

Cribado de Citomegalovirus en mujeres embarazadas**Screening for cytomegalovirus in pregnant women**

Durán-Chávez José A. *, Pérez-Castillo Andrea R. **, Quispe-Alcocer Denys A. *, Guamán-Flores Wendy Y. ****, Jaramillo-Puga Marilin. E*****, Ormaza Buitrón Diana E.*******

* Doctor en Medicina. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador

** Doctor en Medicina. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador

*** Doctor en Medicina. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador

**** Doctor en Medicina. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador

***** Doctor en Medicina. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador

***** Doctor en Medicina. Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Central del Ecuador

Email de contacto: jaduran_1975@yahoo.com

Resumen.

Introducción: El citomegalovirus (CMV) es un ADN virus, de la familia Herpesviridae, constituye una de las principales causas de infecciones congénitas en el mundo, la prevalencia general de nacimientos en países desarrollados es de 0,64% y la incidencia del 1% - 7%. La tasa de adquisición de CMV en mujeres embarazadas es de 2% anual, en el nivel socioeconómico medio-alto y 6% en niveles más bajos. La susceptibilidad es mayor en mujeres afroamericanas e hispanas. El riesgo de transmisión materno-fetal se incrementa con el avance de la edad gestacional, además depende de la seroconversión materna tanto en la primoinfección (30-40%) como en la reactivación (1-2%), poniendo en evidencia que la inmunidad materna preexistente no previene la transmisión intrauterina o el desarrollo de la enfermedad.

Objetivo: Evaluar la frecuencia de infección por Citomegalovirus en mujeres embarazadas.

Material y métodos: Se realizó un estudio no experimental, observacional – transversal en el Hospital Básico PROVIDA, de la ciudad de Latacunga, Ecuador. Se analizaron 981 resultados de screening de IgG e IgM para CMV, de mujeres gestantes en edades entre 14 y 45 años que cursaban el primer trimestre de embarazo, del periodo comprendido entre el 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2016. Se utilizaron métodos estadísticos descriptivos.

Resultados: La IgG fue positiva el 95,7% y ningún resultado positivo para IgM.

Conclusiones: No podemos apoyar el cribado universal de CMV, por la baja prevalencia de primoinfección.

Palabras clave: Citomegalovirus, mujeres embarazadas, cribado, prevalencia, Ecuador

Abstract.

Introduction: Cytomegalovirus (CMV) is a DNA virus of the family Herpesviridae, constitutes one of the main causes of congenital infections in the world, the overall prevalence of births in developed countries is 0.64% and the incidence of 1% - 7%. The rate of acquisition of CMV in pregnant women is 2% per year, in the medium-high socioeconomic level and 6% at lower levels. The susceptibility is greater in African-American and Hispanic women. The risk of maternal-fetal transmission increases with advancing gestational age, also (30-40%) depends on maternal primary infection both seroconversion and in the revival (1-2%), highlighting that the pre-existing maternal immunity not prevent intrauterine transmission or the development of the disease.

Objective: To evaluate the frequency of Cytomegalovirus infection in pregnant women.

Material and methods: a study of non-experimental, observational - cross in the pro-life basic Hospital, of the city of Latacunga, Ecuador. Analyzed 981 results of screening for IgG and IgM for CMV, pregnant women in



ages between 14 and 45 years who were enrolled in the first trimester of pregnancy, the period between January 1, 2013 to December 31, 2016. Descriptive statistical methods were used.

Results: IgG positive was 95.7% and no positive result for IgM.

Conclusions: We cannot support universal screening for CMV, by the low prevalence of infection.

Key words: Cytomegalovirus, pregnant women, screening, prevalence, Ecuador

Recibido: 31-7-2018

Revisado: 3-9-2018

Aceptado: 4-9-2018

Introducción.

