gravedad y afectación fetal se incrementa cuando la transmisión madre-hijo ocurre en el primer trimestre⁽²⁾. El CMV congénito produce una gran morbimortalidad; un 20% de recién nacidos sintomáticos desarrollan sordera neurosensorial y retraso psicomotor, y un 4% fallecen. Además, un 13% de los recién nacidos asintomáticos desarrollan secuelas a largo plazo⁽³⁾.

A pesar de que en España no se recomienda el cribado serológico durante el embarazo (salvo en gestantes con riesgo como profesiones en contacto directo con niños en edad preescolar como maestras o pediatras o gestantes inmunodeprimidas), en los últimos años se han producido avances en el diagnóstico y el tratamiento que han replanteado la necesidad de hacer cribado de CMV a todas las gestantes⁽⁴⁾. En un estudio reciente realizado en Madrid se concluyó que un 62% de las gestantes estaban inmunizadas para CMV (IgG+ IgM-), lo que indica que más de un tercio de las embarazadas son susceptibles de tener una primoinfección en el embarazo⁽⁵⁾.

La avidez de IgG es útil para distinguir enfermedades primarias recientes (baja avidez), de infecciones primarias no recientes (> 6 meses) como las reactivaciones. Aunque el mayor riesgo de infección fetal ocurre en la primoinfección, hay estudios realizados en otros países que describen cómo las reactivaciones también pueden causar infección y daño fetal⁽²⁾. El objetivo de este estudio es describir el tipo de infección por CMV más frecuente en las embarazadas de nuestro área, así como comparar el riesgo de transmisión vertical del CMV en la primoinfección (IgG+ IgM+ baja avidez de IgG) y en la reactivación (IgG+ IgM+ alta avidez con CMV en sangre y/o orina).

MÉTODOS

Estudio retrospectivo unicéntrico de gestantes con CMV-IgM positivo e IgG positivo en el primer trimestre del embarazo seguidas en el Hospital La Paz (Madrid, España) entre enero de 2018 y diciembre 2022. El cribado rutinario de CMV en el primer trimestre de embarazo se implementó en nuestro área, el área Norte de Madrid, en 2018. Según nuestro protocolo, las gestantes con IgG+ e IgM- se consideran inmunizadas para el CMV y se controlan en las consultas de obstetricia del área del Hospital La Paz (Colmenar Viejo, Tres Cantos, Fuencarral, Peñagrande o Bravo Murillo). Las pacientes con IgM+ e IgG+ positivo son derivadas desde las consultas del área a las consultas de Embarazo de Alto Riesgo del Servicio de Obstetricia en el Hospital La Paz para seguimiento y descartar una primoinfección o una reactivación.

A las gestantes con CMV-IgG+ e IgM+ se les solicitó una avidez de la IgG para determinar el momento de la infección. La avidez de IgG CMV se realizó utilizando el panel CMV de Abbott Architect®. La avidez < 50% se consideró baja y, por tanto, infección reciente < 3 meses. La avidez de IgG ≥50% fue considerada como alta y por tanto, una infección pasada hace más de 6 meses o una reactivación. Para descartar reactivación de infección pasada hace más de 6 meses se solicitó la carga viral de CMV en sangre y orina. Si alguna de ellas era positiva se consideró como una reactivación.

Se realizó reacción en cada de la polimerasa (PCR) de CMV en sangre y orina a todas las gestantes con baja avidez de la IgG para documentar mejor la infección. Se realizó amniocentesis entre las 19 y 21 semanas a todas las gestantes con baja avidez y a aquellas con alta avidez y viremia y/o viruria para CMV (pues eran consideradas como reactivaciones). La amniocentesis consiste en la obtención de líquido amniótico, que a partir de la semana 19 de gestación corresponde a la orina del feto. Si el feto está infectado por el CMV excreta el virus por la orina y a su vez éste es diagnosticado a través de la amniocentesis. Una PCR positiva para CMV en líquido amniótico confirma la infección fetal, y por tanto, un CMV congénito. La PCR en sangre, orina y líquido amniótico se realizó en el Laboratorio de microbiología del Hospital La Paz utilizando Kits RealStar® (Altona).

Según el protocolo de nuestro hospital, a todas las gestantes con baja avidez o alta avidez con viremia o viruria positiva para CMV se les administra tratamiento profiláctico con valaciclovir 8 gra-

mos/día para disminuir el riesgo de transmisión vertical. Si la amniocentesis es positiva para CMV se mantiene el tratamiento con valaciclovir y se añade tratamiento con gammaglobulinas IV 200 UI/Kg peso hasta el momento del parto.

