



**CONSENSO DE LA FEDERACIÓN COLOMBIANA DE ASOCIACIONES DE PERINATOLOGÍA Y  
MEDICINA MATERNO FETAL (FECOPEN). ENFOQUE Y MANEJO DE LA INFECCIÓN CONGÉNITA  
POR CITOMEGALOVIRUS. BOGOTÁ, 2018**

**CONSENSUS OF THE COLOMBIAN FEDERATION OF ASSOCIATIONS OF PERINATOLOGY AND  
MATERNAL FETAL MEDICINE (FECOPEN). ASSESMENT AND MANAGEMENT OF CONGENITAL  
INFECTION BY CITOMEGALOVIRUS. BOGOTÁ, 2018**

Saulo Molina Giraldo, M.D., MSc <sup>1</sup>

José Luis Perez Olivo, M.D., MPH<sup>2</sup>

Camilo Torres Chaparro, M.D.<sup>3</sup>

Pablo Galvis Centurión, M.D.<sup>4</sup>

Arturo Cardona Ospina, MD<sup>5</sup>

Dario Alberto Santacruz, M.D.<sup>6</sup>

Cristian Hincapié Porras, M.D.<sup>7</sup>

Marcela Buitrago Leal, M.D.<sup>8</sup>

Integrantes del Consenso Nacional de la Federación Colombiana de Asociaciones de Perinatología y Medicina Materno Fetal - FECOPEN

Correspondencia:

Saulo Molina Giraldo MD, MSc

Unidad de Medicina Materno Fetal y Fetoscopia

Carrera 19C #90-30, 4º piso

Bogotá, Colombia

Teléfono 6161799 Extensión 169

[saulo.molina@urosario.edu.co](mailto:saulo.molina@urosario.edu.co), [smolina@fucsalud.edu.co](mailto:smolina@fucsalud.edu.co)

<sup>1</sup>Past Presidente Federación Colombiana de Asociaciones de Perinatología y Medicina Materno Fetal – FECOPEN; Vicepresidente Asociación Bogotana de Perinatología y Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología, Comité Materno Perinatal Federación Latinoamericana de Obstetricia y ginecología, Director programa de especialización Medicina Materno fetal hospital de San José- FUCS Jefe Unidad Materno Fetal de la clínica de la mujer y de la Unidad Materno Fetal de la clínica Materno Infantil Colsubsidio, Bogotá, Colombia.

<sup>2</sup>Médico y cirujano Universidad de Cartagena. Ginecologo y obstetra Universidad de Cartagena. Magister en Salud Publica Universidad de los Andes. Especialista en Medicina Materno fetal Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud FUCS-Hospital de San José-. Profesional en unidad de Medicina Materno Fetal Clinica Santa Cruz de Bocagrande (Cartagena, Bolivar) y Profesional de apoyo en Secretaria Departamental de Salud de Bolivar, Vicepresidente de la Asociacion de Perinatología y Medicina Materno fetal de Bolivar.

<sup>3</sup>Médico ginecobstetra Universidad del Rosario Medicina Materno Fetal. Docente universidad del rosario, docente universidad del bosque, docente universidad de la sabana, Jefe unidad medicina materno fetal Clínica del Country, miembro junta directiva Abp.

<sup>4</sup>Gineco-Obstetra, Especialista en Medicina Materno fetal Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud FUCS-Hospital de San José, Director Científico Unidad de Medicina Materno Fetal NORFETUS – Cucuta, Jefe Editor Revista Signos Vitales Docente Universidad de Pamplona y F.U.C.S Cucuta, Capitulo Nortesantadereano de Medicina Materno Fetal FECOPEN.

<sup>5</sup>Médico y Cirujano Universidad Libre de Cali. Ginecobstetra Universidad de Antioquia. Fetólogo FETUS Brasil. Consultor en medicina materno fetal y morbimortalidad materna y perinatal de FECOLSOG-FECOPEN - OPS-FIGO-FLASOG. Coordinador de la Unidad Materno Fetal de la Clínica del Prado Medellín Colombia

<sup>6</sup>Ginecólogo y Obstetra Universidad Libre Seccional Cali, Medicina Materno Fetal Toledo Hospital Universidad de Toledo Ohio USA, Docente programa de Postgrado en GO, Universidad Libre de Cali , Docente pregrado Universidad Javeriana Cali, Presidente FECOPEN

<sup>7</sup>Médico cirujano Universidad Tecnológica de Pereira, Ginecólogo y Obstetra Universidad del Cauca. Fellow Medicina Materno Fetal Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud FUCS –Hospital de San José

<sup>8</sup>Médica cirujana y Ginecobstetra de la Universidad del Rosario. Especialista en Medicina Materno Fetal de la Universidad del Rosario. Especialista en Epidemiología Clínica con el convenio CES – Universidad del Rosario. Unidad Materno fetal de la Clínica de la Mujer y la Clínica de Country en Bogotá. Presidente de la Asociación Bogotana de Perinatología



## **Resumen**

### **Introducción**

La infección por Citomegalovirus es la infección viral perinatal más común con potencial de causar secuelas en el periodo neonatal y en la edad pediátrica como pérdida auditiva y compromiso del desarrollo psicomotor. El objetivo de este consenso desarrollado fue revisar la literatura de los más recientes estudios y metaanálisis para resumir la evidencia disponible con el fin de brindar a la comunidad científica herramientas que permitan conocer el estado del arte basado en la evidencia y en la opinión de expertos con respecto al enfoque y manejo de la infección congénita por citomegalovirus.

### **Materiales y métodos**

La FECOPEN convocó a una reunión de expertos nacionales, con el propósito de realizar un consenso no formal de expertos basados en una revisión de la literatura para identificar la información más relevante con respecto a definiciones, epidemiología, patogénesis, diagnóstico, diagnóstico diferencial, morbilidad materna, resultados perinatales, tratamiento, seguimiento y aspectos neonatales.

### **Resultados**

La estrategia de búsqueda dio 371 resultados, de los cuales se utilizaron 109 artículos por considerarlos pertinentes y de utilidad en la elaboración de la guía.

### **Conclusión**

Es una entidad multifactorial que requiere un manejo integral. Se propone un esquema práctico de fácil seguimiento.

**Palabras Clave:** Citomegalovirus congénito; citomegalovirus; infección fetal; infección materna primaria; tamizaje, antivirales; globulina hiperinmune; seroconversión



## **Abstract**

### **Introduction**

Cytomegalovirus infection is the most common perinatal viral infection with potential to cause sequelae in the neonatal period and in pediatric age such as hearing loss and compromise of psychomotor development. The objective of this consensus was to review the available literature in order to bring to scientific community all the elements to improve the assessment and treatment in cytomegalovirus perinatal infection.

### **Materials and methods**

The FECOPEN convened a meeting of national experts in order to conduct a non formal consensus based on literature review to identify the most relevant regarding Definitions, Epidemiology, Pathogenesis, Diagnosis, Differential Diagnosis, Morbidity Maternal, perinatal outcomes information, Treatment, follow-up and neonatal aspects.

### **Results**

The search strategy yielded 371 results, of which 109 articles were used because they were considered relevant and useful in the preparation of the guide.

### **Conclusion**

It is a multifactorial disease that requires a comprehensive management. A practical easy Guideline scheme is proposed.

**Keywords:** Congenital cytomegalovirus; cytomegalovirus; fetal infection; primary maternal cytomegalovirus infection; routine screening; antiviral agents; cytomegalovirus IgM; cytomegalovirus hyperimmune globulin; seroconversion



## INTRODUCCIÓN

La infección congénita por citomegalovirus es la infección perinatal más común. (1, 2, 3, 4, 5) Es la principal causa de pérdida auditiva neurosensorial y responsable de alteraciones del desarrollo neurológico a largo plazo (1). Tiene una prevalencia mundial estimada de 0.2 a 6.1%, la cual es inversamente proporcional al nivel socioeconómico, alcanzando cifras de 90% en algunos países de Sudamérica (1). Las infecciones por Citomegalovirus en las mujeres embarazadas generalmente se clasifican como primarias o secundarias. (6) La infección adquirida por primera vez durante la gestación se denomina infección primaria. La infección materna secundaria por Citomegalovirus es aquella que se produce en mujeres con adquisición del virus antes del embarazo y se caracteriza por la presencia de anticuerpos anti Citomegalovirus antes de la concepción. (6)

La mayoría de las mujeres gestantes no tienen conocimiento sobre la posibilidad de infección congénita por Citomegalovirus ni sobre las estrategias disponibles para su prevención (7,8,9), además existen deficiencias en el conocimiento sobre el tema por parte de médicos generales, obstetras, parteras y pediatras. (10) El pobre conocimiento sobre la infección congénita por Citomegalovirus puede estar explicado por varios factores, como el curso asintomático de la mayoría de las infecciones maternas y neonatales, porque las secuelas de la infección congénita frecuentemente se expresan de manera tardía y porque los niños infectados congénitamente que nacieron de madres con anticuerpos preexistentes tienen un desarrollo normal. Todo lo anterior ha llevado a una atención deficiente de infección congénita por Citomegalovirus en países en desarrollo.

El objetivo de este consenso desarrollado fue revisar la literatura de los más recientes estudios y metaanálisis para resumir la evidencia disponible en cuanto a: definiciones, epidemiología, patogénesis, diagnóstico, diagnóstico diferencial, morbilidad materna, resultados perinatales, tratamiento, seguimiento y aspectos neonatales.

## Materiales y Métodos

La FECOPEN convocó a una reunión de expertos nacionales, con el propósito de realizar un consenso no formal de expertos basados en una revisión de la literatura para identificar la información más relevante con respecto a Definiciones, Epidemiología, Patogénesis, Diagnóstico, Diagnóstico diferencial, Morbilidad materna, resultados perinatales, esquemas de tratamiento, seguimiento y aspectos neonatales. La búsqueda se realizó en las bases de datos: PubMed, OVID, Proquest, Hinari, LILACS, Syllabus, Cochrane y en el listado de sitios Web para la búsqueda de Guías de Práctica Clínica.



**Criterios de inclusión:** documentos escritos en español y en inglés, documentos publicados los últimos 6 años (rango recomendado) o, en caso de encontrarse escasa o nula la información acerca de la temática investigada, se incluyeron artículos publicados los últimos 10 años (rango extendido). Documentos enfocados al diagnóstico y tratamiento, prevención de la infección congénita por infección por Citomegalovirus durante el embarazo y el periodo neonatal.

**Criterios de exclusión:** documentos escritos en otro idioma que no sea español o inglés

### **Estrategia de Búsqueda**

Se utilizó el término MeSh: Cytomegalovirus. En esta estrategia de búsqueda también se incluyeron los subencabezados (subheadings): congenital infection, Classification, diagnosis, drug effects, drug therapy, epidemiology, prevention and control, rehabilitation y se limitó a la población de embarazadas y menores de 1 mes. La estrategia de búsqueda dio 371 resultados, de los cuales se utilizaron 108 artículos por considerarlos pertinentes y de utilidad en la elaboración del presente documento.

## **RESULTADOS**

### **EPIDEMIOLOGIA**

El Citomegalovirus constituye la infección congénita más común en Europa y Estados Unidos, y tiene una prevalencia mundial de 0.2 a 6.1% (1, 2, 3, 4, 5).

La mayoría de las mujeres gestantes no tienen conocimiento sobre la posibilidad de infección congénita por Citomegalovirus ni sobre las estrategias disponibles para su prevención (7, 8, 9), y el conocimiento que poseen los médicos generales, obstetras, parteras y pediatras sobre este tema presenta deficiencias. (10)

El pobre conocimiento sobre la infección congénita por Citomegalovirus puede estar explicado por varios factores: primero, la mayoría de las infecciones maternas y neonatales son asintomáticas y no reconocidas al momento del nacimiento; segundo, las secuelas de la infección congénita por Citomegalovirus frecuentemente se expresan de manera tardía; y tercero, el dogma de que los niños infectados congénitamente quienes nacieron de mujeres con anticuerpos preexistentes tienen un desarrollo normal ha llevado a una atención deficiente de infección congénita por Citomegalovirus en países en desarrollo. (11)





## **Prevalencia de seropositividad para citomegalovirus**

El Citomegalovirus es una infección global, aunque existen diferencias importantes en la seropositividad entre y dentro de los países. (12,13,14,15,11)

Más del 50% de las mujeres en edad reproductiva son seronegativas para Citomegalovirus en países desarrollados. (11) Un estudio realizado en población general desde los 6 meses hasta los 79 años de edad en los Países Bajos estableció una prevalencia de seropositivos para IgG Citomegalovirus de 45%, (16) mientras que en Inglaterra se ha establecido en 49%. (17)

En países en vía de desarrollo, estas prevalencias son considerablemente mayores: 65% en México (18), 89% en Cuba (19) y 91% en Nigeria. (20) En Colombia no encontramos estudios publicados sobre prevalencia de seropositividad para Citomegalovirus en mujeres en edad fértil (11). La prevalencia de seropositividad para Citomegalovirus aumenta con la edad, con tasas que van desde el 50 hasta el 100 % y varía según la residencia geográfica, etnia y factores socioeconómicos. (21)

- Las siguientes características se han considerado como factores de riesgo para serología positiva de Citomegalovirus: Contacto con niños menores de 3 años de edad, sobre todo si se encuentran en la guardería (12,16)
- Estratos socioeconómicos bajos (12, 22, 23)
- Nivel educativo bajo (16)
- Migración (12,16, 24)
- Edad mayor de 30 años (21, 12, 13 , 16, 18)
- Paridad Superior (12, 13, 24)
- Residencia en un país en desarrollo (23)
- Historia obstétrica adversa (25, 23)

En un estudio realizado en Alemania se observó que la prevalencia de seropositividad de IgG de Citomegalovirus, ajustada por edad, en niños y adolescentes entre 1 y 17 años de edad fue de 27.4%, anotando que ésta se incrementa En los grupos etareos: 21.5% de 1 a 2 años, y 32% de 14 a 17 años (26).

## **Riesgo de seroconversión**



Las tasas anuales de seroconversión materna van de 1 a 7 % en todo el mundo; la probabilidad de seroconversión depende de factores sociales, conductuales y ambientales. (27, 28) En Japón se ha descrito una tasa de seroconversión durante el embarazo de 0.37%. (13) También se han descrito tasas de seroconversión en algunos grupos poblacionales específicos (27, 28)

- Mujeres embarazadas: tasa anual de seroconversión del 2,3% (IC 95%: 2,1-2,4)
- Trabajadores de salud, incluidos los relacionados con el cuidado de bebés y niños: tasa anual de seroconversión del 2,3% (IC 95%: 1,9 – 2,9)
- Proveedores de cuidado infantil: tasa anual de seroconversión del 8,5% (IC 95%: 6,1 – 11,6) (29, 30, 31)

### Clasificación

Las infecciones por Citomegalovirus en las mujeres embarazadas generalmente se clasifican como primarias o secundarias. (31) La infección materna primaria por Citomegalovirus se define como la adquisición inicial de virus durante el embarazo. La infección primaria se sospecha fuertemente si IgM e IgG son positivos e IgG tiene baja avididad (31, 32, 33) Tabla 1.