El citomegalovirus (CMV) es un ADN virus, de la familia Herpesviridae (1) y constituye una de las principales causas de infecciones congénitas en el mundo, la prevalencia general de nacimientos en países desarrollados es de 0,64% y la incidencia del 1% - 7% (2)(3). La tasa de adquisición de CMV en mujeres embarazadas es de 2% anual para el nivel socioeconómico medio-alto y 6% en niveles más bajos (4). La susceptibilidad es mayor en mujeres afroamericanas e hispanas (3). El riesgo de transmisión materno-fetal se incrementa con el avance de la edad gestacional, además depende de la seroconversión materna tanto en la primoinfección (30-40%) como en la reactivación (1-2%) (5), poniendo en evidencia que la inmunidad materna preexistente no previene la transmisión intrauterina o el desarrollo de la enfermedad (6).

Entre los niños infectados de madres con primoinfección el 10 - 15% serán sintomáticos al nacer, y de estos el 90% presentarán secuelas. Por otro lado en madres con reinfección solo el 1% serán sintomáticos con secuelas del 5 - 15%.

Las complicaciones suelen ser más graves cuando es una primoinfección que ocurre en periodos tempranos del embarazo (5). La muerte fetal o neonatal en niños con infección congénita por CMV ocurre aproximadamente en el 10% de los casos (3), la hipoacusia neurosensorial es la secuela más diagnosticada seguida de retraso mental, parálisis cerebral, microcefalia y problemas visuales (2)(7)(8)

En la actualidad no existe un consenso para realizar el tamizaje universal en la detección de CMV en el embarazo, por la falta de una terapia efectiva en la prevención de la infección congénita; en muchos países europeos en casos de infección demostrada se ofrece el aborto terapéutico (1)(5)(9)(10). Sin embargo el estudio de Cahill y cols. que abordó el costo-beneficio y

factibilidad del cribado materno para CMV, concluyó que una conducta aceptable sería realizar exámenes serológicos solo a mujeres de alto riesgo o aquellas con ecografía anormal (11).

Distinguir entre infección primaria y reactivación es difícil debido a que la IgM es detectable en menos de 30% de las mujeres con infección primaria y puede persistir incluso hasta 12 meses después de la misma (12). La detección de IgG puede indicar exposición previa al embarazo o aumentar por una nueva cepa de CMV o reactivación del virus latente durante el embarazo. Para mejorar la capacidad de identificar la infección primaria se utiliza la detección de avidez de IgG, una medida de la madurez de anticuerpos; en caso de existir detección de IgM e IgG combinada con baja avidez de IgG sugiere una infección primaria por CMV ocurrida en los últimos 3-4 meses (1).

Las mujeres con mayor riesgo de primo-infección incluyen a aquellas en edad fértil como: niñas, trabajadoras de la salud en contacto con niños y mujeres con niños pequeños en su hogar. Todas las mujeres en edad fértil, independientemente de la presencia o ausencia de factores de riesgo, deben ser aconsejadas para reducir el riesgo de adquisición de CMV mediante prácticas de higiene como lavado adecuado de manos, evitar el contacto con fluidos (saliva, orina) de niños, especialmente con aquellos bajo 36 meses de edad (12). Según Revello y cols esto representa una estrategia responsable y aceptable de prevención primaria para reducir el riesgo potencial de infección por CMV congénita (13).

En Ecuador los datos epidemiológicos sobre este tema son escasos, razón por la que se justifica indagar la utilidad del cribado para la infección por CMV en mujeres embarazadas y así aportar un mejor entendimiento de la problemática de salud, lo cual permitirá diseñar y desarrollar programas de prevención y atención médica



adecuados a las necesidades y características de la población.

Objetivo

Evaluar la frecuencia de infección por Citomegalovirus en mujeres embarazadas atendidas en el hospital básico PROVIDA durante el periodo 2013-2016.

Material y métodos

Se realizó un estudio no experimental observacional – transversal en el Hospital Básico PROVIDA, de la ciudad de Latacunga, Ecuador. Se analizaron 981 resultados de screening de IgG e IgM para CMV, de mujeres gestantes en edad entre 14 y 45 años que cursaban el primer trimestre de embarazo. Las pruebas analizadas fueron del periodo comprendido entre el 1 de enero de 2013 al 31 de diciembre de 2016.

Las muestras de sangre para el cribado obtuvieron a través de punción venosa recolectadas en tubo de tapa roja y consiguieron el proceso de laboratorio. Los resultados de inmunoglobulinas fueron obtenidos mediante técnica de quimioluminiscencia.