La fuente de datos para la realización de este estudio ha sido el sistema informático HCIS (Health Care Information System) donde se encuentran registradas todas las historias clínicas de las gestantes controladas en el Hospital La Paz de Madrid.

Se solicitó el consentimiento verbal de las gestantes para utilizar sus datos.

Análisis estadístico: Las variables cuantitativas se expresan como medias (desviación estándar) o mediana (rangos intercuartílicos (RIC)) según correspondiera. Las variables cualitativas se expresaron como proporciones (frecuencias absolutas o relativas). Las comparaciones entre los grupos se realizaron mediante la prueba de la t de Student, la U de Mann-Whitney, la X^2 o la prueba exacta de Fisher según correspondiera para un nivel de significación del 5%. Todos los análisis se realizaron con SPSS versión 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EE.UU.).

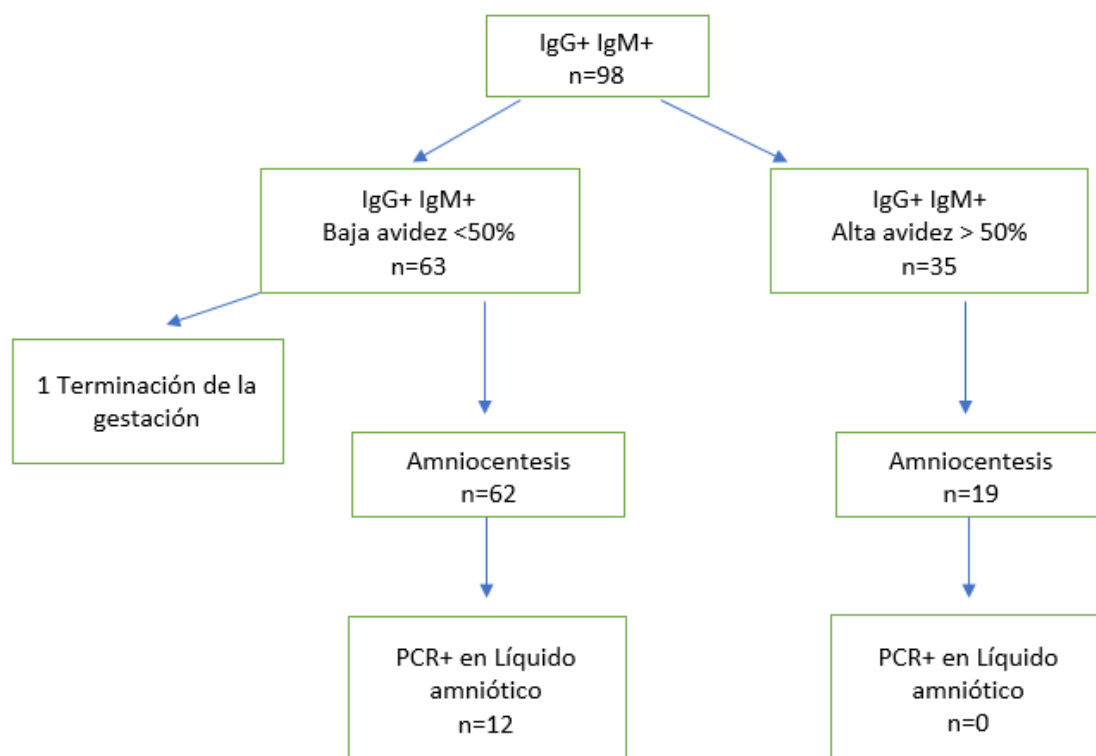
RESULTADOS

Se estudiaron 98 gestantes con serología de CMV IgG+ IGM+ en el primer trimestre de embarazo. La distribución anual de casos fue de 28 en 2018, 23 en 2019, 21 en 2020, 7 en 2021 y 19 en 2022.

En el perfil epidemiológico de las gestantes encontramos una mediana de edad de 34 años (RIC 18-45) y una mayoría de gestantes 93 (94,9%) de raza blanca. Respecto a la paridad, 68 (95%) de las gestantes fueron múltiparas, teniendo el 94% de las ellas hijos menores de 5 años.

En la Figura 1, se muestran a través de un “Flow-chart” un resumen de los resultados generales del estudio.

Figura 1. Flow-Chart que resume los resultados generales del estudio.



