

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas  
[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos Valorados Críticamente

### Valaciclovir previene la transmisión del citomegalovirus de la embarazada al feto durante el primer trimestre

Sergio Flores Villar<sup>1</sup>, César García Vera<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hospitalización Pediátrica. Hospital Universitario MútuaTerrassa. Barcelona. España.

<sup>2</sup>CS José Ramón Muñoz Fernández. Zaragoza. España.

Correspondencia: Sergio Flores Villar, [sflores@mutuaterrassa.es](mailto:sflores@mutuaterrassa.es)

**Palabras clave en español:** embarazo; infecciones por citomegalovirus; transmisión vertical de enfermedad infecciosa; valaciclovir, uso terapéutico.

**Palabras clave en inglés:** cytomegalovirus infections; infectious disease transmission, vertical; pregnancy; valacyclovir, therapeutic use.

Fecha de recepción: 13 de abril de 2021 • Fecha de aceptación: 27 de abril de 2021

Fecha de publicación del artículo: 12 de mayo de 2021

Evid Pediatr. 2021;17:22.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Flores Villar S, García Vera C. Valaciclovir previene la transmisión del citomegalovirus de la embarazada al feto durante el primer trimestre. Evid Pediatr. 2021;17:22.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2021;17:22>.

©2005-21 • ISSN: 1885-7388

# Valaciclovir previene la transmisión del citomegalovirus de la embarazada al feto durante el primer trimestre

Sergio Flores Villar<sup>1</sup>, César García Vera<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Hospitalización Pediátrica. Hospital Universitario MútuaTerrassa. Barcelona. España.

<sup>2</sup>CS José Ramón Muñoz Fernández. Zaragoza. España.

Correspondencia: Sergio Flores Villar, [sflores@mutuaterrassa.es](mailto:sflores@mutuaterrassa.es)

**Artículo original:** Shahar-Nissan K, Pardo J, Peled O, Krause I, Bilavsky E, Wiznitzer A, *et al.* Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2020;396:779-85.

## Resumen

**Conclusiones de los autores del estudio:** el valaciclovir, en mujeres gestantes con infección primaria por citomegalovirus al inicio del embarazo, es efectivo para reducir la tasa de infección fetal. Su administración en fases iniciales del embarazo puede prevenir interrupciones del embarazo y recién nacidos con infección congénita por el virus.

**Comentario de los revisores:** este ensayo clínico aleatorizado parece demostrar que la administración de valaciclovir en gestantes infectadas por citomegalovirus durante el primer trimestre de gestación reduce significativamente la probabilidad de contagio fetal. Sin embargo, no hay diferencias significativas en las manifestaciones clínicas en los niños entre los grupos de intervención y control.

**Palabras clave:** embarazo; infecciones por citomegalovirus; transmisión vertical de enfermedad infecciosa; valaciclovir, uso terapéutico.

## Valaciclovir prevents the transmission of cytomegalovirus from the pregnant woman to the fetus during the first trimester

### Abstract

**Authors' conclusions:** valaciclovir, in pregnant women with primary cytomegalovirus infection in early pregnancy, is effective in reducing the rate of fetal infection. Its administration in early stages of pregnancy can prevent pregnancy terminations and newborns with congenital infection by the virus.

**Reviewers' commentary:** this randomized clinical trial seems to demonstrate that the administration of Valaciclovir in pregnant women infected with cytomegalovirus during the first trimester of gestation significantly reduces the probability of fetal infection. However, there are no significant differences in clinical manifestations in infants between the intervention and control groups.

**Key words:** cytomegalovirus infections; infectious disease transmission, vertical; pregnancy; valacyclovir; therapeutic use.

## RESUMEN ESTRUCTURADO

**Objetivo:** investigar si el valaciclovir puede prevenir la transmisión vertical del citomegalovirus (CMV) al feto en mujeres embarazadas con una primoinfección adquirida precozmente en el embarazo.

**Diseño:** ensayo clínico aleatorizado y doble ciego.

**Emplazamiento:** clínica de infectología fetomaterna de la ciudad israelí de Petach Tikvah.

**Población de estudio:** mujeres embarazadas de más de 17 años captadas entre noviembre de 2015 y octubre de 2016. Se incluyeron cuando se detectó (mediante serología) infección primaria periconcepcional (desde las 4 semanas previas a la última menstruación hasta la tercera de gestación), o en el primer trimestre de embarazo. Se excluyeron las mujeres con dificultades en la toma de medicación oral, hiperémesis grave, enfermedades preexistentes (hepáticas, renales, de médula ósea), con antecedente de toma de antivirales o inmunosupresores antes del estudio, con hipersensibilidad conocida al aciclovir y las que no firmaron el consentimiento informa-

do. Hubo 5 abandonos en cada grupo. El tamaño muestral se calculó para detectar una reducción de un 40% en la transmisión de la infección.

