

Infecciones por citomegalovirus en el periodo neonatal

JOSEP FIGUERAS ALOY, FRANCESC BOTET MUSSONS
Y ENRIQUETA ÁLVAREZ DOMÍNGUEZ

Servicio de Neonatología. ICGON. Hospital Clínico. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.
jfiguer@clinic.ub.es; fbotet@clinic.ub.es; calvarez@clinic.ub.es

Puntos clave

- La infección primaria prenatal ocasiona la enfermedad congénita, se adquiere por vía transplacentaria, siendo su gravedad proporcional a la carga viral recibida.
- La infección posnatal se puede adquirir por vía respiratoria o digestiva y por transfusiones sanguíneas (leucocitos con virus latente).
- En la gestante seronegativa deben extremarse las medidas profilácticas para evitar la primoinfección (lavado de manos tras cambiar pañales, evitar besos en la boca, no compartir comidas, bebidas y vasos).
- La avidéz de la IgG anticitomegalovirus es la prueba más fiable para el diagnóstico de la infección primaria en gestantes.
- El diagnóstico posnatal se basa en el análisis del ADN mediante reacción en cadena de la polimerasa en orina, líquido cefalorraquídeo o sangre.
- El tratamiento con ganciclovir durante 6 semanas esta indicado en la infección congénita sintomática, con afectación neurológica, trombopenia o alta carga viral. No se considera indicado en la infección asintomática y en cuadros clínicos irreversibles.

El citomegalovirus (CMV) es un herpes virus, miembro de la familia de *Herpesviridae*, del que existen varios serotipos. A semejanza de otros virus de la familia *Herpes*, tiene la capacidad de permanecer en estado latente y reactivarse^{1,2}. Cuando infecta a una célula humana condiciona que aumente su tamaño y aparezcan cuerpos de inclusión intranucleares e intracitoplasmáticos. La infección por CMV aparecerá en el 0,3-2,2% de los recién nacidos (RN) vivos^{3,4}. La prevalencia de la infección congénita en países industrializados es alrededor del 0,6-0,7%⁵.

Infección por citomegalovirus en la gestante y el feto

La infección por CMV se considera la infección viral más frecuente en la gestante, el feto y el RN⁶. La infección en la gestante puede ser primaria, por reinfección o por reactivación del virus⁷. La infección del feto o RN será prenatal, intranatal o posnatal (fig. 1).

La infección primaria prenatal condiciona la enfermedad congénita, y se adquiere por vía transplacentaria a partir de la viremia materna, siendo su gravedad proporcional al momento en que se infecta y a la carga viral recibida. La infección intranatal es transmitida en el momento del nacimiento, a partir de secreciones cervicales contaminadas, y ya se puede considerar una forma adquirida. La infección posnatal será siempre adquirida, por vía respiratoria o digestiva, aunque también puede tener su origen en transfusiones sanguíneas (leucocitos que contienen el virus en estado latente), leche materna (reactivación del CMV en las madres seropositivas, apareciendo en la leche a los primeros días y alcanzando el máximo número de copias virales a las 4-6 semanas),

contacto venéreo por la gran riqueza de virus en las secreciones cervicovaginales o trasplantes de órganos. En el 40% de las embarazadas afectadas de una infección por CMV adquirida se produce paso del virus al feto a través de la placenta, en la que también aparecen alteraciones citomegálicas. Aunque se produce en la madre una inmunidad humoral duradera, los hijos siguientes pueden, en ocasiones, resultar afectados nuevamente, bien por un defecto de la inmunidad celular exclusivo ante este virus o por reactivaciones o por reinfecciones o por otras causas.

Un organismo seropositivo a CMV puede estar expuesto por vía endógena o exógena a la infección^{8,9}. La exposición exógena a un CMV de diferente tipo antigénico da lugar a la *reinfección*; también puede ocasionar reinfección una dosis infectante de virus en un niño seropositivo con respuesta inmunológica alterada. La exposición endógena por *reactivación* de una infección por CMV latente puede ocurrir en circunstancias fisiológicas, patológicas o iatrogénicas, como ocurre en el embarazo, enfermedades debilitantes, intervenciones quirúrgicas, administración de inmunosupresores o trasplantes de órgano. La infección por CMV congénita por reactivación suele ser asintomática.

