

Citomegalovirus y embarazo.

A propósito de un caso clínico

Hospital Pereira Rossell, Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.
Clínica Ginecotológica C, Prof. Dr. Claudio Sosa

**Romina Della Ventura¹, Luis Russi², Anne Soust³,
Claudio Sosa⁴**

Resumen

La infección por citomegalovirus presenta una alta prevalencia a nivel mundial. Los cuadros clínicos más graves ocurren en la infección congénita y en pacientes inmunodeprimidos. Se trata de una de las infecciones congénitas más frecuentes, con una incidencia de primoinfección materna del 1-1,5%. La misma suele ser asintomática y presenta una prevalencia estimada de neonatos infectados de entre 0,6-0,7%. La infección connatal por citomegalovirus es una de las principales causas de hipoacusia y alteraciones

del desarrollo neurológico, generando secuelas inmediatas y a largo plazo. Actualmente, las medidas higiénico-sanitarias durante la gestación constituyen el pilar para la prevención.

Con el objetivo de difundir esta patología y promover medidas profilácticas para su prevención durante la gestación, se presenta un caso clínico del Centro Hospitalario Pereira Rossell junto a una revisión bibliográfica del tema.

Palabras claves: citomegalovirus, embarazo, infección congénita, repercusiones neonatales, prevención.

1. Residente segundo año, Clínica Ginecológica C, Facultad de Medicina, Universidad de la República.
2. Asistente, Clínica Ginecológica C, Facultad de Medicina, Universidad de la República.
3. Asistente interina, Clínica ginecológica C, Facultad de Medicina, Universidad de la República.
4. Profesor Titular Clínica Ginecológica C, Facultad de Medicina, Universidad de la República.

Correspondencia: Dra. Romina Della Ventura
Email: rominadellaventura@gmail.com

Recibido: 1/10/2020 Aceptado: 18/11/2020

Abstract

CMV infection is highly prevalent worldwide in the general population. The most serious clinical symptoms occur in congenital infection and immunosuppressed patients. It is one of the most frequent congenital infections, with an incidence of maternal primary infection of 1-1.5%. It is usually asymptomatic and has an estimat-

ed prevalence of infected neonates of between 0.6-0.7%. Congenital CMV infection is one of the main causes of hearing loss and neurodevelopmental disorders, generating immediate and long-term sequelae. Currently, hygienic-sanitary measures during pregnancy constitute the fundamental pillar for the prevention of this infection.

With the aim of spreading this pathology and promoting prophylactic measures to prevent this infection during pregnancy, a clinical case of the Pereira Rossell Hospital Center is presented together with a bibliographic review of the subject.

Key words: cytomegalovirus, pregnancy, congenital infection, neonatal repercussions, prevention.

INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus (CMV) es un ADN virus, de la familia *Herpesviridae* que establece un estado de latencia celular después de la primoinfección con capacidad de reactivación, por lo cual la infección congénita puede ocurrir como resultado de una infección primaria, una reactivación latente o por una infección por una nueva cepa de CMV. Existen varios serotipos del mismo. Se trata de un virus ubicuo cuya prevalencia es elevada dependiendo de factores geográficos, socioeconómicos y antecedentes étnicos.⁽¹⁾

La incidencia de infección congénita por CMV con expresión clínica en el Servicio de Recién Nacidos del Centro Hospitalario Pereira Rossell entre el 1 de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2018 fue de 0,2/1.000 nacidos vivos.⁽²⁾ Se presenta de forma asintomática hasta en el 90% de los casos. Con una prevalencia a nivel mundial entre 5 a 20 cada 1.000 nacimientos.⁽³⁾

El virus se transmite por la saliva, orina, secreciones vaginales, semen, vía transplacentaria y por la leche materna. Cabe destacar que una importante vía de diseminación de esta infección la constituyen los niños pequeños, ya que los menores de 3 años, con infección por CMV adquirida, después del nacimiento lo excretan en la orina y la saliva durante una media de 18 meses. Es por ello que las madres seronegativas con niños que asisten a guarderías y las embarazadas que trabajan en guarderías u hospitales tienen un riesgo importante de contraer la infección por CMV. Puede transmitirse además por transfusión de sangre y trasplante de órganos, siendo también susceptibles todas aquellas madres inmunocomprometidas por alguna razón.⁽⁴⁻⁷⁾