El análisis estadístico se realizó con el software SPSS v.23, se aplicó estadística descriptiva en la variable edad se obtuvo media, desviación estándar, mínima y máxima. Se realizó el cálculo de frecuencia para los resultados positivos y negativos de IgG e IgM, su distribución según grupos de edad y comportamiento según los años de estudio.

Resultados

De 981 resultados analizados:

La media de edad fue $29,39 \pm 5,68$

La edad mínima: 14

La edad máxima: 45 años.

La IgG fue positiva el 95,7%

No se obtuvo ningún resultado positivo para IgM.

Tabla 1. Distribución según los resultados de inmunoglobulinas

Resultado	IgG			IgM		
	n	%	IC	n	%	IC
Positivo	939	95,7	94,26 – 96,82	0	0	0 - 0,39
Negativo	42	4,3	3,18 – 5,74	981	100	99,81 – 100
Total	981	100		981	100	

n: número

%: porcentaje

IC: Intervalo de Confianza 95%

Fuente: Resultados de laboratorio Hospital Básico PROVIDA. Elaboración propia de los Autores

Tabla 2. Distribución de resultados de IgG según el grupo de edad

Resultado Positivo

Edad	n	%	IC
14-21	80	8,15	6,60-10,04
22-26	258	26,3	23,64-29,14
27-32	381	38,8	35,84-41,93
33-39	188	19,1	16,82-21,75
40-45	32	3,2	2,32-4,57
Total	939	95,7	

Resultado negativo

Edad	n	%	IC
14-21	8	0,8	0,41-1,60
22-26	13	1,3	0,68-2,25
27-32	15	1,5	0,93-2,51
33-39	5	0,5	0,22-1,19
40-45	1	0,1	0,02-0,58
Total	42	4,3	

n: número

#: porcentaje del total

IC: Intervalo de Confianza 95%

Fuente: Resultados de laboratorio Hospital Básico PROVIDA. Elaboración propia de los Autores

El valor de IgM fue negativo en todas las pacientes.

Tabla 3. Distribución de resultados de IgG según años de estudio

Año	Positivo		Negativo	
	n	%	n	%
2013	237	97,1	7	2,9
2014	233	93,6	16	6,4
2015	234	93,2	17	6,7
2016	235	99,1	2	0,9
Total	939		42	

n: número

#: porcentaje del total por año

Intervalo de Confianza 95%

Fuente: Resultados de laboratorio Hospital Básico PROVIDA. Elaboración propia de los Autores

La determinación de IgM fue negativa todos los años.

Discusión

La seropositividad de anticuerpos IgG anti-CMV de este estudio fue de 95,7%. Gonzales-García y cols. reportó una seroprevalencia de CMV positiva para IgG en mujeres embarazadas durante el primer trimestre de 90,4% (14), y valores similares han sido reportados en los últimos años en México 97% (2), Chile 95% (15), Brasil 96,45% (16) y otros países de América latina y África (17). En contraste en Canadá y Estados Unidos la seropositividad es menor (5).

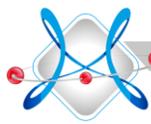
La alta seropositividad de IgG en mujeres gestantes para CMV permite suponer que la mayoría de las infecciones congénitas por CMV se deberían a una reinfección o reactivación del virus, existiendo un bajo riesgo de transmisión (15).

La principal observación de nuestro estudio es que no se reportó ningún valor positivo para IgM. Suarez y cols. investigaron la ocurrencia de

primoinfección en mujeres gestantes y encontraron que el 95% de las participantes tenían memoria inmunitaria y demostró que la incidencia de CMV congénito es de 1 en 1000 embarazadas (18). Gonzales-García et al, de un total de 177 pruebas, 4 (2.3%) fueron reactivas para IgM y procedió a realizar la prueba de avididad de IgG encontrando 2 (1.15%) pacientes con avididad baja o infección primaria y riesgo alto de transmisión intrauterina, y 2 (1.15%) con avididad alta o infección previa con riesgo bajo de transmisión intrauterina, sin reportar CMV congénito durante el seguimiento de las madres que tuvieron IgM positiva (14). Polanco- Marín y cols. reportan que de 187 mujeres que cursaban el primer trimestre de gestación 1,15% del total presentó infección primaria durante el embarazo y en el seguimiento ninguno de sus productos presentaron manifestaciones clínicas de infección al momento del nacimiento y a su vez la IgM específica contra CMV en estos neonatos fue negativa (19). Estos estudios sugieren que la incidencia de primoinfección es muy baja.