El virus se disemina por vía hematógena, afectando primero al epitelio tubular renal donde se replica y es excretado por la orina al líquido amniótico. Su ingesta por el feto va seguida de una replicación en la orofaringe y una nueva diseminación hematógena, afectándose sobre todo el sistema nervioso central (SNC), ojos, pulmón e hígado, produciéndose la forma clínica más grave. En el caso de contagio intranatal o posnatal por leche materna, la puerta de entrada suele ser la orofaringe y la replicación del virus tiene lugar en la mucosa del tracto respiratorio o digestivo, con una diseminación hematógena

Lectura rápida

La *infección primaria* prenatal causa la enfermedad congénita, se adquiere por vía transplacentaria y su gravedad es proporcional a la carga viral recibida. La *infección intranatal* es transmitida en el momento del nacimiento, a partir de secreciones cervicales contaminadas y se considera una forma adquirida. La *infección posnatal* será siempre adquirida por vía respiratoria o digestiva (saliva, leche materna, secreciones cérvico vaginales), aunque también puede tener su origen en transfusiones sanguíneas (leucocitos que contienen el virus) o trasplantes de órganos.

La exposición a un virus de diferente tipo antigénico da lugar a la *reinfección*. La exposición endógena por *reactivación* de un virus latente se puede dar en el embarazo, intervenciones quirúrgicas, administración de inmunosupresores o trasplantes de órgano.

La gestante *seronegativa* tiene una probabilidad entre el 1-4%, de presentar una primoinfección; en este caso, la infección fetal será del 40% y la enfermedad fetal sintomática del 10-15% de los infectados. Por lo tanto, la probabilidad de que el feto adquiera una infección sintomática será baja, del 4-6%.

secundaria. Un órgano trasplantado (riñón, médula ósea, etc.) puede ser portador de CMV, cuya replicación vendrá favorecida por el tratamiento inmunosupresor asociado. Una vez adquirida la infección, el virus es eliminado durante meses e incluso años por orina y saliva, lo que favorece la difusión de aquella. Raramente esta eliminación puede ser causa de infección nosocomial en otros neonatos ingresados, en especial si son prematuros y fallan las medidas higiénicas. Posteriormente, el CMV queda latente y podrá reactivarse.

Actitud en las gestantes seronegativas

La gestante seronegativa para el CMV puede presentar una primoinfección con una probabilidad entre el 1-4%, si bien en este caso la infección fetal será del 40% y la enfermedad fetal sintomática del 10-15% de los infectados. Por lo tanto, la probabilidad de que el feto adquiera una infección sintomática será baja, del 4-6%.

En esta circunstancia es cuando deben extremarse las *medidas profilácticas para evitar la primoinfección en la gestante*. Debería evitarse el contacto con pacientes excretores, medida que es difícil de realizar porque son asintomáticos. Se consideran mujeres de riesgo alto a las que trabajan en guarderías infantiles, las cuales deberían efectuar un buen lavado de manos tras cambiar los pañales (habiendo usado también guan-

tes), evitar besos en la boca y no compartir comidas, bebidas y vasos. Se debe recordar la posible transmisión venérea del CMV. Al no disponer de un tratamiento efectivo para el feto, no se recomienda el diagnóstico serológico sistemático de las gestantes. Las *indicaciones de estudio de las gestantes* se resumen en la tabla 1.

Actitud en las gestantes seropositivas

La gestante seropositiva son más prevalentes (60% entre 15-24 años y hasta 95% después de los 36 años), en especial en caso de bajo nivel socioeconómico o si tienen hijos en edad preescolar (que actúan como reservorios humanos del CMV)¹⁰. En este caso, pueden presentar infecciones recurrentes o reactivaciones del CMV, en especial en la vagina y la glándula mamaria, las cuales solo dan lugar a infección fetal en el 0,15-1% de los casos y enfermedad fetal sintomática en el 0-1% de los infectados.