De las 98 gestantes con IgG+ IgM+ para CMV, la avidez de CMV-IgG fue baja en 63 casos (64%), y por tanto consideradas como primoinfección. En este grupo, la mediana de avidez fue del 26,8% (RIC 6,2-49%). Un total de 58/63 pacientes (92%) con baja avidez tuvieron viremia positiva y 25/63 (39,6%) viruria positiva. Se realizó amniocentesis en 62 casos, debido a que un caso decidió interrumpir el embarazo antes de la amniocentesis. Doce (19,3%) gestantes con primoinfección tuvieron CMV-PCR positiva en el líquido amniótico, con lo que se diagnosticó de infección fetal o CMV congénito.

Cuarenta y seis pacientes (73%) fueron tratados con valaciclovir 8 gramos/día, 38 de ellos (82,6%) antes de la amniocentesis. La duración media del tratamiento con valaciclovir fue de 95 días (RIC 13-210). Todas las gestantes siguieron el tratamiento con valaciclovir desde el diagnóstico e infección hasta la amniocentesis. Las 12 gestantes con PCR CMV positiva en líquido amniótico recibieron doble terapia con valaciclovir e inmunoglobulinas hiperinmunes durante embarazo. Todas las gestantes con baja avidez parieron en nuestro hospital. Al nacimiento, la PCR en orina para CMV fue positiva en 12 recién nacidos (19%), todos ellos con amniocentesis positiva para CMV. Cinco recién nacidos de todos los infectados intraútero presentaron síntomas al nacer (41,7%), lo que supone un 7,9% (5/63) de todos los casos de primoinfección por CMV en el primer trimestre. Estos síntomas consistieron en hipoacusia uni ó bilateral y alteraciones neurológicas como hipotonía o crisis epilépticas. Dos de ellos desarrollaron secuelas al año de vida (1 hipoacusia y 1 hipoacusia y retraso del neurodesarrollo) y el resto de los niños fueron asintomáticos a los dos años de seguimiento. No se encontró ningún caso de PCR para CMV en orina positiva cuando la amniocentesis había sido negativa.

Entre los pacientes con alta avidez (n=35), la mediana de avidez de IgG fue del 77 % (RIC 50-98 %). Hubo dos casos (5,8%) con viremia positiva y 13/35 (37,1%) con viruria positiva para CMV. Las dos gestantes con viremia positiva también presentaban viruria positiva. Se administró valaciclovir 8 gramos al día a todas las gestantes con viruria y/o viremia positiva durante una mediana de 42 días (RIC 21-98). Se realizó amniocentesis en 19 (54%) gestantes, todas las que presentaban viremia y/o viruria positiva (13/35) y 6 casos que no tenían viremia ni viruria para CMV pero presentaban mucha ansiedad materna. Todas las amniocentesis realizadas en el grupo de alta avidez para IgG (tanto con o sin viremia y/o viruria) fueron negativas, con lo que se descartó la infección fetal. Todos (35) los recién nacidos del grupo de alta avidez tenían PCR en orina para CMV negativa. El riesgo de transmisión vertical fue significativamente menor en comparación con los pacientes con baja avidez de IgG ($p < 0,0001$). No se objetivó transmisión de CMV en las madres con sospecha reactivación. Todos estos resultados se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1. Infección fetal por CMV en el primer trimestre de embarazo según la avidez de la IgG materna. Los resultados se expresan en el número de casos y su porcentaje.

| | Baja avidez IgG (<50%) n=63 | Alta avidez IgG (>50%) n =35 | p - valor |
|---------------------------------|--------------------------------|---------------------------------|-----------|
| Viremia materna CMV | 58 (92%) | 2 (5,8%) | < 0,01 |
| Viruria materna | 24 (39,6%) | 13 (37%) | NS |
| CMV | | | |
| Realización amniocentesis | 62 (99%) | 19 (54%) | < 0,01 |
| Amniocentesis PCR+ CMV | 12 (19%) | 0 | |
| PCR+ en orina del recién nacido | 12 (19%) | 0 | |
| Recién nacidos sintomáticos | 5 (7,9%) | 0 | |