**Intervención:** se aleatorizaron 50 gestantes en el grupo de intervención (GI) y otras 50 en el grupo de control (GC), utilizando un panel numérico generado por ordenador (y por separado las mujeres con infección periconcepcional y aquellas en que se adquirió en el primer trimestre). Se preparó la medicación en dispositivo, formulación (cápsulas) y pauta similar para el fármaco y el placebo. Este se inició el día del reclutamiento y duró hasta el día de la amniocentesis, pero se exigió un mínimo de 7 semanas. Ni los pacientes ni los investigadores que valoraron las variables resultado podían conocer la rama del tratamiento. No hubo diferencias en las características basales entre grupos.

**Medición del resultado:** la variable resultado fue la detección de DNA viral (mediante reacción en cadena de la polimerasa [PCR]) en muestra de líquido amniótico obtenida entre las semanas 21 y 22 de gestación y, para considerarla equiparable a infección fetal, se exigió PCR positiva en orina del recién nacido. En los casos (7) en los que no se realizó amniocentesis, se presumió transmisión vertical si la PCR en orina neonatal fue positiva. En los casos con líquido amniótico PCR positivo, se realizó seguimiento específico del desarrollo fetal con ultrasonidos, y resonancia magnética cerebral entre las semanas 32 y 34 de gestación. La evaluación postnatal incluyó un completo examen físico, hematimetría, bioquímica de función hepática, ecografía cerebral, potenciales evocados auditivos y examen oftalmológico. El análisis estadístico incluyó la evaluación de la variable resultado entre los dos grupos mediante modelo lineal mixto generalizado ajustado para la edad gestacional y la duración del tratamiento. El análisis se hizo por protocolo.

**Resultados principales:** en global, el número necesario de pacientes a tratar (NNT)\* con valaciclovir para evitar una transmisión fetal fue de 6 (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 3 a 56;  $p = 0,027$ ), y resultó más efectivo en gestantes con infección primaria durante el primer trimestre de embarazo (NNT: 3; IC 95: 2 a 12;  $p = 0,009$ ), que en mujeres con infecciones periconcepcionales (NNT: 104;  $p = 0,917$ ). Sin embargo, y sin ser la variable principal del estudio, no hubo diferencias entre GI y GC respecto a la presencia de algún o algunos signos y síntomas clínicos de afectación o infección por CMV fetal o tras el nacimiento (*odds ratio* [OR]: 0,38; IC 95: 0,09 a 1,56), o la alteración sensorial auditiva (OR: 0,19; IC 95: 0,02 a 1,70). En el GI, en los casos con PCR negativa en la amniocentesis, el tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento fue significativamente menor ( $50,75 \pm 17,63$  días) que en los positivos ( $75,60 \pm 16,71$ ) (diferencia de medias\*: 24,85 días; IC 95: 8,06 a 42,63). Los efectos adversos fueron leves y similares en ambos grupos.

\* Datos calculados a partir de los ofrecidos por los autores.

**Conclusión:** el valaciclovir, en mujeres gestantes con infección primaria por citomegalovirus al inicio del embarazo, es efectivo para reducir la tasa de infección fetal. Su administración en fases iniciales del embarazo puede prevenir interrupciones del embarazo y recién nacidos con signos y síntomas de infección congénita por el virus.

**Conflicto de intereses:** los autores especifican no tenerlos.

**Fuente de financiación:** se explicita que no se recibió financiación.

## COMENTARIO CRÍTICO

**Justificación:** el citomegalovirus (CMV) es el principal responsable de la morbimortalidad infantil de origen congénito. La infección es muy frecuente y cursa de forma asintomática en la mayoría de las ocasiones. Su importancia radica en la potencial gravedad cuando afecta a neonatos.

En nuestro país no se realiza cribado serológico sistemático para CMV durante la gestación<sup>1</sup>, a pesar de que el 4% de los recién nacidos de madres con primoinfección por CMV son sintomáticos, pudiendo presentar hasta un 90% secuelas posteriores<sup>2</sup>. El 13% de los recién nacidos de madres con primoinfección asintomáticos también puede desarrollar secuelas<sup>3-5</sup>.