Yamamoto y cols. en su estudio indican que el screening para CMV no es costo efectivo tanto por la baja posibilidad de detectar seroconversiones como por la posibilidad de reinfección, a su vez la alta prevalencia hace sospechar una alta frecuencia de la enfermedad y concluye que es necesario realizar estudios de prevalencia en recién nacidos por PCR o cultivos para poder cuantificar la real magnitud del problema (15).

En España no se recomienda la realización de cribado serológico sistemático frente a CMV durante el embarazo debido a que la serología no diagnostica los casos de reinfección o reactivación vírica en mujeres previamente inmunes y en estos casos la probabilidad de infección congénita sintomática es baja, pero si se mantiene medidas educativas para prevenir la infección por CMV (20). M.G. Revello et al, demostró que la educación prenatal sobre el CMV y medidas de higiene a las mujeres seronegativas disminuye el riesgo de contraer una primoinfección (1.2%) en comparación con no aconsejar (7.6%) con un OR 0.15 (IC 95% 0.05-0.43) (13).



Existen factores que apoyan el cribado universal 3. como: la posibilidad de identificar gestantes seronegativas y establecer medidas de profilaxis higiénico-sanitarias oportunas (21), realizar un diagnóstico de primoinfección por seroconversión o por presencia de IgM junto a anticuerpos de IgG de baja avididad y cuando estos sean positivos realizar un test de PCR cuantitativa en líquido amniótico a partir de la semana 21 de gestación 5. para diagnosticar infección fetal, determinar el grado de afectación y dar tratamiento a tiempo (22). Y a su vez diagnosticar de forma precoz la infección congénita por CMV debido a que la infección es mayoritariamente asintomática y las secuelas aparecen en dos terceras partes de los niños sin síntomas al nacimiento (23). La ausencia de una vacuna eficaz, la imposibilidad de medidas preventivas y terapéuticas eficaces en la embarazada, la dificultad para diagnosticar una reactivación vírica, la baja accesibilidad a las técnicas diagnósticas son factores en contra de realizar el cribado universal (22)(24)(25)(26).

Conclusiones:

No se sustenta realizar el cribado universal de CMV, por la baja prevalencia de primoinfección en las mujeres embarazadas en este estudio.

Conflicto de interés: Los autores no reportan tener conflicto de interés alguno

Referencias bibliográficas:

1. Cofre F, Delpiano L, Labraña Y, Reyes A, Sandoval A, Izquierdo G. Síndrome de TORCH: enfoque racional del diagnóstico y tratamiento pre y post natal. Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Neonatales Sociedad Chilena de Infectología, 2016. Rev Chil Infectol. 2016;33(2):191–216. URL: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182016000200010
2. Alvarado-Esquivel C, Hernández-Tinoco J, Sánchez-Anguiano LF, Ramos-Nevárez A, Cerrillo-Soto SM, Estrada-Martínez S, et al. Seroepidemiology of cytomegalovirus infection in pregnant women in Durango City, Mexico. BMC Infect Dis. 2014;14(1):484. URL: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84908142714&partnerID=tZOTx3y1>
3. Adler SP. Screening for cytomegalovirus during pregnancy. Infect Dis Obstet Gynecol. 2011;2011.
4. Keller M a, Stiehm ER. Passive immunity in prevention and treatment of infectious diseases. Clin Microbiol Rev. 2000;13(4):602–14. URL: <http://pubmedcentralcanada.ca/picrender.cgi?accid=PMC88952&blobtype=pdf>
5. Wizman S, Lamarre V, Coic L, Kakkar F, Le Meur J-B, Rousseau C, et al. Awareness of cytomegalovirus and risk factors for susceptibility among pregnant women, in Montreal, Canada. BMC Pregnancy Childbirth. 2016;16:1–8 8p.
6. Ministerio de salud de Chile. Guía Clínica Perinatal. 2015.
7. Walker SP, Palma-Dias R, Wood EM, Shekleton P, Giles ML. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. BMC Pregnancy Childbirth. 2013;13. URL: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3661373&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
8. Wallon M, Peyron F, Cornu C, Vinault S, Abrahamowicz M, Bonithon Kopp C, et al. Congenital toxoplasma infection: Monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. Clin Infect Dis. 2013;56(9):1223–31.
9. Nishida K, Morioka I, Nakamachi Y, Kobayashi Y, Imanishi T, Kawano S, et al. Neurological outcomes in symptomatic congenital cytomegalovirus-infected infants after introduction of newborn urine screening and antiviral treatment. Brain Dev. 2016;38(2):209–16.
10. Baquero-Artigao F. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. An Pediatr. 2009;71(6):535–47. URL: http://www.aeped.es/sites/default/files/cmvg_congenito_consenso_seip.pdf
11. Cahill AG, Odibo AO, Stamilio DM, Macones GA. Screening and treating for primary cytomegalovirus infection in pregnancy: where do