DISCUSIÓN

La infección materna por CMV durante el embarazo suele ser el resultado del contacto cercano con niños pequeños, en particular niños que asisten a guarderías y que contagian a la madre a través de la saliva, la orina o las secreciones nasales⁽⁶⁾. En Madrid, tal y como corrobora nuestro estudio, la gran mayoría de las embarazadas que se infectaron por CMV fueron multíparas con y un hijo en edad

preescolar menor de 5 años. Al igual que en otras partes del mundo^(6,7), el perfil de la gestante que se infecta por CMV en nuestra área es el de una mujer de raza blanca, mayor de 30 años y múltipara. El cribado en el área Norte de Madrid se puso en marcha en todas las gestantes independientemente de si tenían o no hijos previos. La probabilidad de tener una primoinfección por CMV en el embarazo es de un 2,3%; sin embargo, esta cifra asciende a un 24% cuando se tiene un hijo que secreta por orina o saliva CMV⁽⁸⁾. Creemos que el cribado de CMV debería realizarse a todas las embarazadas, pero especialmente a aquellas con hijos en edad preescolar. Además, es este grupo de gestantes en el que debemos focalizar todas las medidas de prevención primaria (lavado de manos, evitar contacto con saliva, etc.) ante una IgG- para CMV.

La infección materna por CMV raramente produce síntomas por lo que la serología es la mejor manera de diagnosticar una infección en la gestante. Ante una IgM+ con IgG+ debemos solicitar la avidéz de la IgG para determinar el momento de infección, debido a que la IgM puede permanecer positiva de manera residual durante meses. Una alta avidéz de la IgG sugiere que la infección ocurrió hace más de 6 meses, mientras que una baja avidéz sugiere una infección reciente < 3 meses. Sin embargo, los límites para la avidéz alta y baja varían entre los laboratorios lo que puede inducir a confusión a la hora de informar a las pacientes y tomar decisiones de actuación⁽¹⁰⁾. En nuestro centro consideramos una baja avidéz < 50%. Sería importante llegar a un consenso y que todos los laboratorios establecieran los mismos porcentajes para definir la baja y la alta avidéz y así poder unificar los mismos criterios diagnósticos y la realización o no de la amniocentesis. En base al porcentaje de avidéz de la IgG de nuestro estudio podemos concluir que la mayoría de las infecciones tuvieron una baja avidéz, por lo que en el área Norte de Madrid, las infecciones por CMV en el primer trimestre son predominantemente primoinfecciones. Sin embargo, en otras poblaciones con alta seroprevalencia como Brasil, la mayoría de las infecciones son reactivaciones de infecciones latentes⁽¹¹⁾. Aunque el riesgo de transmisión vertical al feto es mucho mayor con la primoinfección que con la reactivación (32 frente a 1,4%)⁽²⁾, hay estudios que describen infección y afectación fetal en las reactivaciones con alta avidéz para la IgG⁽²⁾. Por otro lado, la presencia de CMV en sangre materna se ha relacionado con un aumento de transmisión madre-hijo, habiendo estudios que triplican este riesgo cuando hay presencia de CMV en sangre⁽¹²⁾. La presencia de CMV en orina no se ha relacionado con mayor riesgo de transmisión vertical por CMV aunque sirve para descartar una reactivación por CMV en el contexto de una alta avidéz para IgG.

En nuestro estudio, realizamos viremia y viruria a las gestantes con alta avidéz de la IgG y no encontramos ningún caso de infección fetal ni neonatal cuando había IgG+ con alta avidéz incluso en aquellos casos con viremia o viruria materna. Sin embargo, en los casos de primoinfección con baja avidéz para IgG sí que relacionamos un mayor riesgo de transmisión fetal cuando había viremia materna, tal y como confirma Nigro et al⁽¹²⁾. Por tanto, parece sensato no realizar amniocentesis cuando hay un diagnóstico de reactivación o alta avidéz, pudiendo tranquilizar a nuestras gestantes pues no hemos encontrado ningún caso de transmisión vertical en dichos supuestos.

Respecto a las estrategias de prevención secundaria en la gestante infectada en el primer trimestre, la terapia antiviral con valaciclovir 8 gramos diarios para prevenir la transmisión vertical ha demostrado ser eficaz, consiguiendo una reducción de la infección fetal del 11% frente al 30% con placebo⁽¹³⁾. En nuestro hospital empezamos a utilizar el valaciclovir 8 gramos/día en gestantes infectadas en el primer trimestre y nuestros resultados del 12% de infección fetal son similares a los descritos por otros autores. Sin embargo, la administración del valaciclovir cuando existe alta avidéz de IgG puede estar más en discusión y no podemos precisar si la ausencia de infección fetal en este grupo de pacientes con alta avidéz (incluso con viremia positiva) es debido a la administración del valaciclovir ya que en otras poblaciones si hay descrita transmisión vertical en alta avidéz de IgG en ausencia de antivirales⁽¹³⁾.