La infección secundaria por Citomegalovirus materna se produce en las mujeres con la adquisición inicial de virus antes del embarazo y se caracteriza por la presencia de anticuerpos anti Citomegalovirus maternos antes de la concepción. Al igual que otros virus Herpes, el Citomegalovirus establece latencia después de que el huésped se infecta inicialmente. La infección secundaria, también llamada a veces recurrente o no primaria, puede ser debida a la reactivación del virus latente o la reinfección con una nueva cepa (32, 33,11)

Tabla 1. Definiciones de infección por Citomegalovirus

Primaria	Infección por Citomegalovirus que ocurre por primera vez en una persona
Secundaria	Infección por Citomegalovirus que ocurre por recurrencia (exposición previa con nueva infección por una cepa diferente) o reactivación endógena



Congénita	Infección por Citomegalovirus transmitida desde la madre al feto durante la gestación
Perinatal	Infección por Citomegalovirus transmitida desde la madre al recién nacido durante el trabajo de parto y parto, mediante exposición a secreciones cervicales o sangre materna
Postnatal	Infección por Citomegalovirus adquirida luego del nacimiento, por ejemplo mediante lactancia materna
Seropositividad	Cuando la prueba serológica IgG para Citomegalovirus es positiva en un individuo
Seroconversión	Cuando la prueba serológica IgG para Citomegalovirus pasa de negativa a positiva en un individuo

Adaptado de: Mestas E. Congenital Cytomegalovirus. *Adv Neonatal Care*. 2016 Feb;16(1):60-5. doi: 10.1097/ANC.0000000000000242. PubMed PMID: 26752783

La infección congénita por Citomegalovirus es mucho más probable que ocurra en el contexto de infección materna primaria, aunque puede ocurrir con menos frecuencias en infecciones secundarias (34). Debido a que el diagnóstico de la infección secundaria por Citomegalovirus es difícil, no se sabe cuántas mujeres tienen reactivación o reinfección durante el embarazo, el número de infecciones congénitas que son el resultado de la reactivación o reinfección, y qué secuelas clínicas resultan en los bebés después de la reactivación o reinfección. Los datos disponibles sobre los riesgos del embarazo en infección secundaria por Citomegalovirus se basan en mujeres con inmunidad preconcepcional. Estos datos sugieren que la frecuencia de infección fetal es baja en las mujeres que seroconvirtieron antes de la concepción, pero los fetos infectados tienen riesgo de enfermedad asintomática o sintomática al nacer y de secuelas a largo plazo. La frecuencia de pérdida de audición en los recién nacidos con infección congénita por Citomegalovirus es de aproximadamente el 10%, con independencia de que la seroconversión se produjo antes o después de la concepción. Sin embargo, el número de niños con pérdida auditiva de severa a profunda es significativamente menor en los niños cuyas madres presentaron seroconversión antes del embarazo. (42, 32, 31, 35, 33, 11, 5)

### **Vías de transmisión**

La infección materna por Citomegalovirus puede ocurrir por múltiples vías: estrecho contacto no sexual (incluyendo exposición laboral y no laboral), la exposición sexual, la transfusión y el trasplante de órganos. El





Citomegalovirus se ha cultivado a partir de múltiples fluidos corporales como orina, saliva, sangre, secreciones nasofaríngeas, lágrimas, secreciones cervicales, secreciones vaginales, semen y leche materna. (34,36)

Las infecciones de transmisión sexual (ITS) son definidas por el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas de los Estados Unidos (NIAID) como “infecciones transmitidas desde una persona infectada a una persona no infectada a través de contacto sexual” por lo que la infección por Citomegalovirus puede ser considerada una ITS.

La transmisión vertical puede ocurrir por paso transplacentario del virus desde la madre infectada al hijo (el citotrofoblasto placentario es permisivo para la replicación del Citomegalovirus); la infección fetal a través de una diseminación viral transcervical se considera rara. La infección posnatal puede ocurrir mediante la exposición intraparto al virus presente en cuello uterino y/o vagina, o mediante el consumo de la leche materna infectada, la infección mediante esta vía es poco probable que cause una enfermedad grave en los recién nacidos a término sanos. (36)

### **Frecuencia de la transmisión vertical**

Las mujeres que sufren seroconversión durante el embarazo (infección primaria) están en mayor riesgo de transmisión materno-fetal y la tasa de transmisión parece aumentar con la edad gestacional (35); en Japón se describió una tasa de infección congénita del 37.5% en mujeres con seroconversión durante la gestación. (13) Figura 1.



Figura 1. Infección por Citomegalovirus durante el embarazo (35)





Una revisión en la que se agruparon los datos de nueve estudios de la transmisión materno-fetal por Citomegalovirus en las mujeres que seroconvirtieron justo antes o durante el embarazo informó las siguientes tasas de transmisión (37)

- Periodo antes de la concepción (dos meses a tres semanas antes de la fecha de la concepción): 5,2%
- Período periconcepcional (tres semanas antes a tres semanas después de la fecha de la concepción): 16,4%
- Primer trimestre: 36,5%
- Segundo trimestre: 40,1%
- Tercer trimestre: 65%

La reactivación periódica del virus latente es posible, especialmente en huéspedes inmunocomprometidos (por ejemplo, los receptores de trasplantes de órganos, las personas con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). La reinfección con diferentes cepas virales también es posible. Aunque los anticuerpos maternos formados contra el Citomegalovirus como resultado de la infección primaria proporcionan protección, no impiden la reactivación o reinfección con una cepa diferente y por lo tanto no elimina el riesgo de infección congénita. Sin embargo, el riesgo global de infección fetal entre las mujeres seropositivas es baja: 0.15-2%. Las mujeres con el VIH parecen ser una excepción, una prevalencia más alta de la infección congénita por Citomegalovirus se ha observado a pesar de la profilaxis antirretroviral materna (37, 32)

### **FRECUENCIA DE INFECCIÓN CONGÉNITA Y DE PRESENTACIÓN DE SÍNTOMAS**

La infección por Citomegalovirus es la principal causa de infección congénita (5). En Nigeria se describió una prevalencia de infección congénita por Citomegalovirus de 3.8% (38), en Cuba 4.1% (19) y en Irlanda 0.23% (3)

En una revisión sistemática se evaluó la prevalencia al nacer de infección congénita por citomegalovirus en países en desarrollo, se incluyeron 11 estudios, de los cuales 2 fueron de África (Costa Ivory y Gambia), 4 de Asia (Corea, Taiwán, China e India), y 5 de América Latina (Chile, 2 en Brasil, México y Panamá). La prevalencia al nacer de infección congénita por Citomegalovirus varío de 0.6 en Panamá hasta 6.1% en China.



Con un  $I^2$  de 95%, evidenciando considerable heterogeneidad entre los estudios, lo cual impidió combinarlos para estimar una prevalencia al nacer promedio de infección congénita por Citomegalovirus. (2)

La infección fetal puede ocurrir en cualquier momento del embarazo y la probabilidad de ocurrencia aumenta con la edad gestacional en mujeres con infección primaria por Citomegalovirus; no obstante, la aparición de la enfermedad grave (sintomática) es más probable si la infección fetal ocurre en los primeros trimestres de gestación. (39, 5) La edad materna y la multiparidad también se han asociado con la probabilidad de infección congénita. (1, 40)

La seropositividad antes de la concepción proporciona una protección sustancial contra la aparición de la infección fetal en comparación con la seroconversión durante el embarazo temprano (aproximadamente 0,15-2,0% frente al 40%). (34,40, 32) La infección congénita puede ser sintomática o asintomática en los recién nacidos, aunque la mayoría son asintomáticas (>80%) en el período neonatal (39,40)

Los recién nacidos infectados sintomáticos y asintomáticos están en riesgo de desarrollo de secuelas adversas en la primera infancia, pero los recién nacidos sintomáticos tienen un riesgo mayor (por ejemplo, un riesgo de muerte de 5% frente al 0 % en asintomáticos y de sordera en el 50% de los casos frente al 10 % en asintomáticos). (40, 41, 35, 42)

Los hallazgos clínicos en recién nacidos sintomáticos incluyen pequeños para la edad gestacional, microcefalia, ventrículomegalia, coriorretinitis, ictericia, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia y petequias; se cree que estos son el resultado de la respuesta inmune fetal a la replicación viral en diferentes órganos (por ejemplo, glándula salival, pulmón, hígado, riñón, intestino, glándula adrenal, placenta, sistema nervioso central). (40, 42) La tasa de mortalidad de los recién nacidos sintomáticos es de aproximadamente 5%, y el 50 a 60 % de los sobrevivientes desarrollan morbilidad neurológica grave a largo plazo (por ejemplo, disminución progresiva de la audición, discapacidad visual, o deterioro motor o cognitivo). (41,35,42)

El riesgo de enfermedad sintomática en el recién nacido ha sido estudiado en mujeres con infecciones primarias por Citomegalovirus en el embarazo. La enfermedad sintomática al nacer y las secuelas graves se producen casi exclusivamente en los hijos de mujeres que sufren seroconversión en la primera mitad del embarazo, sobre todo el primer trimestre. (43, 40,35)

La frecuencia de recién nacido sintomático no está bien establecida en la infección secundaria, los datos se limitan a los informes de casos y series pequeñas de casos sintomáticos de los recién nacidos de madres con



inmunidad conocida previa a la concepción. (32,44) La mayoría de los recién nacidos infectados congénitamente son inicialmente asintomáticos. (6,40) 15 a 25 % de estos recién nacidos inicialmente asintomáticos llegan a desarrollar anomalías del desarrollo neurológico, la pérdida de audición con mayor frecuencia, dentro de los tres primeros años de vida (43, 40, 41)

## **MORTALIDAD INFANTIL ASOCIADA A INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS**

En Australia se realizó una búsqueda de casos de muertes a nivel nacional (1999-2011) de niños <15 años, donde se hubiera identificado al Citomegalovirus como un factor desencadenante o contribuyente a la muerte. Se identificaron un total de 83 muertes asociadas a infección por Citomegalovirus (0.2 casos por 100.000 niños <15 años; IC 95%: 0.16–0.24). La mayoría ( $n = 57$ ; 68%) ocurrió en niños menores de 12 meses, con 22 casos menores de 1 mes de edad. Durante el periodo del estudio la tasa de mortalidad permaneció estable, y resultó en una estimación ajustada por edad de 5925 años de pérdida potencial de vida. Concluyen que la infección por citomegalovirus representa una pequeña pero importante contribución a la mortalidad infantil en Australia. (45)

## **CUADRO CLÍNICO**

### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS MATERNAS**

Las infecciones por Citomegalovirus en mujeres embarazadas usualmente son asintomáticas. (46, 42, 47,48) Se ha demostrado que en menos del 5% de los casos se puede presentar como un Síndrome parecido a la Mononucleosis infecciosa.

El Síndrome mononucleósido o mononucleosis infecciosa hace referencia al conjunto de signos y síntomas que responden a variadas etiologías y se caracteriza por cuatro manifestaciones clínicas: fiebre, faringitis, poliadenoesplenomegalia y erupción cutánea, usualmente asociado a leucocitosis mononuclear con linfocitosis atípica. El criterio diagnóstico fundamental es la presencia de más de 50% de células mononucleares (linfocitos y monocitos) en sangre periférica, con un porcentaje de linfocitos atípicos mayor de 10%. No se encuentra ninguna característica particular de la fiebre, los ganglios suelen estar agrandados, principalmente los cervicales, puede haber adenomegalias profundas en hilio pulmonar y mediastino. Así mismo se puede





encontrar hepato- esplenomegalia en el 10% de los casos. En la piel se observa una erupción generalmente de tipo exantemático. (49,50, 51)

Se pueden encontrar síntomas asociados tales como escalofrío, diaforesis, cefalea, artralgias, mialgias y astenia y adinamia. Este síndrome usualmente está relacionado con infección por el virus de Epstein Barr, pero también se presenta en infecciones por VIH y Citomegalovirus. (52) La diferencia de la mononucleosis típica con la generada por infección por CMV radica en que a pesar de ser similar el cuadro, muchas veces se presenta sin adenomegalias ni faringitis. Se observa menor proporción de linfocitosis y monocitosis. No se encuentran los anticuerpos heterófilos ni específicos del virus de Epstein Barr. (52,53)

Bilavsky y cols, reportaron una alta tasa de síntomas asociados a infección por citomegalovirus, cerca del 31% de las pacientes con infección primaria presentaba fiebre persistente, astenia, mialgias, y cuadro gripal. Además encontraron que la prevalencia de síntomas en pacientes con primoinfección fué significativamente mayor que en los casos de recurrencia ( $p < 0.001$ ). (54)

En revisiones de casos de citomegalovirus congénito se ha encontrado que cerca del 55% de las madres presentaron en algún momento del embarazo un cuadro febril inespecífico; sin embargo, esas características clínicas pueden sugerir la presencia de una infección primaria por citomegalovirus y a estas pacientes puede ser apropiado ordenar estudios serológicos complementarios. (55, 56)

## **MANIFESTACIONES CLINICAS FETALES**

La probabilidad de presentar una infección congénita por CMV es mayor cuando se presenta una infección por primera vez durante el embarazo, infección primaria. (57, 48) El riesgo de infección congénita en estos casos es del 30 a 50% aproximadamente, con grados variables de severidad de la afección fetal. (47) Se ha encontrado un incremento en la incidencia de infección congénita conforme avanza el embarazo, desde un 30% en primer trimestre hasta un 40 a 70% en el tercer trimestre. (58, 50, 51)

Así mismo se encuentra una relación inversa de severidad con respecto a la edad gestacional, encontrando menor frecuencia de infección en el primer trimestre pero mayor severidad de la afección fetal y del 10 al 15% de los casos van a ser sintomáticos al nacimiento. (52,53)



La infección recurrente se presenta cuando existe el antecedente materno de infección por Citomegalovirus. De las mujeres con infección recurrente menos del 1% presentan transmisión vertical e infección sintomática del neonato. Pero se ha encontrado que cerca del 8% de los recién nacidos desarrollan secuelas tales como sordera, coriorretinitis, alteraciones neurológicas como microcefalia. (59)

Las alteraciones fetales asociadas a infección por citomegalovirus pueden ser detectadas por ecografía. Los hallazgos prenatales en fetos infectados pueden ser clasificados en tres grupos: anomalías en sistema nervioso central o cerebrales, anomalías extracerebrales únicas y anomalías extracerebrales múltiples. (46,47,58,50)

Como no existen ni se recomiendan los programas de tamizaje serológico para citomegalovirus en el embarazo, la situación más frecuente para el diagnóstico prenatal de la infección, es el hallazgo de un signo o alteración ecográfica relacionada con infección fetal durante un examen de rutina. Anomalías cerebrales tales como: ventriculomegalia, calcificaciones cerebrales, microcefalia y anomalías del cuerno posterior. En cuanto a las anomalías extracerebrales se presentan: intestino hiperecogénico, restricción de crecimiento intrauterino, hepatomegalia, ascitis e hidrotórax y cardiomegalia o la presencia de hallazgos menos específicos como alteraciones en el volumen de líquido amniótico. (60, 1, 61, 62, 63, 64)

El amplio espectro de alteraciones extracerebrales muestra la afinidad del citomegalovirus por las células endoteliales, lo cual explica el gran número de órganos afectados. (65) Cabe resaltar que estos hallazgos son inespecíficos de infección por citomegalovirus y se pueden encontrar por lo general en cualquier alteración infecciosa fetal; sin embargo, hay hallazgos que se relacionan de manera más frecuente con la infección por citomegalovirus. (66,67) (tabla 2)

El espesor placentario ha sido evaluado como marcador de infección fetal por CMV, pues se ha encontrado un marcado engrosamiento placentario en las placentas de gestantes con infección primaria, se considera entonces como una extensión de la respuesta inflamatoria generada por el virus. (67,68,54,55) La infección fetal comienza después de un largo periodo de infección materna donde el virus se encuentra dentro de los monocitos. La placenta funciona como barrera y a la vez como reservorio, y una vez que el virus alcanza el compartimiento fetal, se produce la infección congénita.



Tabla 2. Hallazgos ecográficos en fetos con infección por CMV

Cualquier hallazgo ecográfico	15-52%
Calcificaciones hepáticas	3%
RCIU	10%
Ventriculomegalia cerebral	3-5%
Microcefalia	10%
Calcificaciones intracraniales	1-18%
Ascitis	4%
Hidrops fetal	1%
Intestino hiperecogénico	5-26%

El papel de la placenta se ha estudiado en casos de infecciones fetales por citomegalvirus en gemelos, mostrando discrepancias entre los dos fetos. Se ha encontrado aumento del diámetro placentario y calcificaciones, sugiriendo la placentitis como primer signo de infección. La Torre y cols. estudiaron el valor diagnóstico del engrosamiento placentario en mujeres con infección primaria en el embarazo y encontraron que las pacientes con placentas gruesas tenían mayor incidencia de fetos y neonatos afectados por la infección comparados con los controles sanos. (67,21,55,68)

El intervalo entre la infección materna y las anomalías fetales detectadas por ultrasonido no se ha descrito en la literatura y varía considerablemente entre los fetos. Picone y cols. Recientemente reportaron un caso de infección periconcepcional en una paciente con HIV, menor a 6 semanas de gestación y aparición de hallazgos ecográficos en semana 36. (64) Es importante saber que la tasa de detección de la ecografía es baja, cerca del 15%, por tanto la no determinación de alteraciones fetales no descarta la presencia de infección ni la aparición de secuelas en casos de enfermedad neonatal. La infección fetal no se diagnostica por ecografía, solo se sospecha. Los hallazgos ecográficos se presentan en cerca de la mitad de los casos de los fetos infectados, pero cuando se utiliza como herramienta única no es un buen método diagnóstico. En una cohorte de 600 mujeres con infección primaria por CMV, 8,5% de los fetos presentaron hallazgos ecográficos. Este porcentaje aumento a 14,9% después de revisar ecografías neonatales en recién nacidos con confirmación de la infección por tamizaje sérico o de orina. (14,27,47,48,58,50,60,70)

El valor predictivo de la ecografía para infección fetal o neonatal es del 35%. La presencia de alteraciones en sistema nervioso central, es el principal factor pronóstico en la infección por citomegalovirus. Farkas y cols.



evaluaron el neurodesarrollo neonatal en fetos infectados por CMV y encontraron que la normalidad de éste parámetro predijo un desarrollo neuropsicológico temprano normal. (70) Una imagen cerebral normal no necesariamente predice un adecuado neurodesarrollo post natal, particularmente cuando la pérdida de la agudeza auditiva se presenta de manera progresiva en la infección congénita por Citomegalovirus.