**Validez o rigor científico:** el diseño del estudio es adecuado en general, corresponde a un ensayo clínico aleatorizado doble ciego con ocultación de secuencia, con 5 pérdidas por grupo. Se incluían aquellas mujeres con serologías positivas a CMV con baja avidez, es decir, de infección reciente, desde las 4 semanas antes de la concepción hasta el primer trimestre del embarazo, determinando posteriormente a la intervención con valaciclovir o placebo la presencia de CMV en líquido amniótico mediante PCR. Se necesitaba un tamaño muestral mínimo de 32 mujeres de una misma población de características homogéneas. Se utilizó la variable PCR a CMV en líquido amniótico realizado en el segundo trimestre del embarazo. El análisis estadístico utilizado fue el test de Fisher para comparar medias independientes de los dos grupos. Una de las limitaciones del estudio es que el análisis fue por protocolo. Puede existir una distorsión en los resultados del estudio por el hecho de que el tiempo transcurrido desde el diagnóstico al inicio del tratamiento parece ser determinante en el número de amniocentesis positivas. Los 6 niños que fueron positivos al nacimiento, pero negativos en la amniocentesis (2 en GC y 4 en GI) se catalogaron como reinfecciones en segundo y tercer trimestre de la gestación, siendo el interés del ensayo el conseguir la negatividad del CMV en el primer trimestre y de la amniocentesis de control, que es cuando puede dar más problemas en el feto.

**Importancia clínica:** la importancia clínica radica en los resultados obtenidos en el ensayo clínico descrito, donde en el GI 5 (11%) de las 45 amniocentesis fueron positivas para

CMV, mientras que en el GC lo fueron 14 (30%) de 47 con una OR: 0,29 (IC 95 0,09 a 0,9) para transmisión vertical del CMV.

El GI tuvo una probabilidad más baja de morbilidad relacionada con el CMV en comparación con el GC con una OR: 0,38 (IC 95: 0,09 a 1,56).

La NNT con valaciclovir para evitar una transmisión fetal fue de 6 (IC 95: 3 a 56;  $p = 0,027$ ) y resultó más efectivo en gestantes con infección primaria durante el primer trimestre de embarazo (NNT: 3; IC 95: 2 a 12;  $p = 0,009$ ), pero no en las infecciones periconcepcionales (NNT: 104;  $p = 0,917$ ), en los signos y síntomas clínicos de afectación o infección por CMV fetal o tras el nacimiento (OR: 0,38; IC 95: 0,09 a 1,56), o la alteración sensorial auditiva (OR: 0,19; IC 95: 0,02 a 1,70). Los del GI que dieron negativo en la amniocentesis habían empezado el tratamiento más precozmente ( $50,75 \pm 17,63$  días) frente a los que dieron positivo ( $75,60 \pm 16,71$ ) (diferencia de medias: 24,85 días; IC 95: 8,06 a 42,63). Los efectos adversos fueron leves y similares en ambos grupos.

Existe una primera evaluación en forma de estudio multicéntrico sobre el uso de Valaciclovir en embarazadas infectadas por CMV<sup>2</sup> (2016) en el que se administraban dosis altas de Valaciclovir a las embarazadas infectadas con fetos afectados y sintomáticos, que mostraba eficacia, aumentando el porcentaje de niños asintomáticos de 43% [IC 95: 29 a 57] a un 82% [IC 95: 67 a 88]), aunque era un estudio controlado no aleatorizado, por lo que resulta pertinente el ensayo clínico analizado, dado que se trata de un fármaco muy seguro en el embarazo en comparación a otros antivirales anti-CMV más potentes con los que no existe experiencia durante la gestación.

El hecho de tener un medicamento eficaz y seguro para el tratamiento de la infección por CMV en la embarazada, podría evitar secuelas en los fetos, reduciendo el número de niños con sordera congénita secundaria, y graves casos de encefalopatía por infección congénita por CMV.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** habría que replantear el cribado serológico para CMV al principio de la gestación, que podría detectar las embarazadas con primoinfección por el virus, ya que el Valaciclovir parece útil para reducir la tasa de infección por CMV en el feto después de la infección primaria materna. El tratamiento temprano en mujeres embarazadas con infección primaria podría prevenir la interrupción de embarazos o el parto de bebés con CMV congénito sintomático con alta tasa de secuelas o asintomáticos con la posibilidad de secuelas en un 13% de ellos. Se necesitarían más ensayos clínicos como el descrito para dar mayor sostén en la evidencia sobre el uso del Valaciclovir en embarazadas infectadas por CMV y prevenir posibles secuelas futuras en los fetos, cuya prevalencia no es nada despreciable.

**Conflicto de intereses de los autores del comentario:** no existen.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kenneson A, Cannon MJ. Review and metaanalysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol.* 2007;17:253-76.
2. Leruez-Ville M, Ghout I, Bussières L, Stirnemann J, Magny JF, Couderc S, et al. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase II study. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215:462.e1-.10.
3. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol.* 2007;17:355-63.
4. Guerra B, Lazzarotto T, Quarta S, Lanari M, Bovicelli L, Nicolosi A, et al. Prenatal diagnosis of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:476-82.
5. Feldman B, Yinon Y, Tepperberg Oikawa M, Yoeli R, Schiff E, Lipitz S. Pregestational, periconceptual, and gestational primary maternal cytomegalovirus infection: prenatal diagnosis in 508 pregnancies. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205:342.e1-6.