El período de incubación es variable, entre 3 y 12 semanas. La infección suele ser asintomática en pacientes inmunocompetentes, pero ocasionalmente puede producir un cuadro pseudogripal o un síndrome mononucleósico con fiebre, astenia, faringitis y artromialgias.⁽⁴⁾

La seroprevalencia en gestantes es aproximadamente del 60% pero es más elevada en pacientes procedentes de países en vías de desarrollo o con hijos que concurren a guarderías. La incidencia de infección materna primaria es de 1-1,5%, la que suele ser asintomática, y presenta una prevalencia estimada de neonatos infectados entre 0,6 y 0,7%.^(1,7) La seroconversión ocurre en aproximadamente 1 a 4% de las mujeres embarazadas seronegativas.^(5,6)

La infección congénita es más frecuente y más severa en el caso de una primoinfección materna. La transmisión vertical puede ocurrir durante todo el embarazo existiendo mayor afectación fetal cuando la misma ocurre en el primer y el segundo trimestre, sien-

do sin embargo la probabilidad de transmisión mayor en el tercer trimestre. De manera global existe un 40% de transmisión vertical, siendo sintomática en un 10-15%. Presenta mayor riesgo de transmisión a mayor edad gestacional, con un 30% en el primer trimestre, 45% en el segundo trimestre y 65-70% en el último trimestre.^(1,4,7) Su gravedad es proporcional al momento de infección, como mencionamos, y a la carga viral que presente.⁽⁷⁾

Las infecciones maternas secundarias (reactivación o reinfección) tienen un riesgo de transmisión bajo de entre 1 y 3% debido a la presencia de inmunidad previa.⁽¹⁾

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de una paciente de 22 años, procedente de Durazno, primigesta, sin antecedentes personales a destacar.

Ingresa al CHPR cursando una gestación de 36 semanas. Embarazo de captación tardía, mal tolerado por diabetes gestacional diagnosticada en tercer trimestre, con glicemia en ayuno de 1,05 mg/dl, en tratamiento con dieta, con buen control metabólico.

Es enviada desde el Hospital de Durazno para valoración por ecografía y Doppler alterados. Ecografía que informa crecimiento fetal en percentil 13, líquido amniótico disminuido subjetivamente e hipertrofia miocárdica, pequeña comunicación interventricular (CIV) apical, alteración del ritmo aislado durante el examen. Se recomienda realizar un ecocardiograma fetal. Del Doppler se destaca arteria umbilical con episodios de ausencia de flujo en diástole.

Al examen físico al ingreso presenta altura uterina discordante en menos, dinámica uterina espontánea irregular, tono uterino normal y latidos fetales normales al monitor.

Durante la valoración al ingreso se solicita ecografía obstétrica que informa: 36 semanas de gestación, líquido amniótico disminuido con columna vertical mayor de 15 mm. Placenta posterior, normoinsera, grado III. Peso fetal estimado 2046 gramos (g), percentil 2 (<https://medicinafetalbarcelona.org/calc>). Probable cardiomegalia. Rastreo morfológico cardíaco que impresiona normal, a descartar patología con ecocardiograma post natal.

Se realiza eco Doppler que informa: resistencias maternas normales. Arteria umbilical con resistencias aumentadas e índice cerebro placentario en percentil 1 (patológico). Resto normal.

Con planteo de restricción del crecimiento intrauterino estadio 1, se decide iniciar inducción de la maduración pulmonar fetal con dexametasona 6 mg intramuscular, manteniendo una conducta expectante y vigilante.

Durante la monitorización de la frecuencia cardíaca fetal se constata desaceleración tardía (DIPS II) y escasa variabilidad (figura 1). Se decide realizar amniorrexis, constatando líquido amniótico meconial fluido.