Estos hallazgos llevan a evaluar el desarrollo de la Resonancia Nuclear Magnética fetal como una nueva herramienta complementaria que puede permitir una mejor evaluación de ciertos parámetros de SNC fetal que permitan mejorar la predicción en cuanto a pronóstico neonatal en fetos infectados. (27, 62,64,66,71,72,69) La Resonancia Magnética Nuclear se ha utilizado en fetos con sospecha de afección, pero su uso es controversial. En este momento hay evidencia insuficiente que soporte el uso rutinario de RMN para el diagnóstico de afección fetal en infección congénita por Citomegalovirus. La imagen por resonancia magnética nuclear del cerebro fetal es una herramienta importante en el diagnóstico de la infección congénita sintomática por Citomegalovirus, que requiere una búsqueda detallada de determinadas características.

La utilización de las secuencias en T1 y T2 pueden ayudar a definir el compromiso secundario a la infección fetal por Citomegalovirus. Es especialmente sensible para anomalías del lóbulo anterior, lesiones de sustancia blanca y polimicrogiria, visualización de quistes temporales anteriores y septos en los cuernos occipitales y defectos de migración neuronal. (72) La normalidad de ecografía y resonancia magnética nuclear asegura la baja probabilidad de anomalías en el sistema nervios central en fetos infectados, la combinación de las pruebas tiene una sensibilidad del 95% para detección de lesiones en SNC por Citomegalovirus. (72,27)

## **TAMIZAJE Y DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN MATERNA: COMPORTAMIENTO DE LOS ANTICUERPOS**

La mayoría de las infecciones maternas por Citomegalovirus son asintomáticas, siempre y cuando sea una mujer sana e inmunocompetente; (30) sin embargo, la infección por Citomegalovirus en algunas gestantes puede manifestarse como un síndrome mononucleósico; donde la paciente puede presentar malestar general y fiebre, aún en ausencia de faringitis; los exámenes de laboratorio pueden mostrar linfocitosis absoluta y ligera elevación de las transaminasas. (35)





Es 20 veces más probable que haya transmisión placentaria en la primoinfección materna comparado con la reinfección o reactivación del virus (30% vs. 1.4%); de ahí la importancia de diferenciar entre una infección materna primaria y secundaria, sin olvidar que a pesar del bajo riesgo de infección fetal en la infección secundaria, continua siendo una causa importante de infecciones congénitas por Citomegalovirus y con potencial de causar en los niños discapacidades y anomalías de severidad variable a largo plazo.(73) Aunque la seroconversión es el “Gold Estándar” para el diagnóstico de infección primaria, la mayoría de mujeres no tienen una serología negativa inicial porque el tamizaje universal no está indicado. (73) Sin embargo diferenciar entre primoinfección materna e infección secundaria hoy en día es posible, gracias a las pruebas serológicas disponibles, aunque se requiere precaución en su interpretación; (73) porque menos del 10 al 30% de las mujeres con IgM-CMV positiva tienen una infección primaria verdadera. (35) La IgM-CMV puede ser producida además de una primoinfección, por una reactivación del virus, por una reinfección por una nueva cepa, por interferencia debida al factor reumatoide de clase IgM o antígeno celular, incluso ser un falso positivo por una reacción cruzada con otros tipos de virus (parvovirus B19, Virus Epstein Barr etc.); (74) o sencillamente permanecer positiva por muchos meses, por lo tanto la presencia de infección reciente no solo depende de la positividad de la IgM.(73,35)

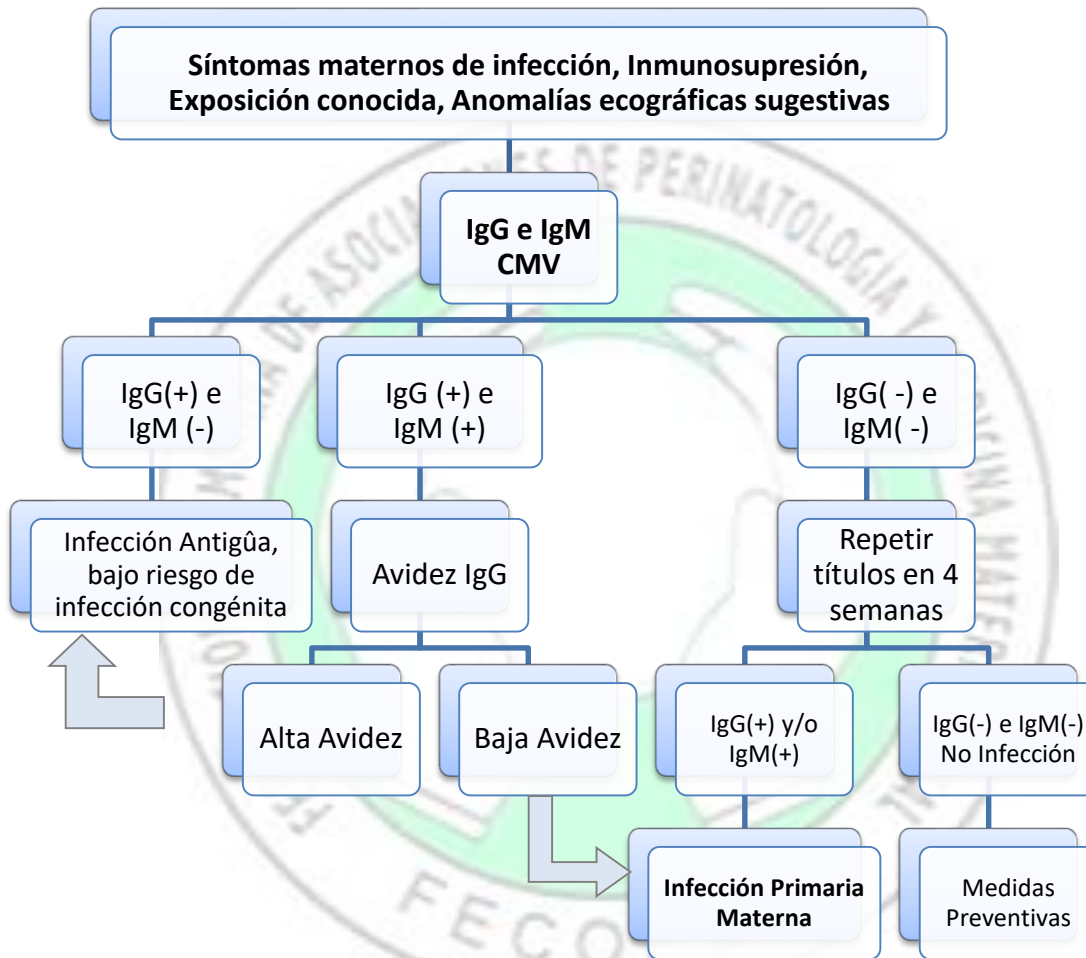
El diagnóstico es sospechado con base a la seroconversión de IgG y/o a la baja avidéz IgG en presencia de una IgM (+). (73) La serología tradicional es menos útil que el test de avidéz IgG; dicho test hace referencia a la medición de la proporción de la inmunoglobulina que permanece unida al antígeno después de la desnaturalización con 6M de urea.(35) Los anticuerpos IgG producidos en respuesta a una primoinfección por Citomegalovirus inicialmente tienen baja avidéz, maduran a lo largo del tiempo y la fuerza de su unión se hace más fuerte con los antígenos del Citomegalovirus; así, las infecciones recientes (dentro de los tres a cuatro meses posteriores a la infección primaria) tienen menor avidéz (índice de avidéz aproximadamente del 20%),





mientras que las infecciones tardías ( $\geq 6$  meses) tienen una avidéz mayor (índice de avidéz aproximadamente del 80%). (35,75) figura 2.

Figura 2. Diagnóstico serológico de infección materna por Citomegalovirus





Por lo anterior, en presencia de una IgM-CMV (+) la medición de la avidéz IgG, debe ser utilizada para diferenciar una infección primaria de una infección antigua o de infecciones secundarias. Siempre y cuando se hayan producido títulos suficientes de IgG, la cinética de la avidéz varía de acuerdo al kit diagnóstico utilizado por el laboratorio, es probable que varíe entre individuos, como por ejemplo se ha visto en algunas pacientes embarazadas una madurez IgG retrasada. (73)

La sensibilidad de una IgM (+) en combinación con una baja avidéz IgG es del 92%, sustancialmente mayor, comparada con serología seriada (esperar seroconversión o un incremento de 4 veces los valores de IgG en un intervalo de 2 a 4 semanas). (73,35)

Aunque La IgM específica de Citomegalovirus se detecta típicamente en las primeras dos semanas después del desarrollo de los síntomas, en ocasiones no se produce o se retrasa su producción, incluso hasta en el 50% de los casos confirmados de infección congénita por Citomegalovirus, por lo tanto ante un primer resultado negativo se deben repetir títulos en 4 a 6 semanas. Esta premisa fue confirmada por el estudio de Goncé et al. (2012), quienes incluyeron 19 fetos de 18 embarazos únicos y un embarazo gemelar, quienes presentaban marcadores ecográficos de infección y DNA-CMV positivo en Líquido amniótico y/o en sangre fetal y valoraron el estatus serológico materno, al momento de la sospecha diagnóstica ecográfica, las 18 pacientes mostraron IgG-CMV positiva, pero los anticuerpos IgM maternos fueron negativos en el 56% de los embarazos (10/18), 5 de los 10 embarazos con IgM-CMV (-) fueron diagnosticados en el segundo trimestre y los otros 5 en el tercer trimestre. Ya que cerca de la mitad de los embarazos con infección fetal presentan IgM-CMV (-), no debe utilizarse como parámetro diagnóstico único. (75,76)

Cuando detectamos la presencia de IgM anti CMV en ausencia de IgG anti CMV (IgM +/ IgG -) es un marcador transitorio de infección primaria reciente, aunque ésta situación es clínicamente rara, debido al rápido



incremento de la IgG y además que esa prueba serológica es usualmente tomada con un intervalo mayor a una semana de la primoinfección.

Ebina y cols (76) Evaluaron si el rápido cambio en la avidéz IgG-CMV tomado en mujeres con IgM positiva o borderline, junto con un valor inicial de avidéz <40%, se asociaba con infección congénita por Citomegalovirus; para ello tomaron el  $\Delta$  AI (tasa de cambio de la avidéz IgG por cuatro semanas) en 17 pacientes, el  $\Delta$  AI de 9 madres de neonatos con infección congénita fue del 15.7% [ 7.8% - 42.8%] significativamente más alta que las otras 8 pacientes cuyos hijos no tuvieron infección congénita [mediana 6.5% rango: 2% - 8.8%; p=0.001 ]. La incidencia de infección congénita por citomegalovirus fue de 100%, 16.5% y 0% entre madres con  $\Delta$ AI de  $\geq 10$ , 5 a 10 y <5 respectivamente. La medición del  $\Delta$  AI podría ser útil para estimar el riesgo de transmisión madre-hijo sin embargo la muestra del estudio es muy pequeña.

Otra utilidad de la avidéz IgG-CMV, además del ajuste diagnóstico de primoinfección, es que la maduración de la avidéz IgG ha sido considerada importante desde el punto de vista patogénico, de hecho, la alta avidéz ha sido reportada como un factor que protege al feto de la infección congénita.(75) Para reforzar éste concepto Furione et al. desarrollaron un estudio de la cinética de la avidéz IgG-CMV en relación con infección fetal, en 69 pacientes con infección primaria por CMV; tomaron en cada paciente dos muestras, la primera denominada temprana o toma 1 (T1) entre los 0 a 90 días de la infección (promedio 31 días) y la segunda toma tardía o toma 2 (T2) entre los 91 a 180 días (promedio 136 días), identificaron tres grupos de pacientes: 24/69 (38%) mujeres que mostraron un alto incremento de la avidéz (>100%) entre la toma 1 y la toma 2; 29/69 (42%) evidenciaron bajo incremento de la avidéz IgG (<50%), y 16/69 un incremento intermedio (51-100%). Los valores de avidéz en la toma 1 fueron significativamente mayores en mujeres con patrón de bajo incremento comparado con el grupo de alto incremento (p=0.01). La infección fetal ocurrió preferentemente en el grupo de pacientes con patrón de alto incremento (15/24; 62.5%) comparado con pacientes con patrón bajo (7/29;



24.1%), O.R: 5.23,  $p=0.01$ . Ellos concluyen que los diferentes patrones de maduración de la avidéz IgG, deberían ser detectados después de una infección primaria por Citomegalovirus, puesto que las pacientes embarazadas con patrón alto (rápido incremento del porcentaje de avidéz IgG), parecen tener alto riesgo de infección fetal, mientras que las pacientes que desarrollan tempranamente anticuerpos con alta avidéz, parecen tener menor riesgo de transmisión vertical. (74)

Éstos hallazgos se corroboran en el estudio desarrollado por Sonoyama et al. (2012), donde comparó un grupo de 50 mujeres con alto riesgo de infección primaria,  $n=10$  fueron madres de neonatos con infección congénita por Citomegalovirus, y  $n=40$  pacientes tuvieron neonatos sin infección; encontraron una avidéz IgG-CMV significativamente menor en el grupo de la infección congénita versus el grupo sin infección (16% versus 66%;  $p=0,013$ ); otros hallazgos interesantes del estudio, es que el grupo de la infección congénita mostró unos niveles mayores de IgM y de la relación  $IgM/IgG \times 10^4$  comparado con el grupo de madres de neonatos sin infección 4.3 [2.1 - 12] vs. 2.0 [0.9 - 10];  $p=0.0019$  y 9.14 [1.0 - 27.2] vs. 1.59 [0.3 - 47.6];  $p=0.005$  respectivamente. (77)

Los cultivos virales los cuales pueden ser obtenidos del cérvix, orina, secreciones oro- faríngeas, plasma y sangre materna, sin embargo no son específicos para infección primaria, además el cultivo viral en sangre no es sensible (solo del 26%). La detección viral mediante métodos de amplificación molecular como la Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) cuantitativa en tiempo real, para la identificación de DNA-CMV es muy superior al cultivo; dentro del primer mes de la infección aguda la prueba es 100% sensible cuando se corre en glóbulos blancos periféricos (capa leucocitaria), esta sensibilidad disminuye a 89% en el segundo mes y a 47% en el tercer mes. (35)



Una vez la infección materna es documentada es importante evaluar la presencia de infección fetal y/o afección sintomática fetal por el Citomegalovirus, con el fin de proporcionar un adecuado asesoramiento a los padres.(78)

La principal herramienta no invasiva de valoración de la afección fetal es sin duda el ultrasonido obstétrico, (78) utilizado después de la identificación de una infección primaria materna por Citomegalovirus confirmada o sospechada. Las características ecográficas de infección congénita por Citomegalovirus son descritas en la tabla 2, y pueden no ser visibles en infecciones tempranas o incluso nunca ser manifiestas en la vida antenatal; Guerra y cols. Condujeron un estudio de cohorte retrospectiva, y concluyeron que las anomalías ecográficas solo detectan el 30% de los casos de infecciones sintomáticas, (78,27) además no predicen la severidad de los efectos de la infección fetal. Sin embargo, cuando la infección fetal es confirmada los hallazgos ultrasonográficos anormales están presentes entre el 15 al 52% de los casos. (27) La Resonancia Magnética fetal (MRI) puede ser utilizada especialmente para la detección de anomalías neurológicas, particularmente cuando el ultrasonido obstétrico general y específico (ecografía de detalle anatómico y la neurosonografía) no han logrado detectar lesiones, ya que la MRI ha mostrado una mayor sensibilidad en predecir infección sintomática con respecto a la neurosonografía (27)

Sonoyama y cols. (2012), valoraron cuales hallazgos clínicos prenatales en 50 mujeres con alto riesgo de infección primaria por Citomegalovirus, podían predecir la presencia de infección congénita; de los 50 neonatos el 18 % fueron diagnosticados con infección congénita, y las anomalías fetales encontradas en la cohorte total, fueron RCIU (n=6), ventriculomegalia (n=5), calcificaciones cerebrales (n=4), intestino hiperecogénico (n=2) y microcefalia (n=1), para un total de 10/50 fetos afectados, de esos 10, 6 neonatos tenían infección congénita por Citomegalovirus. (60%), las anomalías ultrasonográficas de esos 6 fetos incluyeron ventriculomegalia (n=4), calcificaciones cerebrales (n=4), hepato-esplenomegalia (n=4), RCIU





(n=3), microcefalia (n=1), intestino hiperecogénico (n=1), y ascitis (n=1). La frecuencia de anomalías ecográficas fetales fue significativamente mayor en el grupo de infección congénita comparado con el grupo de neonatos sin infección congénita (60% versus 9,6%), de los 4 neonatos que presentaban anomalías ecográficas antenatales, mostraron un desarrollo normal sin secuelas. (77)