Una de las fortalezas de nuestro estudio es el alto número de infecciones por CMV en el primer trimestre debido a que en nuestro área se hace cribado de CMV a todas las gestantes. Una de las limitaciones es que se trata de un estudio centrado en el área norte de Madrid. Sin embargo, creemos que estos resultados son extrapolables a otras áreas geográficas de nuestro país.

A la vista de nuestros resultados, podemos concluir que en nuestro medio la primoinfección por CMV es la más prevalente siendo sobre todo gestantes con hijos en edad preescolar las que más

se infectan. La determinación de la avidez de IgG es útil para evaluar el riesgo de transmisión fetal intrauterina, siendo el riesgo de CMV congénito prácticamente inexistente cuando la avidez de IgG es alta en el primer trimestre. El mayor riesgo de transmisión vertical se produce en la primoinfección. Estos resultados permitirán adecuar las pruebas diagnósticas y el manejo profiláctico de las gestantes infectadas por CMV en el primer trimestre de embarazo evitando hacer amniocentesis a aquellas con alta avidez de la IgG. Sería importante realizar este estudio a todas las gestantes de nuestro país para poder obtener conclusiones de una mayor fortaleza

REFERENCIAS:

1. Sentongo P, Hehnlly C, Birungi P, Roach MA, Spady J, Fronterre C, et al. Congenital cytomegalovirus infection burden and epidemiologic risk factors in countries with universal screening: A systematic review and meta-analysis. *JAMANetw Open*. 2021;4, <http://dx.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.20736>, e2120736
2. Blázquez-Gamero D, Soriano-Ramos M, Vicente M, Pallás-Alonso CR, Pérez-Rivilla A, García-Álvarez M, et al., (PICCSA Study Group). Prevalence and clinical manifestations of congenital cytomegalovirus infection in a screening program in Madrid (PICCSA Study). *Pediatr Infect Dis J*. 2020;39:1050–6, <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0000000000002808>
3. 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
4. Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, Krause I, Bilavsky E, Wiznitzer A, et al. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2020;396(10253):779–85, <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620318687?via%3Dihub>
5. De la Calle M, Rodríguez-Molino P, Romero Gómez P, Baquero Artigao F. Seroprevalencia de citomegalovirus en mujeres embarazadas en Madrid: primer paso para un cribado sistemático. *Enferm Infecc Microbiol Clin (Engl Ed)*. 2023 Jan;41(1):55–56. DOI: 10.1016/j.eimce.2022.09.003
6. Ornoy A, Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reprod Toxicol*. 2006;21(4):399.
7. Gratacap-Cavallier B, Bosson JL, Morand P, Dutertre N, Chanzy B, Jouk PS, et al. Cytomegalovirus seroprevalence in French pregnant women: parity and place of birth as major predictive factors. *Eur J Epidemiol*. 1998;14(2):147–52. <https://link.springer.com/article/10.1023/A:1007450729633>
8. Hughes BL, Clifton RG, Rouse DJ, Saade GR, Dinsmoor MJ, Reddy UM et al. A Trial of Hyperimmune Globulin to Prevent Congenital Cytomegalovirus Infection. *N Engl J Med* 2021; 385:436–444. DOI: 10.1056/NEJMoa1913569
9. Rawlinson D, Boppana S, Fowler K, Kimberlin D, 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(6). E177–e188 DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3
10. Prince HE, Lapé-Nixon M. Role of cytomegalovirus (CMV) IgG avidity testing in diagnosing primary CMV infection during pregnancy. *Clin Vaccine Immunol* 2014; 21: 1377–84. DOI: 10.1128/CVI.00487-14
11. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, Aragon DC, Duarte G, Fowler K, Boppana S et al. Seroconversion for cytomegalovirus infection during pregnancy and fetal infection in a highly seropositive population: the BraCHS Study. *J Infect Dis* 2018; 218: 1200–1204. DOI: 10.1093/infdis/jiy321
12. Nigro G, Adler SP. Congenital Cytomegalic Disease Collaborating Group. High-Dose Cytomegalovirus (CMV) Hyperimmune Globulin and Maternal CMV DNAemia Independently Predict Infant Outcome in pregnant Women with a Primary CMV Infection. *Clin Infect Dis*. 2020 Sep 12;71(6):1491–1498. DOI: 10.1093/cid/ciz1030
13. D'Antonio F, Marinceu D, Prasad S, et al. Effectiveness and safety of Prenatal Valacyclovir for congenital cytomegalovirus infection: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2023;61:436–44. DOI: 10.1002/uog.26136