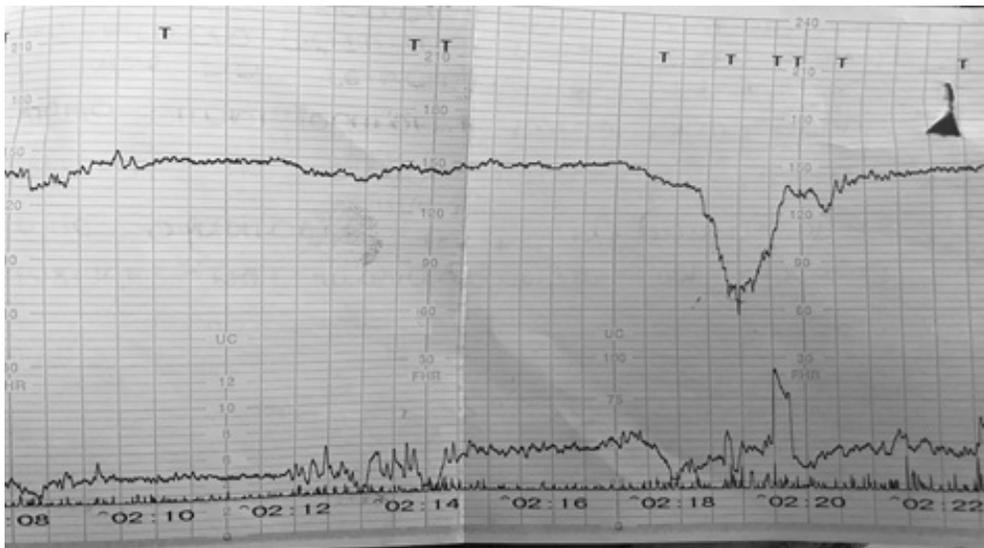
La paciente permanece monitorizada, se observa desaceleración variable que alcanza los 70 lpm, continuando con escasa variabilidad de la frecuencia cardíaca fetal (figura 2).

Dado un patrón no tranquilizador de la frecuencia cardíaca fetal, en feto con restricción del crecimiento intrauterino y líquido amniótico meconial, con situación obstétrica desfavorable, se decide finalizar la gestación mediante operación cesárea de urgencia. Se realiza la misma sin incidentes. Placenta completa, sin alteraciones macroscópicas, que se envía a estudio anatomopatológico. Se obtiene recién nacido de sexo masculino, de 1940 g, Apgar 8/10, sin acidosis de cordón.

Figura 1.
Monitorización de la frecuencia cardiaca fetal: se observa desaceleración tardía



Figura 2.
Desaceleración variable



Al examen físico del recién nacido se constata la presencia lesiones purpúricas generalizadas a predominio de dorso de tipo Blueberry Muffin Baby (figura 3), que aumentan durante los minutos de vida, acom-

pañado de ictericia universal y hepatoesplenomegalia. Ingresa a centro de cuidados intensivos para valoración clínica, paraclínica y control metabólico, con diagnóstico clínico presuntivo de CMV congénita.

Figura 3.

Recién nacido a los 30 minutos de vida



Se reinterroga a la paciente luego del nacimiento sobre síntomas maternos de infección por CMV durante el embarazo. Refiere que en el primer trimestre de gestación presentó síndrome de impregnación viral, dado por astenia, adinamia, artromialgias y rinitis de días de evolución. Cuadro que revierte con tratamiento sintomático y no se acompaña de elementos de síndrome toxiinfectioso. Niega contacto con niños que asisten a guarderías.

De la paraclínica materna se destaca: serología para citomegalovirus con IgG 99,0 (reactivo) e IgM 0,2 (no reactivo). Toxoplasmosis IgG inmunizada. VDRL, VIH y virus de hepatitis B no reactivos. Virus de herpes simples 1 y 2 negativos.

La anatomía patológica de la placenta informa secciones correspondientes a placen-

ta con desarrollo vellositario de un órgano prematuro. Se reconocen células de inclusión citomegálica en el estroma vellositario. Vellositis crónica severa y vellosidades avasculares.

De la paraclínica del recién nacido, se destaca, en lo infeccioso: PCR CMV orina: positivo. PCR CMV sangre: 4900 copias/ml. Se realiza tratamiento con ganciclovir intravenoso por 18 días y luego se rota a valganciclovir por vía oral.

Pancitopenia que requiere 12 transfusiones de plaquetas, 1 transfusión de glóbulos rojos y neupogen por 72 horas. A la semana de vida permanece con plaquetopenia mantenida, por lo que se administra inmunoglobulina 1 gramo/kilo dosis única.

Se realiza resonancia magnética de cráneo, que informa retraso para la edad de mielinización. Asimetría en las cisternas silvianas a expensas de un mayor tamaño a derecha. Los espacios subaracnoideos basales son de mayores dimensiones que el resto.

Figura 4.

Fotografía del niño al año de vida (cedida por la madre)



En la evolución el neonato presenta un buen ascenso ponderal. Se le otorga el alta a domicilio a los 21 días de vida, con un peso de 2450 g. Alimentación por vía oral total con pecho directo.