Debido a que existe una amplia variedad de factores que resultan en RCIU, dentro de los que encuentran los agentes infecciosos conocidos como el grupo TORCH, responsables a su vez de un 5% del total de los casos con RCIU, Yamamoto y cols. (2013) condujeron un estudio retrospectivo en una cohorte de 319 fetos con RCIU, encontrando una prevalencia de infección congénita por Citomegalovirus de 6/319 (1.8%), mientras que no detectaron ningún caso de los otros agentes microbianos estudiados como Toxoplasma, Herpes y Rubeola. De los seis fetos infectados por Citomegalovirus, 2 no presentaron hallazgos ecográficos anormales, 1 oligoamnios y tres malformaciones fetales (3/6, 50%) que incluían: ascitis, ventriculomegalia, hepatoesplenomegalia, calcificaciones cerebrales y hepáticas.(79) Ellos concluyen que hacer un tamizaje materno completo y rutinario de TORCH, no estaría indicado para la mayoría de los casos de RCIU, aunque una prueba serológica materna para Citomegalovirus puede ser útil; los hallazgos ultrasonográficos anormales aparte de la RCIU deben ser tomados en consideración cuando se decide evaluar el riesgo de infección materna, a la luz de una baja incidencia de infección congénita como factor causal de restricción. (79)

La infección fetal por Citomegalovirus se establece mediante la amplificación de DNA viral por la Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) en líquido amniótico obtenido por amniocentesis después de seroconversión materna o después del diagnóstico ultrasonográfico de anomalías fetales, placentarias o de líquido amniótico sugestivas de infección fetal. (35)

La amniocentesis debe ser utilizada para determinar infección congénita fetal por Citomegalovirus. La PCR-CMV en líquido amniótico es altamente sensible (92% - 98%) y específica (90% - 98%), pero la eficacia de la

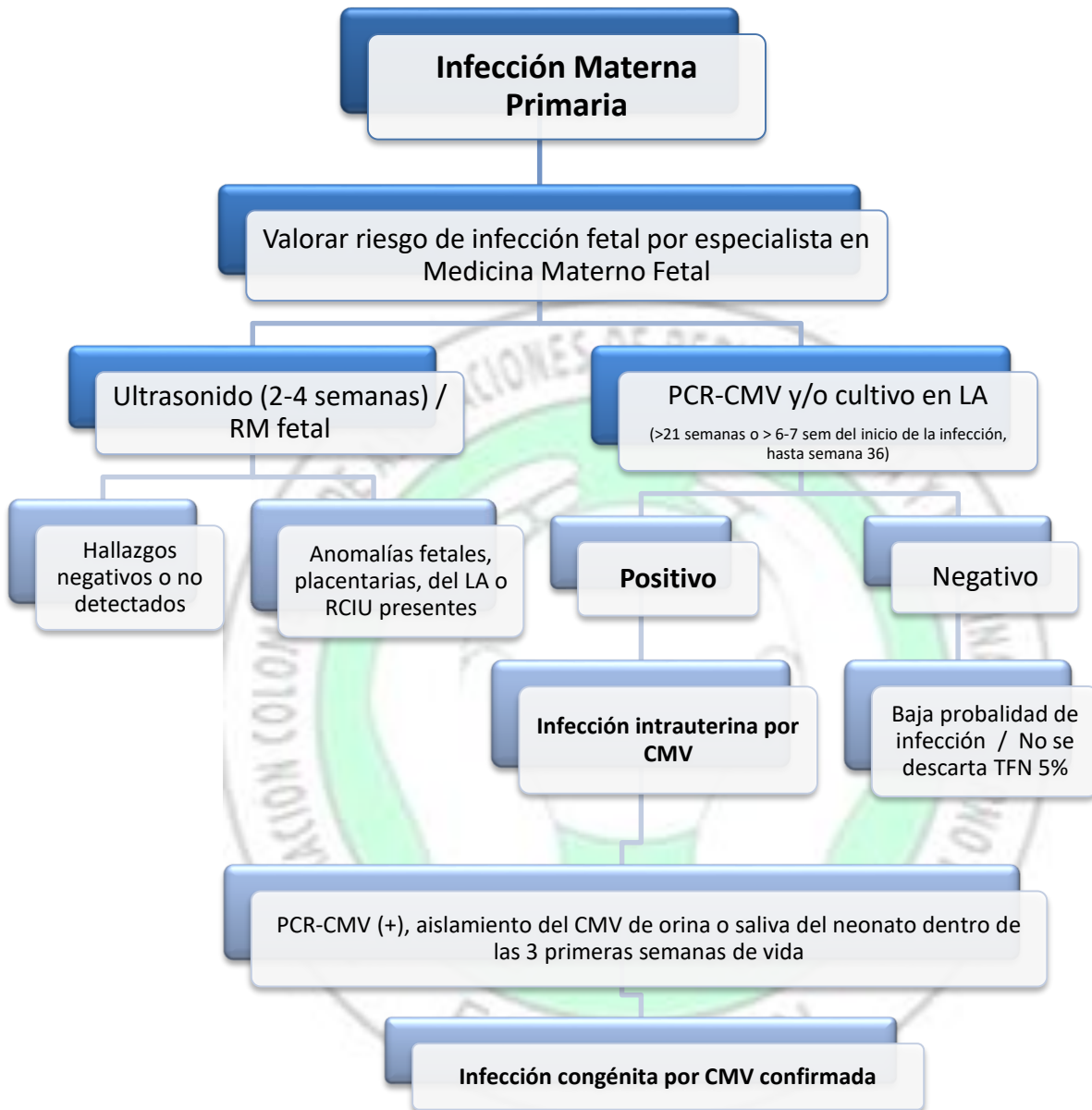


prueba diagnóstica es dependiente de la edad gestacional en la cual se toma la prueba. La amniocentesis debe ser tomada después de la semana 21 - 22, o 6 - 7 semanas después de la primoinfección materna, si se toma antes muy seguramente el Citomegalovirus no va a ser detectado, por el tiempo que requiere el feto infectado para excretar el virus al líquido amniótico. Debido a que existe la transmisión materno-fetal retardada, no se puede descartar la infección fetal en aproximadamente el 5-8% de los casos, así se tome la amniocentesis en las mejores condiciones posibles descritas anteriormente, afortunadamente los resultados clínicos de los neonatos con esas infecciones tardías son buenos.(29) y como el DNA-CMV en líquido amniótico tiene esas tasas de falsos negativos, se debe hacer seguimiento estrecho a todo neonato cuya madre haya tenido infección primaria durante la gestación. (80, 81). Figura 3

El cultivo del Citomegalovirus en líquido amniótico a pesar de ser una técnica útil, generalmente se obvia su uso durante el estudio prenatal, debido a que la sensibilidad de la PCR-CMV en líquido amniótico es cercana al 100%, superando la sensibilidad del cultivo con solo el 60% y además que su resultado se demora entre 3 a 4 semanas. (35) Existen opiniones diferentes acerca de la utilidad de la carga viral de Citomegalovirus en líquido amniótico (determinada mediante PCR-CMV en tiempo real) para el diagnóstico de resultado fetal asociados a infección congénita por Citomegalovirus. Se ha sugerido que cargas virales  $\geq 10^3$  copias en líquido amniótico se correlaciona con infección fetal y cargas virales más altas indican enfermedad sintomática. Zavattoni y cols. (40) encontraron una diferencia estadísticamente significativa en el número de copias en líquido amniótico entre 28 recién nacidos asintomáticos versus 18 fetos/recién nacidos sintomáticos ( $1.2 \times 10^5$  versus  $3.8 \times 10^6$ ;  $p=0.01$ ).



**Figura 3. Diagnóstico de infección fetal**



**RM:** Resonancia Magnética, **PCR:** Reacción en Cadena de Polimerasa, **CMV:** Citomegalovirus, **LA:** Líquido Amniótico, **RCIU:** Restricción de Crecimiento Intrauterino, **IVE:** Interrupción Voluntaria del Embarazo, **TFN:** Tasa de Falsos Negativos

Otro grupo de autores no ha encontrado correlación entre la carga viral en el líquido amniótico y los resultados fetales y un grupo fue incapaz de detectar el virus en tres niños con infección congénita sintomática al nacimiento. Éste grupo encontró una relación entre la carga viral y el tiempo de gestación al momento de la



amniocentesis; está bien establecido que la edad gestacional en la que se realiza la amniocentesis relacionado a la sospecha de infección es crítico para el diagnóstico exacto de Citomegalovirus congénito. Sin embargo, como la infección fetal puede ser asintomática, hay que tener extrema precaución en la consejería, y por lo tanto es recomendable utilizar la detección de Citomegalovirus en líquido amniótico como un indicador pronóstico de resultado fetal.

El examen placentario proporciona una modalidad diagnóstica para evaluar cual fue el ambiente uterino que tuvo el neonato y así puede ofrecer información del estatus prenatal de la infección por Citomegalovirus especialmente en casos difíciles. Éste examen es útil en tiempo real pero también es útil de manera retrospectiva, particularmente en instancias donde se obtiene un cultivo positivo en un neonato con más de tres semanas de vida. La infección por Citomegalovirus en la placenta es caracterizada por villitis coriónica, visto principalmente células plasmáticas, sin embargo este hallazgo común en la placenta es raramente asociado con infecciones por Citomegalovirus y otros virus; aunque la tinción con hematoxilina y eosina pueden revelar las típicas inclusiones por Citomegalovirus intranucleares en las células villosas. La PCR-CMV en tejido fresco placentario, ha mostrado una elevada sensibilidad pero muy baja especificidad, debido a la alta tasa de positividad especialmente en los embarazos normales y a término. La PCR-CMV en placas placentarias fijadas con formalina embebidas en parafina (FFPE), constituye una oportunidad única de identificar una exposición antenatal en casos en los cuales el Citomegalovirus no fue inicialmente sospechado, presenta una adecuada correlación con los cultivos en orina positivos de los neonatos, e incluso con los casos de muerte fetal donde no se pudo obtener la muestra, los resultados sugieren que la confirmación de exposición por Citomegalovirus in útero en FFPE, es una herramienta útil que junto con el estudio histológico de la placenta puede identificar aquellos neonatos que requieran seguimiento más estrecho.(82)



También se ha estudiado la prevalencia de infección congénita por Citomegalovirus utilizando sangre de cordón umbilical y midiendo en ésta muestra los niveles de IgG e IgM-CMV, DNA- Citomegalovirus mediante PCR en tiempo real y la carga viral, encontrando apenas un concordancia razonable entre la PCR-CMV y la PCR-CMV en orina ( $k=0.45$ ). (83)

En resumen está demostrada la utilidad de combinar múltiples pruebas serológicas, imágenes diagnósticas y test de detección viral, con la finalidad de diagnosticar infección primaria materna e infección congénita por Citomegalovirus, y de acuerdo a una adecuada interpretación de las mismas poder ofrecer la mejor consejería posible a los padres.

## **TAMIZAJE**

El tamizaje universal de rutina para Citomegalovirus actualmente no está recomendado por las sociedades científicas. El ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), la SCOG (society Canadiense Obstetricians and Gynecologists), el RANZCOG (Royal Australian and New Zeland College of Obstetricians and Gynecologists), ni en las guías de práctica clínica del ministerio de salud y protección social de nuestro país. El tamizaje universal de las mujeres embarazadas para detectar seroconversión sería el enfoque más confiable para identificar la infección primaria por Citomegalovirus, sin embargo su utilidad real es controversial. (73)

Algunos países europeos han introducido el tamizaje para Citomegalovirus en un grupo seleccionado de pacientes, ningún país a la fecha lo instaura de manera universal. En Australia hay una política para las pruebas serológicas antenatales y es un requisito para la mayoría de los laboratorios guardar los sueros por 12 meses después de la recolección, así el suero está disponible para un tamizaje retrospectivo para CMV IgG, IgM y avidéz si fuera requerido. (73)





En un intento por disminuir la carga de la enfermedad, algunos clínicos y grupos de pacientes han optado por hacer tamizaje para Citomegalovirus en el embarazo, respondiendo a la premisa de que una primoinfección se asocia con alto riesgo de infección perinatal y subsecuentes consecuencias clínicas a corto, mediano y largo plazo. Así el tamizaje podría ser realizado de diferentes maneras; la primera aproximación es hacer tamizaje universal a todas las mujeres antes del embarazo o en el primer trimestre, las pacientes que resulten ser seronegativas se les puede ofrecer serología seriada durante el embarazo para evidenciar una seroconversión; la segunda aproximación es tamizar solo pacientes de alto riesgo (pacientes en contacto frecuente y prolongado con niños menores de 3 años e inmunosuprimidas); la tercera aproximación es realizar una única serología “en un solo paso” que incluya avidéz IgG alrededor de la semana 20, con la finalidad de identificar la mayoría de las infecciones primarias que han ocurrido en la primera mitad del embarazo (edad gestacional de mayor riesgo para lesiones severas); la aproximación final que es el abordaje que actualmente más se lleva a cabo en la práctica clínica, es dirigir el tamizaje a aquellas pacientes con hallazgos anormales en el ultrasonido realizado en el segundo trimestre. Cada método tiene sus obvios beneficios pero también sus limitaciones. (84)

Refiriéndonos a las limitaciones por ejemplo que tiene el tamizaje en un solo paso tomado alrededor de la semana 20 de gestación, el grupo de pacientes que resulten seronegativas no pueden ser advertidas y educadas acerca del contagio en etapas tempranas de la gestación, algunas mujeres pueden haber tenido contagio pero no seroconversión al momento de la toma de la serología, y otro porcentaje de gestantes pudo haber tenido infección en el periodo pre-concepcional o en el primer trimestre del embarazo y presentar una avidéz por encima del umbral, por lo tanto serán consideradas erróneamente como infección antigua, (84) y teniendo el conocimiento de un riesgo de transmisión vertical en el periodo pre-concepcional de un 9.8% y en primer trimestre del 25%, con mayor severidad de las lesiones a menor edad gestacional de infección, pues estarían equivocada e inadecuadamente clasificadas.



El grupo de Yoshiday colaboraodres. (2013), utilizaron como método de tamizaje únicamente la medición de los niveles de IgM-CMV en un grupo de gestantes ( $n=2865$ ) durante el primer trimestre de embarazo, dentro de las que halló  $n=21$  con títulos IgM positivos según su punto de corte, las 21 fueron llevadas a amniocentesis (procedimiento invasivo, con riesgo de pérdida fetal del 0,5%) para detección de DNA-CMV mediante la técnica de PCR en tiempo real, pero solo 1 (0.03%) tuvo DNA-CMV positivo. En orden de detección de infección congénita por Citomegalovirus, ellos consideran más apropiado el uso del ultrasonido fetal. (84)

En parejas sometidas a tratamientos de fertilidad, la obtención de resultados ambiguos o adversos en el embarazo que conlleve a procedimientos invasivos como la amniocentesis (que conlleva riesgo de pérdida fetal) y, finalmente, la interrupción del embarazo no es lo deseado ni por el cuerpo médico ni por las pacientes y debe evitarse siempre que sea posible. Las pacientes en tratamiento de fertilidad que son llevadas a tamizaje pre-concepcional pueden ser divididas en tres categorías serológicas, cada una de las cuales con potenciales beneficios del tamizaje y que requieren una consejería específica. (85, 86) El primer grupo, las pacientes con infección reciente o activa (IgG + e IgM +, con baja avidéz IgG), teniendo en cuenta que la seroconversión en el periodo pre-concepcional se asocia con riesgo de infección congénita por CMV de un 5% hasta en un 10%, dicha situación genera que se posterguen los tratamientos de fertilidad 6 meses a partir de la primoinfección; se considera infección por CMV en el periodo pre-concepcional cuando ocurre 3 meses antes del último periodo menstrual o en las primeras 4 semanas después del último periodo menstrual; (39) el segundo grupo, las pacientes con infección antigua por CMV (IgG + con IgM -) en las cuales se continúa con el tratamiento de fertilidad y se evitan procedimientos invasivos fetales innecesarios, y el tercer grupo, las mujeres seronegativas o sin contacto con el virus (IgG- e IgM-) en las cuales se hace énfasis en prevención y educación acerca de medidas higiénicas que disminuyan la probabilidad de contagio, en algunos casos de acuerdo a la ocupación de la paciente se recomienda la reubicación al empleador. (86) Hacer un tamizaje pre-concepcional



en pacientes que serán sometidas a tratamientos de fertilidad, siempre será considerado una ventaja; además porque son fácilmente abordadas antes de la concepción planificada. (86) en contraste con la paciente fértil, donde la estrategia de tamizaje pre-concepcional ha mostrado una evidencia débil o sencillamente ningún tipo de ventaja. (86)

La decisión de no hacer tamizaje se basa principalmente en que no existe vacuna preventiva para las pacientes seronegativas, de acuerdo al Instituto de Medicina de los Estados Unidos se está desarrollando la vacuna contra Citomegalovirus con prioridad alta en la sección de enfermedades congénitas infecciosas en países desarrollados y mientras que los resultados de un ensayo clínico en fase 2 son alentadores, hoy en día tenemos que decir que no hay vacunación efectiva inminente; (85)

En infecciones congénitas nos referimos a prevención primaria (prevención de seroconversión materna en el embarazo), prevención secundaria (prevenir infección fetal una vez ha ocurrido la seroconversión materna) y prevención terciaria (prevenir que la enfermedad deje secuelas postnatales entre los fetos infectados),(85) y específicamente para Citomegalovirus actualmente no disponemos de ninguna estrategia 100% efectiva para ninguno de los tres tipos de prevención. Sin embargo cabe anotar que en la actualidad se están desarrollando varios estudios que intentan generar una evidencia más robusta acerca del las opciones de tratamiento antenatal.