Evidencia de una primoinfección por citomegalovirus durante la gestación

La *infección materna* suele ser asintomática o confundirse con un cuadro gripal, por lo que el diagnóstico debe hacerse con pruebas de laboratorio (fig. 2). Mediante técnicas de

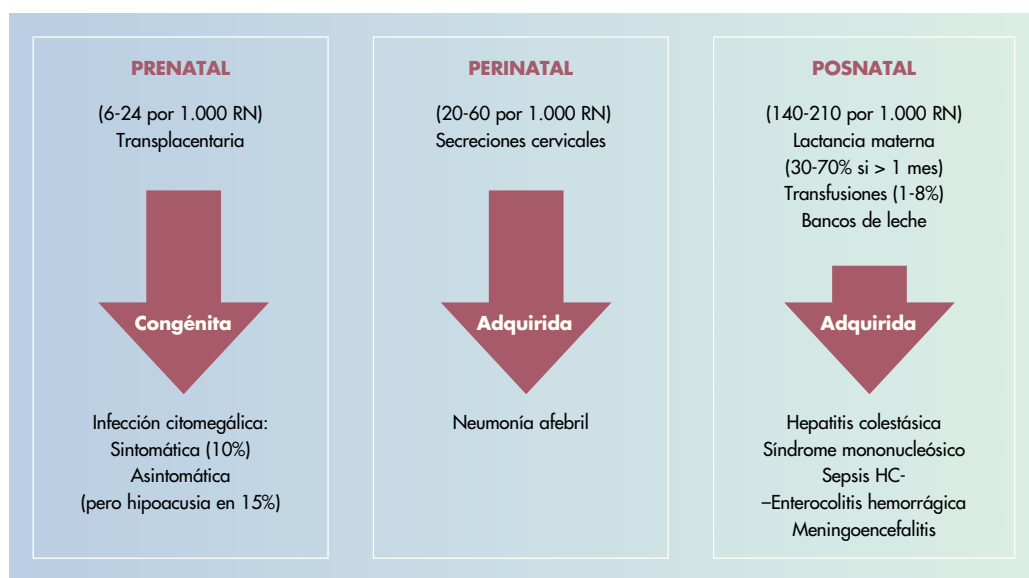


Figura 1. Transmisión del citomegalovirus al feto/neonato. RN: recién nacido.

ELISA se puede determinar específicamente la IgG y la IgM, pero con una amplia variabilidad en la fiabilidad del diagnóstico. La presencia de IgM anti-CMV es un buen indicador de infección reciente, pero pueden concurrir otras circunstancias. La gestante puede producir IgM por reactivaciones o reinfección y en algunos casos se pueden detectar IgM anti-CMV hasta 6-9 meses después de una infección primaria. Los falsos positivos son frecuentes y pueden aparecer tras otras infecciones virales (B19, virus de Epstein-Barr, etc.)¹¹. La avidéz de la IgG anti-CMV es la prueba más fiable para el diagnóstico de la infección primaria en gestantes^{12,13}. Una avidéz baja de la IgG indica que los anticuerpos se han producido por una infección reciente primaria, mientras que una avidéz alta indica lo contrario. Se recomienda su determinación cuando la IgM es positiva¹⁴⁻¹⁶, especialmente antes de las 16-18 semanas (sensibilidad 100%), pues después de las 20 semanas se reduce. Si la avidéz es alta en las primeras 12 a 16 semanas de gestación, se puede descartar una infección reciente.

El diagnóstico de *infección fetal* se puede hacer evidenciando la presencia del virus en líquido amniótico mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con una alta sensibilidad y especificidad (del 90 al 98% y del 92 al 98%, respectivamente)¹⁷. El líquido amniótico es el producto de elección y evita la cordocentesis¹⁸. La muestra de líquido amniótico debe obtenerse después de la semana 21 y por lo menos de 6 a 9 semanas después de la infección materna para que el virus se excrete en cantidad suficiente por la orina fetal. El valor predictivo negativo es 100%¹⁹.

La *enfermedad fetal* puede comportar hallazgos en la ecografía o la resonancia magnética (RM), si bien son inespecíficos. Las alteraciones morfológicas del SNC se acompañan siempre de secuelas. Además, debe buscarse restricción de crecimiento fetal, hepatoesplenomegalia, hiperecogenicidad intestinal, calcificaciones hepáticas o craneales, o ascitis. Muchas de estas alteraciones no pueden verse antes de la semana 26. La RM puede proporcionar mayor información del desarrollo cortical neuronal y de la sustancia blanca alrededor de 32-34 semanas²⁰⁻²⁴.