Al momento de la publicación el niño tiene un año de vida, no presenta alteraciones a nivel del neurodesarrollo; no padece alteraciones auditivas ni visuales; presenta al examen físico, esplenomegalia sin otras alteraciones. Pendiente valoración de calcificaciones de cráneo mediante nueva resonancia magnética. (Figura 4).

DISCUSIÓN

El diagnóstico prenatal de infección por CMV hubiese sido fundamental en el caso de nuestra paciente. Se destaca en primer lugar que está recomendada la realización de *screening* de rutina para infección primaria en mujeres embarazadas. Las indicaciones para solicitarlo son: clínica de infección materna, contacto de riesgo (gestante seronegativa en contacto con lactantes o niños que asisten a guarderías), hallazgos ecográficos compatibles con infección, restricción del crecimiento intrauterino precoz, pliegue nuchal aumentado persistente con cariotipo/array-CGH normal, infección por VIH, inmunosupresión, hidropesía, ascitis, cardiomegalia, hepatoesplenomegalia.^(1,6,7)

El diagnóstico de infección primaria comienza con la cuantificación de CMV IgG e IgM. Solo IgM positivo no confirma diagnóstico de infección primaria. Menos de un 10-30% de mujeres con IgM positiva presentan infección primaria. La IgM puede persistir positiva más de 12 meses, presentando un patrón de descenso lento. El diagnóstico se confirma de presentar seroconversión o IgM positiva con baja avidéz IgG, alcanzando una

sensibilidad del 92%, siendo esta última la prueba más fiable.⁽⁶⁻⁹⁾

IgG positiva e IgM negativa indica infección primaria de hace más de 2-3 meses, pero esta situación en el contexto de marcadores ecográficos sugestivos de infección, los cuales no fueron detectados en los estudios realizados en nuestra paciente, no puede descartar una infección primaria al inicio de la gestación.^(4,9)

Es frecuente encontrarse con resultados falsos positivos, que pueden aparecer tras otras infecciones.^(7,9)

En algunos casos es necesaria la amniocentesis, con técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para CMV para diagnóstico prenatal oportuno.^(7,10) Tiene alta sensibilidad y especificidad (del 90 al 98% y del 92 al 98%, respectivamente).⁽⁹⁾

La resonancia magnética intracraneal en el feto brinda información adicional, sobre todo de las lesiones corticales, fosa posterior y cerebelo, siendo una técnica complementaria que aumenta la sensibilidad diagnóstica en el tercer trimestre.⁽⁴⁾

Se debe tener en cuenta que la muestra de líquido amniótico debe obtenerse después de la semana 21 de gestación y por lo menos de 6 a 9 semanas después de la infección materna para que el virus se excrete en cantidad suficiente por la orina fetal, presentando un valor predictivo negativo de 100%.^(7,9)

El ADN viral en sangre materna, después de una infección primaria suele persistir positivo en sangre durante 1 mes y en las recurrencias se puede positivizar, pero es menos frecuente.⁽¹⁾

Respecto a los fetos infectados, solo un 10-15% presenta síntomas al nacer, como el caso de nuestro recién nacido. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: pla-

quetopenia, anemia, hepatoesplenomegalia, ictericia; a nivel del sistema nervioso central, microcefalia, convulsiones, hipotonía, coriorretinitis; restricción del crecimiento. Muchas de estas manifestaciones se comprobaron en nuestro paciente. Además, la mayoría presentarán secuelas visuales, auditivas y del neurodesarrollo.^(7,10)

El 85–90% de los recién nacidos son asintomáticos al nacimiento; de ellos, un 10–15% pueden presentar secuelas tardías como defectos auditivos, en un 11-12%, y retraso psicomotor, en un 6,5%. Las infecciones neonatales que se adquieren por el canal de parto o lactancia materna no presentan efecto en el desarrollo neurológico posterior, pero hay casos descritos de sepsis en pretérminos severos.^(1,6)

En cuanto al tratamiento que se recomienda en recién nacidos infectados se ha visto un efecto favorable con el uso oral de valganciclovir durante 6 meses, tanto en el neurodesarrollo como en la mejoría de la pérdida auditiva de niños con infección congénita por CMV.^(11,12)