Nos preguntamos porque le ofrecemos tamizaje universal a las pacientes en el periodo pre-concepcional y/o temprano en el embarazo para patologías infecciosas que de lejos son menos frecuentes que el Citomegalovirus, como lo son la Rubeola, la Hepatitis B, el HIV y la Sífilis, y la razón principal es porque para este grupo de infecciones congénitas, sí contamos con intervenciones simples, seguras y efectivas (ej. Vacuna, profilaxis, penicilina etc.) que reducen significativamente el riesgo de trasmisión congénita. (85)



La educación a las pacientes gestantes durante su control prenatal acerca de la transmisión del virus, medidas higiénicas para prevenir su infección, continúa siendo la estrategia más importante para reducir el riesgo de infección congénita por Citomegalovirus, por encima del tamizaje. Las mujeres con alto riesgo ocupacional de exposición a Citomegalovirus, cuyos trabajos involucran el contacto directo con niños en edad pre-escolar sobre todo niños menores de 2 años, y estén planeando un embarazo o cursen con un embarazo, deberían informarlo a su médico, para que valore su riesgo individual y determine la necesidad de evaluar su estado serológico.

### **TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN FETAL Y DE LA INFECCIÓN NEONATAL**

Un agente investigado para el manejo de la infección por Citomegalovirus es la Inmunoglobulina Hiperinmune Específica para Citomegalovirus (HIG CMV). La HIG CMV disponible comercialmente contiene anticuerpos antivirales humanos con altos títulos de anticuerpos anti-citomegalovirus, incluyendo anticuerpos bloqueadores anti glucoproteína B y anti pentámeros virales (87). La HIG CMV también posee actividad inmunomoduladora sobre el sistema de complemento, la producción de factores inflamatorios y la actividad de los linfocitos. (87)

Los anticuerpos antivirales son eficaces para neutralizar el virus y prevenir su propagación. (88) La neutralización de virus mediada por anticuerpos ha sido ampliamente estudiada in vitro, pero los mecanismos exactos por los cuales proporcionan protección in vivo aún son materia de investigación. En particular, los anticuerpos específicos contra Citomegalovirus causan aumento progresivo de las células natural killer (NK) y de la citotoxicidad mediada por anticuerpos (conocida como ADCC por sus siglas en inglés), contra



fibroblastos infectados (87). Este mecanismo antiviral es importante para contrarrestar la reactivación temprana, disminuir la diseminación viral y limitando los mecanismos de evasión viral. (88) Estos efectos inmunomoduladores atenúan gradualmente la respuesta inflamatoria a la infección por Citomegalovirus. Se han propuesto algunas razones para justificar la inmunoterapia en embarazadas con infección primaria por citomegalovirus, las cuales se describen a continuación. Durante el embarazo para evitar el rechazo fetal se produce una inmunodepresión mediada por estrógenos que compromete principalmente la inmunidad mediada por células. Además de esto, la gestación es un estado de baja inmunorreactividad que predispone al desarrollo de infecciones primarias y recurrentes, que aunque menos sintomáticas son más patogénicas que en la población general. Durante la infección por citomegalovirus se produce activación de linfocitos T citotóxicos con aumento de numerosas citoquinas, algunas de las cuales pueden causar neurotoxicidad fetal incluso en ausencia de transmisión de la infección. Por último, las embarazadas seronegativas contra citomegalovirus carecen de anticuerpos específicos y ante una infección primaria se producirán inicialmente anticuerpos de baja avididad por el virus el primer mes de la infección los cuales son transmitidos al feto. (88)

Desde 1999, varios informes de casos demostraron que la administración de HIG a las madres y sus fetos puede disminuir la gravedad de las anomalías fetales asociadas al Citomegalovirus. (89) Nigro y cols reportaron su uso en un embarazo gemelar con la infección, posteriormente Weinber en la universidad de Colorado plantea la posibilidad de la HIG como una estrategia para el manejo de la infección. (90) Y es hasta el 2005 cuando Nigro y colaboradores emitieron el primer reporte de un estudio no aleatorizado en el cual evaluaban el impacto de la HIG CMV en gestantes con primoinfección por Citomegalovirus. Se trató de un estudio de cohortes prospectivo multicéntrico con 157 embarazadas en las cuales se confirmó infección primaria por Citomegalovirus, las pacientes fueron divididas en dos grupos: el grupo 1 correspondía a mujeres con infección primaria en quienes el líquido amniótico fue positivo para Citomegalovirus; a estas mujeres se les indicó





manejo con HIG CMV 200 U/kg de peso materno (grupo terapia). El grupo 2 correspondía a mujeres con infección primaria reciente (6 semanas previas al enrolamiento) en quienes se desconocía si tenían infección fetal antes de las 21 semanas porque declinaron la amniocentesis; estas pacientes recibieron manejo mensual con HIG CMV 100 u/kg de peso materno mensual (grupo prevención). (91)

En el grupo terapia, 1 de 31 (3%) pacientes que recibieron la HIG CMV tuvieron neonatos con infección congénita por citomegalovirus sintomática comparadas con 7 de 14 (50%) pacientes que rechazaron el tratamiento. En el grupo prevención, se confirmó infección congénita en 6 de 37 pacientes (16%) que recibieron el tratamiento comparadas con 19 de 47 paciente (40%) que no la recibieron tratamiento con un OR ajustado de 0,02 y una P significativa. Es de anotar que la edad gestacional media al momento de la infección materna fue significativamente mayor en las pacientes que no recibieron la globulina (20 vs 14 semanas de gestación  $P < 0.01$ ). (90) No se observaron efectos adversos asociados a este tratamiento. Estos resultados sugieren un efecto potencialmente benéfico para prevenir y tratar las infecciones por Citomegalovirus, sin embargo, este no fue un estudio aleatorizado controlado. (91)

En un estudio Buxmann y cols. (92) reportaron una tasa de transmisión de 23% en 39 embarazadas que recibieron HIG CMV. Este estudio también reportó que todos los neonatos con infección congénita por citomegalovirus hijos de madres tratadas con HIG CMV fueron asintomáticos. (92)

En el 2014, un estudio clínico controlado aleatorizado, comparó dosis mensuales de HIG CMV (100 unidades/kg) contra placebo (solución salina) en 123 mujeres embarazadas con infección primaria reciente. La tasa de infección congénita fue de 30% (18/61) en el grupo de HIG CMV y 44% (27/62) en el grupo placebo, aunque sin significancia estadística ( $P = 0,13$ ). (93)



En el 2014 Hamilton y cols. publicaron una revisión sistemática de la literatura sobre las intervenciones basadas en evidencia para la prevención de la infección congénita por Citomegalovirus, a nivel primario (prevención de infección materna), nivel secundario (reducción del riesgo de infección y enfermedad fetal) y nivel terciario (reducción del riesgo de secuelas en los recién nacidos infectados). En sus conclusiones resalta que el tratamiento de la infección materna por Citomegalovirus con HIG CMV mostró cierta evidencia de eficacia en la prevención de la infección fetal y la morbilidad fetal/neonatal con un perfil de seguridad razonable. Sin embargo, aclaran que se requiere mayor evidencia al respecto. (94)

Un estudio de casos y controles publicado por Nigro y cols. (95) que incluyó 64 niños con infección congénita por Citomegalovirus. Se tomaron como casos 32 niños con déficit auditivo o retraso psicomotor hijos de madres con infección primaria confirmada o probable antes de las 20 semanas de gestación. Los controles fueron 32 niños con infección congénita por Citomegalovirus sin secuelas hijos de madres con infección primaria confirmada antes de las 20 semanas de gestación. Solo 4 de 32 madres de los casos recibieron HIG CMV en comparación con 27 de 32 madres del grupo control. El único factor de riesgo para un niño con secuelas fue que la madre no recibiera HIG CMV ( $p = 0.001$ ). (95)

Visentin y cols. (96) publicaron un estudio que incluyó 92 mujeres que tuvieron infección primaria por citomegalovirus antes de las 17 semanas de gestación. 24 de estas pacientes optaron por terminación del embarazo. 16 de 37 madres sin tratamiento tuvieron niños con secuelas en un año de seguimiento (43%) ( $P < 0.01$ ) y 4 de 31 pacientes tratadas con HIG CMV tuvieron niños sintomáticos (13%). (96)

Un respaldo importante para el uso de la HIG CMV en la prevención y terapia de la infección materno fetal primaria por Citomegalovirus se espera a partir de los resultados de dos ensayos clínicos prospectivos



aleatorizados aun no publicados (European Union Clinical Trials Registry No. 2007–004692–19; US National Institutes of Health registry for clinical trials, ID NCT01376778).

La HIG CMV en nuestro país está disponible en presentación de ampollas de 10-20 y 50 ml, cada 1 ml de solución contiene 100 mg de proteína, de los cuales mínimo el 95% son Igs con títulos de anticuerpos anti CMV de al menos 50U/ml. Se recomienda la dosis para prevención (fetos sin compromiso) 100 U/kg mensual hasta el término del embarazo y dosis terapéutica en fetos afectados de 200 U/Kg.

En cuanto a las reacciones adversas de la HIG CMV, en todas las publicaciones excepto una, su aplicación fue segura y bien tolerada. Revello y cols. (93) reportaron varios eventos adversos en el grupo HIG CMV como parto pretérmino en 5 pacientes, RCIU en 4, colestasis intrahepática y eclampsia posparto en una paciente, en comparación con un aborto, artralgias e hipertensión en tres pacientes del grupo que recibió solución salina. (93). En este estudio, varias pacientes fueron enroladas en hospitales especializados en embarazos de alto riesgo, y es posible que un número mayor de paciente con comorbilidades fueran asignadas en el brazo de tratamiento con HIG CMV que en el brazo de solución salina. (88) Sin embargo, es ampliamente conocido que la infección por Citomegalovirus per se puede causar RCIU y parto pretérmino. Resultados contradictorios fueron obtenidos en otro estudio (97) que involucro 358 embarazadas con infección primaria. En dicha publicación, la administración de HIG CMV no se asoció con disminución del peso al nacer o disminución de la duración de la gestación. La aplicación de múltiples dosis de HIG CMV (entre 1-8) se correlacionó significativamente con un aumento en el peso al nacer ( $p = 0,006$ ) y mayor edad gestacional en el momento del parto ( $p = 0,014$ ). Esta correlación también fue significativa para el resultado de lactantes asintomáticos hijos de madres que recibieron múltiples dosis de HIG CMV para prevenir la infección fetal. (96) Nigro y cols. reportan una experiencia hasta 2017, de 200 pacientes las cuales recibieron alrededor de 500 dosis de



HIG CMV con solo dos casos de RCIU en pacientes con primoinfección, uno de ellos con infección fetal confirmada pero sin secuelas. (88)

Aunque se necesitan más estudios, hay suficiente evidencia para apoyar el uso de la inmunización pasiva con HIG CMV para la prevención de la enfermedad congénita por Citomegalovirus. (88) Por consenso del grupo participante, la indicación del uso de la HIG CMV en el tratamiento de la infección primaria por Citomegalovirus, depende de cada caso en particular y de la decisión de una junta multidisciplinaria liderada por especialistas en medicina Materno Fetal en la cual se determine el balance riesgo beneficio y se defina la pertinencia del tratamiento con dicha, medicación.

En cuanto los antivirales, en mujeres inmunocomprometidas (no embarazadas), los agentes autorizados para uso en infección por Citomegalovirus son el ganciclovir, valganciclovir, cidofovir, foscarnet, aciclovir y valaciclovir, pero con excepción del aciclovir y el valaciclovir, sus efectos teratogénicos y tóxicos no permiten su uso durante el embarazo. (98,99,100,101,102)

El ganciclovir ha demostrado ser altamente genotóxico en estudios in vitro, por lo cual ha sido clasificado como fármaco teratógeno. (102,103) El Ganciclovir puede atravesar la placenta. En los estados Unidos está clasificado como fármaco categoría C en el embarazo por la FDA, (102,103) por lo cual su uso no está recomendado. Un reporte de caso de una gestante con antecedente de trasplante renal e infección primaria por citomegalovirus con compromiso fetal tratada con ganciclovir durante la gestación, reportó el aclaramiento del virus del líquido amniótico, con nacimiento del neonato sin infección congénita. (104)



El valaciclovir es un profármaco que se convierte in vivo mediante esterasas en fármaco activo (aciclovir) durante el primer paso del metabolismo. (99) El valaciclovir tiene una mayor biodisponibilidad oral que el aciclovir (55% vs 10-20%). (99) El aciclovir tiene un buen perfil de seguridad en el embarazo, no es genotóxico in vitro y en estudios en animales no se ha observado neoplasias relacionadas con su uso. (98,99)

Aunque el aciclovir no es el mejor medicamento contra el Citomegalovirus in vitro, se ha demostrado que es efectivo en la práctica clínica. (102,103) En pacientes con trasplante renal e infección por VIH, regímenes con dosis altas de valaciclovir fueron efectivos en la prevención de la enfermedad congénita por Citomegalovirus. (102,103)

El el ensayo clínico multicéntrico, liderado por Leruez-Ville y cols, tiene por objetivo evaluar la eficacia del valciclovir oral en dosis de 8 gr/día en gestantes con infección congénita por Citomegalovirus y fetos con manifestaciones extra cerebrales o cerebrales leves de la infección. El tratamiento se suministró desde el diagnóstico hasta el momento del parto. El resultado primario fue determinar el número de neonatos asintomáticos. El tamaño de muestra fueron 43 fetos. En sus resultados encontraron que el uso de valaciclovir a dosis de 8 gr/día, incrementa de manera significativa la proporción de neonatos asintomáticos, de 43% sin tratamiento a 82% con tratamiento ( $p=0.008$ ). La principal limitación de este estudio fue la no aleatorización de los pacientes. (105)

Actualmente, el tratamiento prenatal con valaciclovir o ganciclovir no se recomienda, ya que no se ha demostrado su eficacia en estudios controlados aleatorizados.(106) Se requieren ensayos clínicos de estas características para determinar la efectividad en la reducción del riesgo de enfermedad congénita por Citomegalovirus sintomática.(106)





En el caso de fetos con manifestaciones de infección congénita como anemia y derrames pleurales se puede ofrecer terapia in útero con transfusiones o derivaciones toraco amnióticas según aplique. (107)

## **PREVENCIÓN PRIMARIA SECUNDARIA Y TERCIARIA**

### **Prevención primaria, secundaria y terciaria en citomegalovirus en la mujer gestante**

La prevención primaria, en medicina, se aplica eliminando los factores que puedan causar lesiones, antes de que sean efectivos. La intervención tiene lugar antes de que se produzca la enfermedad, siendo su objetivo principal el impedir o retrasar la aparición de la misma.

El contacto con el virus del citomegalovirus se logra por medio de las mucosas. Los portadores del virus lo transmiten con fómites o con el contacto directo de sus secreciones con las mucosas del futuro huésped. Los principales transmisores del virus a las mujeres en edad fértil son los niños, aunque la transmisión desde los huéspedes adultos también es importante. (49)

Ante el panorama expuesto se ha comprobado que la mejor estrategia para evitar la primo infección durante la gestación o antes de ésta (en mujeres no inmunes que planean embarazarse) es evitar el contacto de sus mucosas y la sangre con el virus. (49)

Evitar besar los niños en la boca, hacer lavado de manos después de limpiar las secreciones y ante cualquier manipulación con niños pequeños. No compartir alimentos con los niños. La transmisión sexual o por transfusiones sanguíneas puede ocurrir pero no es la más frecuente y por tal motivo las campañas no están fortalecidas en estos temas. (49)



Ahora, la transmisión de la madre al recién nacido y al niño en la primera infancia se ha intentado disminuir con diferentes manipulaciones de la leche materna, como congelamiento o pasteurización pero no se ha demostrado diferencias con el uso de estas estrategias.