- we stand? A decision-analytic and economic analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2009;201(5):466.e1-466.e7. 20.
12. Hamilton S, Van Zuylen W, Shand A, Scott GM, Naing Z, Hall B, et al. Prevention of congenital cytomegalovirus complications by maternal and neonatal treatments: a systematic review. *Rev Med Virol.* 2014;24(1):420-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25316174>. 21.
13. Revello MG, Tibaldi C, Masuelli G, Frisina V, Sacchi A, Furione M, et al. Prevention of Primary Cytomegalovirus Infection in Pregnancy. *EBioMedicine.* 2015;2(9):1205-10. 22.
14. González-García CL, Reyes-Méndez MA, Ortega-Pierres LE, Rodríguez-Sánchez AP, Sandoval-Guido V, Sereno-Coló JA. Seroprevalencia y detección de infección primaria por citomegalovirus mediante prueba de avidéz IgG en el primer trimestre de embarazo. *Salud Publica Mex.* 2014;56(6):619-24. 24.
15. Yamamoto C M, Prado D P, Wilhelm B J, Bradford R, Lira P F, Insunza F A, et al. Alta Prevalencia De Igg Anti Citomegalovirus En 583 Embarazos: Hospital Padre Hurtado. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2009;74(2):102-6. 25.
16. Souza MA, Passos AM, Treitinger A, Spada C. Seroprevalence of cytomegalovirus antibodies in blood donors in southern, Brazil. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2010;43(4):359-61. 26.
17. Lobato-Silva D de F, Lobato-Silva D de F. Citomegalovirus: epidemiologia baseada en dados de soroprevalencia. *Rev Pan-Amazônica Saúde.* 2016;7(esp):213-9.
18. Suárez González M, Briones M. H, Luchsinger F. V, Schultz A. R, Peña C. M, De Diego C. S, et al. Primoinfección por citomegalovirus en embarazadas de diferente condición socioeconómica. *Rev Med Chil.* 1994;122(10):1153-7.
19. Polanco-Marín GG, Puerto FI, Puerto-Solís M, González-Losa MDR, Albertos-alpuche NE, Baeza-Bacab MA. Prevalencia e incidencia de infección por citomegalovirus en mujeres embarazadas del estado de Yucatán, México. *Rev Biomed.* 1996;7(3):127-31.
- Baquero-Artigao F. Citomegalovirus congénito: ¿es necesario un cribado serológico durante el embarazo? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2010;28(6):363-9.
- Adler SP. Prevention of Maternal-Fetal Transmission of Cytomegalovirus. *EBioMedicine.* 2015;2(9):1027-8.
22. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2008;41(3):192-7.
23. 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(1):355-63.
24. Barbi M, Binda S, Caroppo S, Calvario A, Germinario C, Bozzi A, et al. Multicity Italian Study of Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25(2):156-9.
25. Munro SC, Hall B, Whybin LR, Leader L, Robertson P, Maine GT, et al. Diagnosis of and Screening for Cytomegalovirus Infection in Pregnant Women. *Society.* 2005;43(9):4713-8.
26. Naessens A, Casteels A, Decatte L, Foulon W. A serologic strategy for detecting neonates at risk for congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 2005;146(2):194-7.