Se comienza con ganciclovir intravenoso por al menos 2-3 semanas, luego se continúa con valganciclovir hasta completar las 6 semanas si el neonato tolera la vía oral y presenta buena respuesta en la disminución de la carga viral, tal como se realizó en nuestra paciente.⁽¹¹⁾

Actualmente, en nuestro medio se utiliza valganciclovir, suspensión que ha demostrado efectividad así como buena tolerancia, pudiendo ser apropiada para tratamientos prolongados, lo que disminuye el riesgo de infección nosocomial y los costos hospitalarios.^(10,13)

Por último, se hace referencia a las medidas profilácticas para evitar la primoinfección: se recomienda evitar el contacto con

pacientes excretores, lo que se dificulta dado que los mismos son asintomáticos. Las mujeres que trabajan en guarderías deben realizarse un buen lavado de manos tras cambiar pañales, y evitar compartir comidas, bebidas y vasos.⁽⁷⁾

CONCLUSIONES

Frente a la presencia de elementos clínicos y/o paraclínicos sugestivos de infección por CMV es fundamental el diagnóstico prenatal de forma precoz con las técnicas mencionadas dado las importantes secuelas que la infección pueda generar.

La primoinfección materna se puede evitar durante el embarazo mediante estrategias de prevención y promoción de salud, orientando y educando a embarazadas, promoviendo medidas de higiene e identificando embarazos de riesgo.

Es importante la existencia de estrategias eficaces para prevenir la transmisión.

El tratamiento adecuado con antivirales permite reducir las secuelas de los recién nacidos con CMV, llevando a mejorar su calidad de vida.

Bibliografía

1. Nyholm, J, Schleiss, M. Prevention of maternal cytomegalovirus infection: current status and future prospects. *Int J Women's Health* 2010;2:23–35. doi: 10.2147/ijwh.s5782
2. Dendi A, Mattos M, Sobrero H, Moraes M. Serie de casos de pacientes con infección congénita a citomegalovirus sintomática en el Servicio de Recién Nacidos del Centro Hospitalario Pereira Rossell. 2019.
3. Luck S, Wieringa J, Blázquez D, Henneke P, Schuster K, Butler K, et al. Congenital cytomegalovirus: a European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36(12):1205-13.
4. Clinic Barcelona. Protocolo: Infecciones Torch y por parvovirus B19

- en la gestación. Disponible en: <https://medicinafetalbarcelona.org/protocolos/es/patologia-materna-obstetrica/infecciones%20torch%20y%20pvh19.pdf>
5. Sheffield JS, Boppana SB. Cytomegalovirus infection in pregnancy. Disponible en <http://www.uptodate.com>
 6. Johnson J, Anderson B. Screening, prevention and treatment of congenital cytomegalovirus. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014;41(4):593-9. doi: 10.1016/j.ogc.2014.08.005
 7. Figueras J, Botet F, y Álvarez E. Servicio de Neonatología. ICGON. Hospital Clínico. Universidad de Barcelona. Barcelona. España. *An Pediatr Contin.* 2012;10(6):305-12
 8. 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.
 9. Martín Peinador, Y. Grupo de Patología Infecciosa AEPap. Aproximación diagnóstica a la infección por citomegalovirus. Junio de 2014. Disponible en: https://www.aepap.org/sites/default/files/documento_cmV.pdf
 10. Moraes M, Gesuele JP, Rodríguez A, Vaz Ferreira C, Buonomo F, Ghione A et al. Infección congénita por citomegalovirus: Primer reporte nacional de tratamiento con valganciclovir vía oral en recién nacidos. *Arch. Pediatr. Urug.* 2013 Dic;84(4): 275-280. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492013000400005
 11. Mejías Quintero ME, Huertas González JM, Salem Salem H. Citomegalovirus y embarazo: reporte de dos casos clínicos. *Rev Per Ginecol Obstet.* 2016;62(1): 77-83. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v62n1/a08v62n1.pdf>
 12. Walker SP, Palma-Dias R, Wood EM, Shekleton P, Giles ML. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2013 Apr 18;13:96. doi: 10.1186/1471-2393-13-96. PMID: 23594714; PMCID: PMC3661373.
 13. Kimberlin DW, Jester PM, Sánchez PJ, Ahmed A, Arav-Boger R, Michael MG, et al. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *N Engl J Med.* 2015;372(10):933-43. doi.org/10.1056/NEJMoa1404599.