Las vacunas contra el citomegalovirus no han demostrado a la fecha gran efectividad pero se progresa en su desarrollo. (49) Se han trabajado vacunas con virus vivos atenuados y otras con fragmentos de virus. Hasta hoy se he logrado llegar a la conclusión que debe haber dos etapas de la vida en que se debe recibir la vacuna, en la infancia temprana y luego entre los 19 a 21 años ya que la efectividad disminuye rápidamente y en este momento se debe proteger a la mujer de la transmisibilidad de los infantes a ellas.

Ahora, cuando una mujer embarazada se infecta con el virus debemos aplicar la prevención secundaria en la que se intervienen las enfermedades ya establecidas en las etapas iniciales, para evitar su progreso. Evitar la infección del feto desde la madre se ha trabajado con la aplicación de inmunoglobulina específica contra el citomegalovirus. Si se aplica inmunoglobulina específica contra el citomegalovirus en una madre con primoinfección con líquido amniótico negativo para CMV se podría evitar la transmisión al feto. Esta estrategia ha demostrado efectividad en unos trabajos de investigación. Actualmente hay ensayos clínicos en progreso que aportarán mayor peso a esta evidencia científica. (88)

Respecto a la prevención terciaria en la que se quiere evitar las consecuencias de la enfermedad establecida en etapas más tardías, en la que también se quiere disminuir su progreso, se han establecido tratamientos con la inmunoglobulina específica para el citomegalovirus.



## COMPLICACIONES SECUNDARIAS A LA INFECCION POR CITOMEGALOVIRUS

Las complicaciones que se presentan secundarias a la infección por CMV dependen de la edad en la que se adquiere esta infección y de acuerdo al momento en que se presenten pueden clasificarse en tempranas o tardías. (5) Podría decirse que las complicaciones tempranas corresponden a las embrio-fetales y las tardías a las neonatales.

El riesgo de Infección por Citomegalovirus está inversamente relacionado con la probabilidad de complicaciones y/o secuelas según el trimestre de embarazo (a menor edad gestacional mayor probabilidad de complicaciones). En fetos donde se confirma infección, el riesgo de anomalía está entre 20-25% para I trimestre y entre 6-17% para II trimestre. (108,109)

Las infecciones por Citomegalovirus que se presenten en el primer trimestre tienen mayor gravedad, por lo que se recomienda realizar ultrasonido obstétrico y este debe ser realizado por profesionales en Medicina Materno-Fetal, para realizar la búsqueda adecuada de los hallazgos ecográficos más predominantes. Cuando la Infección Fetal está confirmada las anomalías al ultrasonido están presentes en el 15 a 52% de los casos. (27)

Los marcadores ecográficos, solo están presentes en el 10-15% de los fetos infectados; estos acostumbran a ser defectos progresivos y pueden no aparecer sino hasta el 3er trimestre. (109)

En el momento del diagnóstico y en ausencia de anomalías ecográficas, el riesgo del mal pronóstico está relacionado con el trimestre en que se produjo la infección; pero se debe recordar que un ultrasonido normal en I Trimestre, no descarta complicaciones fetales, debido a que se pueden evidenciar anomalías hasta III Trimestre. (109)

Los hallazgos que indican la infección congénita son: oligohidramnios o polihidramnios, hidrops fetal, retraso del crecimiento intrauterino, hepato-esplenomegalia, calcificaciones intrahepáticas, aumento de la ecogenicidad intestinal, microcefalia, dilatación ventricular, atrofia cortical y calcificaciones intracraneales. Tabla 2. Los marcadores ecográficos de alteraciones del sistema nervioso central (SNC) son marcadores de aparición tardía, y de mal pronóstico. El hallazgo de anomalías del SNC se asocia en general a secuelas graves en el recién nacido, ventriculomegalia, hidrocefalia, calcificaciones periventriculares, focos ecogénicos intraparenquimatosos, vasos hiperecogénicos en los talamos ("candle lights"), microcefalia (microencefalia), pseudoquistes periventriculares, cuerpo calloso hipoplásico, quistes de fosa posterior, cerebelo hipoplásico, Lesiones destructivas y hemorrágicas, Anomalías de la sulcación y de las circunvoluciones cerebrales. (109)



La presencia de anemia trombocitopenia o elevación de enzimas hepáticas indica alta probabilidad de infección sintomática. (5) Las complicaciones tardías o Neonatales se presentan por disfunción hepática, daño cerebral grave por crisis convulsivas o hemorragia; trombocitopenia intensa o coagulación intravascular diseminada o por infecciones bacterianas agregadas. Los pacientes con infección congénita por Citomegalovirus pueden presentar en múltiples complicaciones en órgano blanco como cerebro, riñón, hígado y médula ósea, por lo que deben ser monitorizados en forma continua en una UCI neonatal. (5)

Las complicaciones tardías de la infección congénita son el daño en el desarrollo psicomotor, retraso cognitivo, hipoacusia de grados variables y coriorretinitis. Todos los recién nacidos con infección congénita por Citomegalovirus deben recibir un control durante toda su infancia con vigilancia neurológica para detectar precozmente alteraciones del desarrollo psicomotor e hipoacusia. Las complicaciones de la infección por Citomegalovirus se pueden presentar en cualquier persona, incluso si la primoinfección es asintomática.

Las alteraciones ultrasonográficas en mujeres gestantes con infección primaria por Citomegalovirus predicen solo un tercio de los casos sintomáticos. (79, 27) En ausencia de marcadores del SNC al final de la gestación, el pronóstico de secuelas neurológicas, excepto el déficit auditivo, es bueno. Debe tenerse en cuenta que solo el 17-20% de neonatos presentan secuelas a corto o largo plazo. (79, 27)

Se deben monitorizar a las mujeres embarazadas con infección por Citomegalovirus primaria comprobada, mediante ultrasonido fetal ya que es la única manera de encontrar anomalías causadas por infección congénita.

En recién nacidos prematuros o de término con alta sospecha de infección congénita por Citomegalovirus que presenten: ventriculomegalia, calcificaciones cerebrales, linfadenopatías debe buscarse intencionalmente la infección por este virus, incluyendo la realización de ultrasonido transfontanelar. (49)

## **SEGUIMIENTO**

### **SEGUIMIENTO PRENATAL**



En caso de infección confirmada por PCR CMV en Líquido Amniótico, se requiere una elevación exhaustiva para determinar el pronóstico neonatal. En el momento del diagnóstico y en ausencia de anomalías ecográficas, el riesgo del mal pronóstico ira relacionado con el trimestre en que se produjo la infección (riesgo muy bajo en infecciones de superior a las 26 semanas, pero riesgo de hasta un 15-20% en infecciones de 1er y 2º trimestre). (35)

Debe informarse a la paciente de la necesidad de seguimiento y de la posible aparición tardía de marcadores ecográficos.

- Ecografía Obstetrica Nivel III por profesional en Medicina Materno-Fetal cada 4 semanas, desde la identificación del caso.
- Neurosonografía simultáneamente a la ecografía Obstetrica Nivel III, de ser necesario.
- RNM intracraneal entre semana 26-30 de gestación.

La neurosonografía y la RM intracraneal son técnicas complementarias. La RM puede aportar información adicional sobretodo de lesiones corticales y del cerebelo, pero en ocasiones informa de anomalías de pronóstico incierto. RM tiene un valor predictivo positivo de anormalidades de cerebro fetal de 71 a 89%, y un valor predictivo negativo hasta 93%. Debe informarse a la paciente de la necesidad de seguimiento y de la posible aparición tardía de marcadores ecográficos.

Ante evidencia de RCIU secundario se recomienda realizar Protocolo de Seguimiento (Guías FECOPEN). Queda por definir el pronóstico de marcadores sutiles y aislados que no necesariamente se asocian a un mal pronóstico. (108,109)

## SEGUIMIENTO POST-NATAL

En niños con microcefalia o alteraciones estructurales es fundamental un tratamiento rehabilitador precoz. Los pacientes que presentan infección congénita o postnatal por Citomegalovirus deben ser vigilados por un equipo interdisciplinario que incluya pediatra, neurólogo, oftalmólogo, otorrinolaringólogo y especialista en medicina física y rehabilitación, hasta edad escolar para detectar de forma temprana las complicaciones e incidir en ellas precozmente. Tabla 3





Tabla 3. Seguimiento del neonato con infección congénita por citomegalovirus

Evaluación	Edad
Audiologica	RN, 3,6,9.12, 18,24,30 y 36 meses, anual hasta la edad escolar.
Oftalmologica	RN, 12 meses, 3 años.
Neurologica y del neurodesarrollo	En cada consulta hasta la edad escolar.

Adaptado de: Espinosa Sotero, Rev. de Enfermedades Infecciosas en Pediatría, 2012.

## DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN CONGÉNITA EN EL RECIÉN NACIDO Y SEGUIMIENTO

La sospecha o el diagnóstico de infección congénita por CMV ha de constar en la historia pediátrica ya que se ha de confirmar en el recién nacido durante las 2 primeras semanas de vida también cuando el Líquido amniótico es negativo. La técnica más sensible es la detección de del DNA-CMV en orina. (49) Una primera detección del virus a partir de las 3 semanas de vida puede corresponder a una infección adquirida intraparto o postnatalmente.

Todos los niños infectados con CMV, sintomáticos o no, deben recibir evaluación neurológica, audiológica y oftalmológica al menos una vez al años hasta el fin de la edad escolar para detectar oportunamente complicaciones.

## DISCUSIÓN

El Citomegalovirus constituye la infección congénita más común en Europa y Estados Unidos, y tiene una prevalencia mundial de 0.2 a 6.1% (1, 2, 3, 4, 5), es una infección global con diferencias marcadas en la seropositividad en los diferentes países; (12,13,14,15,11) Entre los factores de riesgo para serología positiva



por Citomegalovirus se encuentran el contacto con niños menores de 3 años, (12,16) nivel educativo y estrato socioeconómico bajos (16, 12, 22, 23), edad mayor a 30 años, (21, 12, 13 , 16, 18) residir en países en vía de desarrollo (23) entre otros. La infección materna por Citomegalovirus puede ocurrir por múltiples vías como estrecho contacto no sexual (incluyendo exposición laboral y no laboral), exposición sexual, transfusiones y el trasplante de órganos. El Citomegalovirus se ha cultivado a partir de múltiples fluidos corporales como orina, saliva, sangre, secreciones nasofaríngeas, lágrimas, secreciones cervicales, secreciones vaginales, semen y leche materna (34, 36) La transmisión vertical puede ocurrir por paso trans placentario del virus desde la madre infectada al hijo (37,36)

Las infecciones por Citomegalovirus en las mujeres embarazadas usualmente son asintomáticas. (46, 42,48) 5% de los casos se pueden presentar como un Síndrome parecido a la Mononucleosis infecciosa con manifestaciones clínicas como: fiebre, faringitis, poliadenoesplenomegalia y erupción cutánea, usualmente asociado a leucocitosis mononuclear con linfocitosis atípica, también se pueden encontrar síntomas asociados tales como escalofrío, diaforesis, cefalea, artralgias, mialgias y astenia y adinamia

El tamizaje universal de rutina para CMV actualmente no está recomendado por las sociedades científicas como el CDC (Centers of Disease Control and Prevention). (27) Las mujeres con alto riesgo ocupacional de exposición a CMV, cuyos trabajos involucran el contacto directo con niños en edad pre-escolar sobre todo niños menores de 2 años, y estén planeando un embarazo o cursen con un embarazo, deberían informarlo a su médico, para que valore su riesgo individual y determine la necesidad de evaluar su estado serológico.

La infección por Citomegalovirus en mujeres gestantes se clasifican como primarias o secundarias. (31) La infección congénita por Citomegalovirus es mucho más probable que ocurra en el contexto de infección materna primaria, aunque puede ocurrir con menos frecuencias en infecciones secundarias. (34) El diagnóstico materno es sospechado con base a la seroconversión de IgG y/o a la baja avidéz IgG en presencia de una IgM (+). (73,27) La sensibilidad de una IgM (+) en combinación con una baja avidéz IgG es del 92%, sustancialmente mayor, comparada con serología seriada (27)

La tasa de transmisión vertical parece aumenta con la edad gestacional desde 36% en el primer trimestre hasta 65% en el tercer trimestre (37). El hallazgo ecográfico de alteraciones fetales tales como oligohidramnios o polihidramnios, hidrops fetal, RCIU, calcificaciones intrahepáticas, hepatoesplenomegalia, intestino hiperecogénico , microcefalia, ventriculomegalia y calcificaciones intracraneales, se debe estudiar la posibilidad de infección en el feto. El valor predictivo de la ecografía para infección fetal o neonatal es del



35%. La presencia de alteraciones en sistema nervioso central por ecografía, es el principal factor pronóstico en la infección por citomegalovirus. (1) En los neonatos, la infección congénita puede ser sintomática o asintomática; la mayoría de estos son asintomáticas (>80%) (39,40). Entre los hallazgos clínicos en recién nacidos sintomáticos se encuentran: bajo peso, microcefalia, ventriculomegalia, coriorretinitis, ictericia, calcificaciones intracraneales, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia y petequias (40, 42). La enfermedad sintomática al nacer y las secuelas graves se producen casi exclusivamente en los hijos de mujeres que sufren seroconversión en la primera mitad del embarazo, sobre todo el primer trimestre (43, 40,35)

El diagnóstico de infección fetal debe realizarse mediante amniocentesis a partir de la semana 21-22 de gestación, idealmente realizada 6 a 7 semanas después de haberse documentado infección materna primaria. Sin embargo, este consenso de expertos determinó que de acuerdo a la valoración por la junta de medicina Materno Fetal, dicha edad gestacional puede variar en cada caso en particular de acuerdo a la condición específica de la paciente. Es importante tener en cuenta las sensoespecificidades de la prueba varían de acuerdo a la edad gestacional en las que se practique. La PCR-CMV en líquido amniótico es altamente sensible (92% - 98%) y específica (90% - 98%) (16, 81) El cultivo del CMV en líquido amniótico a pesar de ser una técnica útil, generalmente se obvia su uso durante el estudio prenatal, debido al buen rendimiento de la PCR. (35)

En caso de infección confirmada por PCR CMV en líquido amniótico, se requiere una evaluación exhaustiva para determinar el pronóstico neonatal. En el momento del diagnóstico y en ausencia de anomalías ecográficas, el riesgo del mal pronóstico ira relacionado con el trimestre en que se produjo la infección (riesgo muy bajo en infecciones de >26 semanas pero riesgo de hasta un 15-20% en infecciones de 1er y 2º trimestre). Debe informarse a la paciente de la necesidad de seguimiento y de la posible aparición tardía de marcadores ecográficos, por lo cual es necesaria la realización de ecografía Obstetrica Nivel III por un profesional en Medicina Materno Fetal cada 4 semanas desde la identificación del caso. Además de la realización de neurosonografía simultáneamente a la ecografía Obstetrica. Se debe solicitar una RNM intracraneal entre semana 26-30 de gestación. En cuanto al tratamiento existe evidencia del beneficio de la HIG CMV. Con base en la evidencia disponible en la actualidad, en gestantes con infección primaria se debe individualizar con el equipo tratante la administración de HIG CMV para protección contra la infección fetal, hasta obtener resultados de estudios en curso. (88)

## CONCLUSION



La infección congénita por Citomegalovirus es una entidad multifactorial que requiere un manejo integral. Actualmente en nuestro medio el tamizaje universal para la infección por CMV no está recomendado, este solo se debe ofrecer a gestantes de alto riesgo. El método de tamizaje son las inmunoglobulinas IgG e IgM específica y el test de avidéz para IgG. En mujeres con infección primaria por Citomegalovirus el riesgo de infección fetal es aproximadamente de 40% y la severidad de las manifestaciones varia ampliamente en relación a la edad gestacional al momento de la infección. La amniocentesis es la mejor opción como herramienta diagnóstica para detectar la infección fetal. En el neonato la prueba más sensible es la detección de ADN-CMV en orina. En cuanto al tratamiento no existe evidencia absoluta acerca del beneficio real de la HIG CMV; no obstante estudios bien diseñados apoyan con sus resultados esta opción terapéutica. La sociedad de Medicina Materno Fetal de los Estados Unidos recomienda su uso en los pacientes que van a ser incluido en protocolos de investigación. El presente consenso de expertos sugiere que en gestantes en quien se diagnostique de manera adecuada la infección y se documente la posibilidad de compromiso fetal, sea probable o confirmado, se debe individualizar mediante una junta de expertos multidisciplinaria, idealmente que incluya especialistas en Medicina Materno Fetal, la pertinencia de terapia in útero para protección fetal. (88)





## REFERENCIAS

1. Marin LJ, Santos deCarvalho Cardoso E, Bispo Sousa SM, Debortoli de Carvalho L, Marques Filho MF, Raiol MR, Gadelha SR. Prevalence and clinical aspects of CMV congenital Infection in a low-income population. *Virol J.* 2016 Aug 31;13:148. doi: 10.1186/s12985-016-0604-5. PubMed PMID: 27581616; PubMed Central PMCID:PMC5006363.
2. Lanzieri TM, Dollard SC, Bialek SR, Grosse SD. Systematic review of the birth prevalence of congenital cytomegalovirus infection in developing countries. *Int J Infect Dis.* 2014 May;22:44-8. doi: 10.1016/j.ijid.2013.12.010. Review. PubMed PMID: 24631522; PubMed Central PMCID: PMC4829484.
3. Waters A, Jennings K, Fitzpatrick E, Coughlan S, Molloy EJ, De Gascun CF, Hall WW, Knowles SJ. Incidence of congenital cytomegalovirus infection in Ireland: implications for screening and diagnosis. *J Clin Virol.* 2014 Mar;59(3):156-60. Doi:10.1016/j.jcv.2013.12.007. PubMed PMID: 24461765.
4. Townsend CL, Forsgren M, Ahlfors K, Ivarsson SA, Tookey PA, Peckham CS. Long-term outcomes of congenital cytomegalovirus infection in Sweden and the United Kingdom. *Clin Infect Dis.* 2013 May;56(9):1232-9. doi: 10.1093/cid/cit018. PubMed PMID: 23334811; PubMed Central PMCID: PMC3616516.
5. Atkinson E, George SM, Shafiq A, Clark JE, Ogjanovic M, Berrington JE. Two high pressure conundrums and a possible congenital link. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2011 Dec;96(6):210-5. doi: 10.1136/adc.2010.184440. PubMed PMID: 20961865.
6. Mestas E. Congenital Cytomegalovirus. *Adv Neonatal Care.* 2016 Feb;16(1):60-5. doi: 10.1097/ANC.0000000000000242. PubMed PMID: 26752783.
7. Morioka I, Sonoyama A, Tairaku S, Ebina Y, Nagamata S, Morizane M, Tanimura K, Iijima K, Yamada H. Awareness of and knowledge about mother-to-child infections in Japanese pregnant women. *Congenit Anom (Kyoto).* 2014 Feb;54(1):35-40. doi: 10.1111/cga.12030. PubMed PMID: 24588778
8. Cannon MJ, Westbrook K, Levis D, Schleiss MR, Thackeray R, Pass RF. Awareness of and behaviors related to child-to-mother transmission of cytomegalovirus. *Prev Med.* 2012 May;54(5):351-7. doi:10.1016/j.ypmed.2012.03.009. PubMed PMID: 22465669; PubMed Central PMCID: PMC4494733.
9. Lim SL, Tan WC, Tan LK. Awareness of and attitudes toward congenital cytomegalovirus infection among pregnant women in Singapore. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012 Jun;117(3):268-72. doi: 10.1016/j.ijgo.2011.12.025. PubMed PMID:22445422. 344
10. Cordier AG, Guitton S, Vauloup-Fellous C, Grangeot-Keros L, Benachi A, Picone O. Awareness and knowledge of congenital cytomegalovirus infection among health care providers in France. *J Clin Virol.* 2012 Oct;55(2):158-63. doi:10.1016/j.jcv.2012.06.022. PubMed PMID: 22819537
11. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev.* 2013 Jan;26(1):86-102. doi: 10.1128/CMR.00062-12. Review. PubMed PMID: 23297260; PubMed Central PMCID: PMC3553672.
12. Kuessel L, Husslein H, Marschalek J, Brunner J, Ristl R, Popow-Kraupp T, Kiss H. Prediction of Maternal Cytomegalovirus Serostatus in Early Pregnancy: A Retrospective Analysis in Western Europe. *PLoS One.* 2015 Dec 22;10(12):e0145470. doi: 10.1371/journal.pone.0145470. PubMed PMID: 26693714; PubMed Central PMCID: PMC4687935





13. Shigemi D, Yamaguchi S, Otsuka T, Kamoi S, Takeshita T. Seroprevalence of cytomegalovirus IgG antibodies among pregnant women in Japan from 2009-2014. *Am J Infect Control*. 2015 Nov;43(11):1218-21. doi: 10.1016/j.ajic.2015.06.026. PubMed PMID: 26277571.
14. Leyder M, Vorsselmans A, Done E, Van Berkel K, Faron G, Foulon I, Naessens A, Jansen A, Foulon W, Gucciardo L. Primary maternal cytomegalovirus infections: accuracy of fetal ultrasound for predicting sequelae in offspring. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Nov;215(5):638.e1-638.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2016.06.003. PubMed PMID: 27287685.
15. Taniguchi K, Watanabe N, Sato A, Jwa SC, Suzuki T, Yamanobe Y, Sago H, Kozuka K. Changes in cytomegalovirus seroprevalence in pregnant Japanese women-a 10-year single center study. *J Clin Virol*. 2014 Mar;59(3):192-4.doi:10.1016/j.jcv.2013.12.013. PubMed PMID: 24468011
16. Korndewal MJ, Mollema L, Tcherniaeva I, van der Klis F, Kroes AC, Oudesluys-Murphy AM, Vossen AC, de Melker HE. Cytomegalovirus infection in the Netherlands: seroprevalence, risk factors, and implications. *J Clin Virol*. 2015 Feb;63:53-8. doi: 10.1016/j.jcv.2014.11.033. PubMed PMID: 25600606.
17. Pembrey L, Raynor P, Griffiths P, Chaytor S, Wright J, Hall AJ. Seroprevalence of cytomegalovirus, Epstein Barr virus and varicella zoster virus among pregnant women in Bradford: a cohort study. *PLoS One*. 2013 Nov 27;8(11):e81881. doi: 10.1371/journal.pone.0081881. PubMed PMID: 24312372; PubMed Central PMCID: PMC3842274.
18. Alvarado-Esquivel C, Hernández-Tinoco J, Sánchez-Anguiano LF, Ramos-Nevárez A, Cerrillo-Soto SM, Estrada-Martínez S, Martínez-Ramírez L, Guido-Arreola CA. Seroepidemiology of cytomegalovirus infection in pregnant women in Durango City, Mexico. *BMC Infect Dis*. 2014 Sep 5;14:484. doi: 10.1186/1471-2334-14-484. PubMed PMID: 25190314; PubMed Central PMCID: PMC4161908.
19. Festary A, Kourã V, Correa CB, Verdasquera D, Roig T, Couret MP. Cytomegalovirus and herpes simplex infections in mothers and newborns in a Havana maternity hospital. *MEDICC Rev*. 2015 Jan;17(1):29-34. PubMed PMID: 25725766.
20. Hamid KM, Onoja AB, Tofa UA, Garba KN. Seroprevalence of cytomegalovirus among pregnant women attending Murtala Mohammed Specialist Hospital Kano, Nigeria. *Afr Health Sci*. 2014 Mar;14(1):125-30. doi: 10.4314/ahs.v14i1.19. PubMed PMID: 26060468; PubMed Central PMCID: PMC4449078
21. Wang C, Dollard SC, Amin MM, Bialek SR. Cytomegalovirus IgM Seroprevalence among Women of Reproductive Age in the United States. *PLoS One*. 2016 Mar18;11(3):e0151996. doi: 10.1371/journal.pone.0151996. PubMed PMID: 26990759;PubMed Central PMCID: PMC4798411.
22. Basha J, Iwasenko JM, Robertson P, Craig ME, Rawlinson WD. Congenital cytomegalovirus infection is associated with high maternal socio-economic status and corresponding low maternal cytomegalovirus seropositivity. *J Paediatr Child Health*. 2014 May;50(5):368-72. doi: 10.1111/jpc.12502. PubMed PMID: 24593837.
23. Bagheri L, Mokhtarian H, Sarshar N, Ghahramani M. Seroepidemiology of cytomegalovirus infection during pregnancy in Gonabad, east of Iran: a cross-sectional study. *J Res Health Sci*. 2012;12(1):38-44. PubMed PMID: 22888713.
24. N'Diaye DS, Yazdanpanah Y, Krivine A, Andrieu T, Rozenberg F, Picone O, Tsatsaris V, Goffinet F, Launay O. Predictive factors of cytomegalovirus seropositivity among pregnant women in Paris, France. *PLoS One*. 2014 Feb 24;9(2):e89857. doi: 10.1371/journal.pone.0089857. PubMed PMID: 24587077; PubMed Central PMCID: PMC3933677



25. Aljumaili ZK, Alsamarai AM, Najem WS. Cytomegalovirus seroprevalence in women with bad obstetric history in Kirkuk, Iraq. *J Infect Public Health*. 2014 Jul-Aug;7(4):277-88. doi: 10.1016/j.jiph.2013.08.006. PubMed PMID: 24629348.
26. Voigt S, Schaffrath Rosario A, Mankertz A. Cytomegalovirus Seroprevalence Among Children and Adolescents in Germany: Data From the German Health Interview and Examination Survey for Children and Adolescents (KiGGS), 2003-2006. *Open Forum Infect Dis*. 2015 Dec 9;3(1):ofv193. doi: 10.1093/ofid/ofv193. PubMed PMID: 26817022; PubMed Central PMCID: PMC4724754
27. Maria Grazia Capretti, Marcello Lanari, Giovanni Tani, Gina Ancora, Rita Sciutti. Role of cerebral ultrasound and magnetic resonance imaging in newborns with congenital cytomegalovirus infection *Brain & Development* 2014;36 pp.203–211
28. Nijman J, Mandemaker FS, Verboon-Macialek MA, Aitken SC, van Loon AM, de Vries LS, Schuurman R. Genotype distribution, viral load and clinical characteristics of infants with postnatal or congenital cytomegalovirus infection. *PLoS One*. 2014 Sep 30;9(9):e108018. doi: 10.1371/journal.pone.0108018. PubMed PMID: 25268349; PubMed Central PMCID: PMC4182318.
29. Zavattoni M, Furione M, Arossa A, Iasci A, Spinillo A, Lombardi G, Stronati M, Righini A, Baldanti F. Diagnosis and counseling of fetal and neonatal HCMV infection. *Early Hum Dev*. 2014 Mar;90 Suppl 1:S29-31. doi: 10.1016/S0378-3782(14)70010-6. Review. PubMed PMID: 24709452
30. Alex MR. Congenital cytomegalovirus: implications for maternal-child nursing. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2014 Mar-Apr;39(2):122-9; quiz 130-1. doi: 10.1097/NMC.000000000000008. PubMed PMID: 24201241.
31. Bialas KM, Swamy GK, Permar SR. Perinatal cytomegalovirus and varicella zoster virus infections: epidemiology, prevention, and treatment. *Clin Perinatol*. 2015 Mar;42(1):61-75, viii. doi: 10.1016/j.clp.2014.10.006. Review. PubMed PMID: 25677997; PubMed Central PMCID: PMC4328139.
32. Suresh B Boppana, MD, Jeanne S Sheffield, MD. Cytomegalovirus infection in pregnancy. Aug 20, 2018. uptodate
33. Swanson EC, Schleiss MR. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. *Pediatr Clin North Am*. 2013 Apr;60(2):335-49. doi: 10.1016/j.pcl.2012.12.008. Review. PubMed PMID: 23481104; PubMed Central PMCID: PMC3807860.
34. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM), Hughes BL, Gyamfi-Bannerman C. Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Jun;214(6):B5-B11. doi: 10.1016/j.ajog.2016.02.042. PubMed PMID: 26902990.
35. Soper DE. Congenital cytomegalovirus infection: an obstetrician's point of view. *Clin Infect Dis*. 2013 Dec;57 Suppl 4:S171-3. doi: 10.1093/cid/cit611. Review. PubMed PMID: 24257420.
36. Stowell JD, Mask K, Amin M, Clark R, Levis D, Hendley W, Lanzieri TM, Dollard SC, Cannon MJ. Cross-sectional study of cytomegalovirus shedding and immunological markers among seropositive children and their mothers. *BMC Infect Dis*. 2014 Nov 12;14:568. doi:10.1186/s12879-014-0568-2. PubMed PMID: 25388365; PubMed Central PMCID: PMC4236433.
37. Picone O, Vauloup-Fellous C, Cordier AG, Guitton S, Senat MV, Fuchs F, Ayoubi JM, Grangeot Keros L, Benachi A. A series of 238 cytomegalovirus primary infections during pregnancy: description and outcome. *Prenat Diagn*. 2013 Aug;33(8):751-8. doi: 10.1002/pd.4118. Epub 2013 May 1. PubMed PMID: 23553686.
38. Olusanya BO, Slusher TM, Boppana SB. Prevalence of congenital cytomegalovirus infection in Nigeria: a pilot study. *Pediatr Infect Dis J*. 2015 Mar;34(3):322-4. doi:



- 10.1097/INF.0000000000000555. PubMed PMID: 25742080; PubMed Central PMCID: PMC4352715.
39. Zavattoni M, Lombardi G, Rognoni V, Furione M, Klersy C, Stronati M, Baldanti F. Maternal, fetal and neonatal parameters for prognosis and counseling of HCMV congenital infection. *J Med Virol*. 2014 Dec;86(12):2163-70. doi: 10.1002/jmv.23954. PubMed PMID: 24777597.
  40. Zavattoni M, Rustico M, Tassis B, Lombardi G, Furione M, Piralla A, Baldanti F. Risk of congenital disease in 46 infected fetuses according to gestational age of primary human cytomegalovirus infection in the mother. *J Med Virol*. 2016 Jan;88(1):120-6. doi: 10.1002/jmv.24313. PubMed PMID: 26118464.
  41. Boppana SB, Ross SA, Fowler KB. Congenital cytomegalovirus infection: clinical outcome. *Clin Infect Dis*. 2013 Dec;57 Suppl 4:S178-81. doi: 10.1093/cid/cit629. PubMed PMID: 24257422; PubMed Central PMCID: PMC4471438
  42. Ito Y, Kimura H, Torii Y, Hayakawa M, Tanaka T, Tajiri H, Yoto Y, Tanaka-Taya K, Kanegane H, Nariai A, Sakata H, Tsutsumi H, Oda M, Yokota S, Morishima T, Moriuchi H; Japanese Society for Pediatric Infectious Diseases. Risk factors for poor outcome in congenital cytomegalovirus infection and neonatal herpes on the basis of a nationwide survey in Japan. *Pediatr Int*. 2013 Oct;55(5):566-71. doi: 10.1111/ped.12122. PubMed PMID: 23659695
  43. Li JM, Zhang HF, Zhang XQ, Huang GL, Huang HZ, Yu WW. Genetic mechanism associated with congenital cytomegalovirus infection and analysis of effects of the infection on pregnancy outcome. *Genet Mol Res*. 2015 Oct 27;14(4):13247-57. doi: 10.4238/2015.October.26.21. PubMed PMID: 26535638
  44. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Gupta RK. The "silent" global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev*. 2013 Jan;26(1):86-102. doi: 10.1128/CMR.00062-12. Review. PubMed PMID: 23297260; PubMed Central PMCID: PMC3553672
  45. Smithers-Sheedy H, Raynes-Greenow C, Badawi N, Khandaker G, Menzies R, Jones CA. Cytomegalovirus-related childhood mortality in Australia 1999-2011. *J Paediatr Child Health*. 2015 Sep;51(9):901-5. doi: 10.1111/jpc.12896. PubMed PMID:25872417.
  46. Leyder M, Vorsselmans A, Done E, Van Berkel K, Faron G, Foulon I, Naessens A, Jansen A, Foulon W, Gucciardo L. Primary maternal cytomegalovirus infections: accuracy of fetal ultrasound for predicting sequelae in offspring. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Nov;215(5):638.e1-638.e8. doi: 10.1016/j.ajog.2016.06.003. PubMed PMID: 27287685
  47. Brenna L. Hughes, MD, MSc; Cynthia Gyamfi-Bannerman, MD, MSc Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); "Society for Maternal-Fetal Medicine. Consult Series I #39" JUNE 2016; pp. B5-B11. 3
  48. Stranzinger J, Kindel J, Henning M, Wendeler D, Nienhaus A. Prevalence of CMV infection among staff in a metropolitan children's hospital - occupational healthscreening findings. *GMS Hyg Infect Control*. 2016 Sep 27;11:Doc20. PubMed PMID:27730028.
  49. Zin W. NAING, Gillian M. SCOTT, Antonia SHAND, Stuart T. HAMILTON, Wendy J. van ZUYLEN. "Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology 2016; 56: 9–18.
  50. Gail J. Harrison. Current Controversies in Diagnosis, Management, and Prevention of Congenital Cytomegalovirus: Updates for the Pediatric Practitioner MD PEDIATRIC ANNALS • 2015; Vol. 44, No. 5, pp. e115- e 125.
  51. William Britt. Controversies in the natural history of congenital human cytomegalovirus infection: the paradox of infection and disease in offspring of women with immunity prior to pregnancy *Med Microbiol Immunol* 2015; 204:pp. 263–271 10



52. Kristy M. Bialas, PhDa, Geeta K. Swamy, MD<sup>b</sup>, Sallie R. Permar, MD, PhDc Perinatal Cytomegalovirus and Varicella Zoster Virus Infections Epidemiology, Prevention, and Treatment" Clin Perinatol 42 2015; pp. 61–75 Cytomegalovirus [www.coinfectiousdiseases.com](http://www.coinfectiousdiseases.com) 2014; Vol. 27 N 6; pp.554–559.
53. Zavattoni Maurizio, Milena Furione a, Alessia Arossa, Angela Iasci, Arsenio Spinillo. Diagnosis and counseling of fetal and neonatal HCMV infection. Early Human Development 90S1 (2014) S29–S31
54. Bilavsky E, Pardo J, Attias J, Levy I, Magny JF, Ville Y, Leruez-Ville M, Amir J. Clinical Implications for Children Born With Congenital Cytomegalovirus Infection Following a Negative Amniocentesis. Clin Infect Dis. 2016 Jul 1;63(1):33-8. doi: 10.1093/cid/ciw237. PubMed PMID: 27114380.
55. Janak Kishore, Richa Misra, Abhiruchi Paisal, Yashodhra Pradeep J Adverse reproductive outcome induced by Parvovirus B19 and TORCH infections in women with high-risk pregnancy Infect Dev Ctries 2011; 5(12):868-873.
56. Xiaoqian Lina, Jingmei Wang b, Zhiqun Wanga, Tong Rua, Yimin Dai a, Jie Li a. Rare detection of cytomegalovirus in severe fetal malformations in China Journal of Clinical Virology 2016; Vol.79 pp. 54–60.
57. Angelova M, Kovachev E, Todorov N. Cytomegalovirus Infection during Pregnancy and Its Impact on the Intrauterine Fetal Development - Case Report. Open Access Maced J Med Sci. 2016 Sep 15;4(3):449-452. PubMed PMID: 27703572.
58. Suresh B. Boppana, Shannon A. Ross and Karen B. Fowler. Congenital Cytomegalovirus Infection: Clinical Outcome Clinical Infectious Diseases 2013;57(S4):S178–81
59. Visentin S, Fedrigo M, Talenti G, Gussetti N, Forner G, Mardari R, Paradiso B, Angelini A, Cosmi E. EP01.11: Congenital cytomegalovirus infection: an interesting case of clinical, molecular and pathologic correlations. Ultrasound Obstet Gynecol. 2016 Sep;48 Suppl 1:273. doi: 10.1002/uog.16812. PubMed PMID: 27646834.
60. Cloarec R, Bauer S, Luche H, Buhler E, Pallesi-Pocachard E, Salmi M, Courtens S, Massacrier A, Grenot P, Teissier N, Watrin F, Schaller F, Adle-Biassette H, Gressens P, Malissen M, Stamminger T, Strelow DN, Bruneau N, Szepetowski P. Cytomegalovirus Infection of the Rat Developing Brain In Utero Prominently Targets Immune Cells and Promotes Early Microglial Activation. PLoS One. 2016 Jul29;11(7):e0160176. doi: 10.1371/journal.pone.0160176. PubMed PMID: 27472761; PubMed Central PMCID: PMC4966896.
61. JOHN H LIVINGSTON, STAVROS STIVAROS, DAN WARREN, YANICK J CROW. Intracranial calcification in childhood: a review of aetiologies and recognizable phenotypes Developmental Medicine & Child Neurology 2014; 56: pp.612–626.
62. Mujtaba G, Khurshid A, Sharif S, Alam MM, Aamir UB, Shaukat S, Angez M, Rana MS, Umair M, Shah AA, Zaidi SS. Distribution of Cytomegalovirus Genotypes among Neonates Born to Infected Mothers in Islamabad, Pakistan. PLoS One. 2016 Jul 1;11(7):e0156049. doi: 10.1371/journal.pone.0156049. PubMed PMID: 27367049; PubMed Central PMCID: PMC4930188.
63. Alarcon A, Martinez-Biarge M, Cabañas F, Quero J, García-Alix A. A Prognostic Neonatal Neuroimaging Scale for Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infection. Neonatology. 2016 Jun 24;110(4):277-285. [Epub ahead of print] PubMed PMID:27344149.
64. O. Picone<sup>1</sup>, N. Teissier<sup>1</sup>, G. Cordier, C. Vauloup-Fellous, H. Adle-Biassette J. Martinovic Detailed in utero ultrasound description of 30 cases of congenital cytomegalovirus infection Prenatal Diagnosis 2014, 34, pp.518–524.
65. Vouga M, Baud D. Imaging of congenital Zika virus infection: the route to identification of prognostic factors. Prenat Diagn. 2016 Sep;36(9):799-811. doi:10.1002/pd.4880. Review. PubMed PMID: 27481629





66. M Kaneko<sup>1</sup>, H Sameshima, T Minematsu, K Kusumoto. "Maternal IgG avidity, IgM and ultrasound abnormalities: combined method to detect congenital cytomegalovirus infection with sequelae" *Journal of Perinatology* 2013; 33, pp.831–835
67. La Torre R, Nigro G, Mazzocco M, Best AM, Adler SP. Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease. *Clin Infect Dis*. 2006 Oct 15;43(8):994-1000. Epub 2006 Sep 6.
68. Leruez-Ville M, Stirnemann J, Sellier Y, Guilleminot T, Dejean A, Magny JF, Couderc S, Jacquemard F, Ville Y. Feasibility of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis. *Am J ObstetGynecol*. 2016 Sep;215(3):342.e1-9. doi: 10.1016/j.ajog.2016.03.052. PubMed PMID: 27063062
69. Sarno M, Aquino M, Pimentel K, Cabral R, Costa G, Bastos F, Brites C. Progressive lesions of Central Nervous System in microcephalic fetuses with suspected congenital Zika virus syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016 Sep 19. doi: 10.1002/uog.17303. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27644020
70. Farkas N, Hoffmann C, Ben-Sira L, Lev D, Schweiger A, Kidron D, Lerman-Sagie T, Malinger G. Does normal fetal brain ultrasound predict normal neurodevelopmental outcome in congenital cytomegalovirus infection? *Prenat Diagn*. 2011 Apr;31(4):360-6. doi: 10.1002/pd.2694. Epub 2011 Jan 17
71. Lauren W. Averill. Fetal Brain Magnetic Resonance Imaging Findings In Congenital Cytomegalovirus Infection With Postnatal Imaging Correlation. *Semin Ultrasound CT MRI* 36:476-486 C 2015 Elsevier Inc. All rights reserved.
72. Naing ZW, Scott GM, Shand A, Hamilton ST, van Zuylen WJ, Basha J, Hall B, Craig ME, Rawlinson WD. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2016 Feb;56(1):9-18. doi: 10.1111/ajo.12408. Review. PubMed PMID: 26391432.
73. Buonsenso D, Serranti D, Gargiullo L, Ceccarelli M, Ranno O, Valentini P. Congenital cytomegalovirus infection: current strategies and future perspectives. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012 Jul;16(7):919-35. Review. PubMed PMID: 22953641
74. Furione M, Rognoni V, Sarasini A, Zavattoni M, Lilleri D, Gerna G, Revello MG. Slow increase in IgG avidity correlates with prevention of human cytomegalovirus transmission to the fetus. *J Med Virol*. 2013 Nov;85(11):1960-7. doi: 10.1002/jmv.23691. PubMed PMID: 23893782.
75. Goncé A, Marcos MA, Borrell A, López M, Nadal A, Figueras F, Gratacos E. Maternal IgM antibody status in confirmed fetal cytomegalovirus infection detected by sonographic signs. *Prenat Diagn*. 2012 Sep;32(9):817-21. doi:10.1002/pd.3907. PubMed PMID: 22639067.
76. Ebina Y, Minematsu T, Morioka I, Deguchi M, Tairaku S, Tanimura K, Sonoyama A, Nagamata S, Morizane M, Yamada H. Rapid increase in the serum Cytomegalovirus IgG avidity index in women with a congenitally infected fetus. *J Clin Virol*. 2015 May;66:44-7. doi: 10.1016/j.jcv.2015.03.002. PubMed PMID: 25866335.
77. Sonoyama Ayako, Yasuhiko Ebina, Ichiro Morioka, Kenji Tanimura, Mayumi Morizane, Shinya Tairaku, Toshio Minematsu, Naoki Inoue, and Hideto Yamada . Low IgG Avidity and Ultrasound Fetal Abnormality Predict Congenital Cytomegalovirus Infection. *Journal of Medical Virology* 84:1928–1933 (2012)
78. Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, Lanari M, Farina A, Lazzarotto T, Rizzo N. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol*. 2008 Apr;198(4):380.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2007.09.052. Epub 2008 Jan 14.





79. Yamamoto R, Ishii K, Shimada M, Hayashi S, Hidaka N, Nakayama M, Mitsuda N. Significance of maternal screening for toxoplasmosis, rubella, cytomegalovirus and herpes simplex virus infection in cases of fetal growth restriction. *J Obstet Gynaecol Res.* 2013 Mar;39(3):653-7. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.02012.x. PubMed PMID: 23107457
80. Gabbay-Benziv R, Yogev Y, Peled Y, Amir J, Pardo J. Congenital cytomegalovirus infection following antenatal negative diagnostic amniotic fluid analysis - a single center experience. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 Sep;25(9):1787-90. doi:10.3109/14767058.2012.663832.
81. Folkins AK, Chisholm KM, Guo FP, McDowell M, Aziz N, Pinsky BA. Diagnosis of congenital CMV using PCR performed on formalin-fixed, paraffin-embedded placental tissue. *Am J Surg Pathol.* 2013 Sep;37(9):1413-20. doi: 10.1097/PAS.0b013e318290f171. PubMed PMID: 23797721.
82. Al-Awadhi R, Al-Harmi J, Alfadhli S. Prevalence of cytomegalovirus DNA in cord blood and voided urine obtained from pregnant women at the end of pregnancy. *Med Princ Pract.* 2013;22(2):194-9. doi: 10.1159/000343167. PubMed PMID: 23075743
83. 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. Review. PubMed PMID: 23594714; PubMed Central PMCID: PMC3661373
84. Yoshida M, Matsuda H, Yoshinaga Y, Asai K, Kawashima A, Sei K, Furuya K. Can measurement of maternal anti-cytomegalovirus immunoglobulin-M antibody levels be used to screen for cytomegalovirus infection in embryos and fetuses? *J Obstet Gynaecol Res.* 2013 Jan;39(1):166-9. doi: 10.1111/j.1447-0756.2012.01900.x. PubMed PMID: 22672496.
85. Reichman O, Miskin I, Sharoni L, Eldar-Geva T, Goldberg D, Tsafrir A, Gal M. Preconception screening for cytomegalovirus: an effective preventive approach. *Biomed Res Int.* 2014;2014:135416. doi: 10.1155/2014/135416. PubMed PMID: 25013756; PubMed Central PMCID: PMC4075035
86. Kling C, Kabelitz D. Congenital HCMV and assisted reproduction: Why not use the chance for primary screening? *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Jun;291(6):1205-11. doi: 10.1007/s00404-014-3583-z. Review. Erratum in: *Arch Gynecol Obstet.* 2015 Dec;292(6):1401-2. PubMed PMID: 25547061
87. Fouts AE, Chan P, Stephan JP, et al. Antibodies against the gH/gL/ UL128/UL130/UL131 complex comprise the majority of the anticytomegalovirus (anti-CMV) neutralizing antibody response in CMV hyperimmune globulin. *J Viro*
88. Giovanni Nigro (2017) Hyperimmune globulin in pregnancy for the prevention of congenital cytomegalovirus disease, *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 15:11, 977-986, DOI: 10.1080/14787210.2017.1398081
89. Nigro G, La Torre R, Anceschi MM, et al. Hyperimmunoglobulin therapy for a twin fetus with cytomegalovirus infection and growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 1999
90. Weinberg A. The role of immune reconstitution in cytomegalovirus infection. *BioDrugs.* 2002;16(2):89-95. Review. PubMed PMID: 11985482.
91. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM. Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 2005 Sep 29;353(13):1350-62.
92. Buxmann H, Stackelberg OM, Schlößer RL, et al. Use of cytomegalovirus hyperimmunoglobulin for prevention of congenital cytomegalovirus disease: a retrospective analysis. *J Perinat Med.* 2012;40:439-446
93. Revello MG, Lazzarotto T, Guerra B, et al.; CHIP Study Group. A randomized trial of hyperimmune globulin to prevent congenital cytomegalovirus. *N Engl J Med.* 2014;370:1316-1326.



94. Hamilton ST, van Zuylen W, Shand A, et al. Prevention of congenital cytomegalovirus complications by maternal and neonatal treatments: a systematic review. *Rev Med Virol.* 2014;24:420–433.
95. Nigro G, Adler SP, Parruti G, et al. Immunoglobulin therapy of fetal cytomegalovirus infection occurring in the first half of pregnancy – a case-control study of the outcome in children. *J Infect Dis.* 2012;205:215–227.
96. Visentin S, Manara R, Milanese L, et al. Early primary cytomegalovirus infection in pregnancy: maternal hyperimmunoglobulin therapy improves outcomes among infants at 1 year of age. *Clin Infect Dis.* 2012;55:497–503.
97. Mary E. Norton, MD; Suneet P. Chauhan, MD; and Jodi S. Dashe, MD. Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM) Clinical Guideline #7: nonimmune hydrops fetalis Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); FEBRUARY 2015 *American Journal of Obstetrics & Gynecology*
98. Khalil A, Heath P, Jones C, Soe A, Ville YG on behalf of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Congenital Cytomegalovirus Infection: Update on Treatment. Scientific Impact Paper No. 56. *BJOG* 2017; DOI: 10.1111/1471-0528.14836
99. Asma Khalila, Chrissie Jonesb, and Yves Villec Congenital cytomegalovirus infection: management update *Curr Opin Infect Dis* 2017, 30:000–000. DOI:10.1097/QCO.0000000000000368
100. Guillaume Benoist, Marianne Leruez-Ville, Jean François Magny, François Jacquemard, Laurent J. Salomon, Yves Ville. **Management of Pregnancies with Confirmed Cytomegalovirus Fetal Infection.** *Fetal Diagn Ther* 2013;33:203–214. DOI: 10.1159/000342752
101. Yves Ville and Marianne Leruez-Ville. Managing infections in pregnancy. *Curr Opin Infect Dis* 2014, 27:251–257 DOI:10.1097/QCO.0000000000000066.
102. Marianne Leruez-Ville, M.D., PhD. aYves Ville, M.D., FRCOG. Fetal cytomegalovirus infection. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology* (2016)
103. Marianne Leruez-Ville & Yves Ville. Optimum treatment of congenital cytomegalovirus infection. ISSN: 1478-7210 (Print) 1744-8336 (Online) Journal homepage: <http://www.tandfonline.com/loi/ierz20>
104. Puliyaanda DP, Silverman NS, Lehman D, et al. Successful use of oral ganciclovir for the treatment of intrauterine cytomegalovirus infection in a renal allograft recipient. *Transpl Infect Dis* 2005;7:71-4.
105. Marianne Leruez-Ville, M.D., Ph.D., Idir Ghout, MS.c, Laurence Bussièrès, Ph.D, Julien Stirnemann, M.D. Ph.D., Jean-François Magny, M.D, Sophie Couderc, M.D, Laurent J. Salomon, M.D. Ph.D, Tiffany Guillemot, B.A, Philippe Aegerter, M.D., Ph.D, Guillaume Benoist, M.D., Ph.D., Norbert Winer, M.D, Olivier Picone, M.D., Ph.D, François Jacquemard, M.D, Yves Ville, M.D. In Utero Treatment of Congenital Cytomegalovirus Infection with Valacyclovir in a multicentre, open-label, phase II study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 10.1016/j.ajog.2016.04.003
106. Brenna L. Hughes, MD, MSc; Cynthia Gyamfi-Bannerman, MD, MSc Diagnosis and antenatal management of congenital cytomegalovirus infection Society for Maternal-Fetal Medicine (SMFM); (SMFM) Consult Series #39 [smfm.org](http://smfm.org)
107. Nigro G, Capretti I, Manganello AM, et al. Primary maternal cytomegalovirus infections during pregnancy: association of CMV hyperimmune globulin with gestational age at birth and birth weight. *J Matern Fetal Neonatal Med*
108. Hui L, Wood G. Perinatal outcome after maternal primary cytomegalovirus infection in the first trimester: a practical update and counseling aid. *Prenat Diagn.* 2015 Jan;35(1):1-7. doi: 10.1002/pd.4497. Review. PubMed PMID: 25224270.
109. PROTOCOLO: Infecciones TORCH y PV B19 en la gestación; GUIAS CLÍNICAS MEDICINA MATERNO-FETAL – Hospital Clinic Barcelona