Si se demuestra infección fetal, y en especial cuando la ecografía fetal muestre detención del crecimiento o alteraciones cere-

brales, se informará a la familia que puede considerar la interrupción legal del embarazo. En la actualidad no se dispone de ningún tratamiento para la infección por CMV del feto, si bien se ha ensayado la administración a la gestante de inmunoglobulina específica anti-CMV (100 U/kg/mes para prevenir la infección fetal y el doble para intentar tratarla), con una aparente reducción de la probabilidad de infección congénita por CMV y su gravedad^{25,26}. Tiene un alto costo. También se ensaya la utilización de ganciclovir, que atraviesa la placenta y parece bien tolerado por el feto, y la administración de una vacuna con glucoproteína B de CMV (3 dosis tras el parto)²⁷. Por la relativa baja incidencia y la poca gravedad de la enfermedad adquirida intraparto, no está justificada la práctica de cesárea ante la sospecha de citomegalovirus genital. Tampoco se suprimirá la lactancia materna, si bien puede ser peligrosa la leche de banco no pasteurizada ni congelada.

Tabla 1. Indicaciones de estudio de gestante

Clinica compatible con primoinfección por CMV
Infección por VIH, inmunosupresión
Gestante seronegativa en contacto con lactantes o niños que van a guardería
CIR en el primer trimestre + ventriculomegalia
Hallazgos indicativos en ecografías fetales
Hidropesía, ascitis, cardiomegalia, hepatoesplenomegalia
Polioligohidramnios, hiperecogenicidad intestinal
Microcefalia, ventriculomegalia, atrofia cortical
Pliegue nucal aumentado con cariotipo normal
Calcificaciones hepáticas o intracraneales

CIR: crecimiento intrauterino retardado; CMV: citomegalovirus; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Primoinfección materna:

Seroconversión durante la gestación
Avidéz de la IgG baja (< 20%): infección < 3 meses
IgG+, IgM-: infección 3 meses

Infección fetal:

Líquido amniótico (pasadas las 21 semanas)

- Cultivo celular o detección de ADN viral por PCR
- Carga viral: si > 10⁵ copias/ml, forma sintomática
si < 10³ copias/ml, forma asintomática

Sangre fetal: IgM+, IgA+

Enfermedad fetal:

Sangre fetal: eritroblastosis, trombopenia, hepatitis
Ecografías fetales



Figura 2. Citomegalovirus; diagnóstico prenatal.

Lectura rápida

Las gestantes seropositivas son más prevalentes (60% entre 15-24 años), pueden presentar reinfecciones o reactivaciones del citomegalovirus (CMV), en especial en la vagina y la glándula mamaria, las cuales solo dan lugar a infección fetal en el 0,15-1% de los casos y enfermedad fetal sintomática en el 0-1% de los infectados.

La *infección materna* suele ser asintomática. La presencia de IgM anti-CMV es un buen indicador de infección reciente. La gestante puede producir IgM por reactivaciones o reinfección. Los falsos positivos son frecuentes y pueden aparecer tras otras infecciones. La avidéz de la IgG anti-CMV es la prueba más fiable, una avidéz baja indica una infección reciente primaria.

El diagnóstico de *infección fetal* se puede hacer evidenciando la presencia del virus en líquido amniótico mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), con una alta sensibilidad y especificidad (del 90 al 98% y del 92 al 98%, respectivamente).



Lectura rápida

Si se demuestra infección fetal, y en especial cuando la ecografía fetal muestre restricción del crecimiento o alteraciones cerebrales, los padres pueden considerar la interrupción legal del embarazo. En la actualidad no se dispone de ningún tratamiento para el feto.

La infección *congénita sintomática grave* suele presentarse en prematuros (34%) y recién nacidos de bajo peso (50%) que muestran ictericia (67%), hepatoesplenomegalia (60%) y lesiones cutáneas purpúricas o petequiales (76%), hepatitis y trombopenia y síntomas de afectación neurológica. Mediante técnicas de imagen se pueden ver quistes periventriculares, calcificaciones cerebrales periventriculares, ventriculomegalia, hidranencefalia y alteraciones de migración neuronal. El fondo de ojo puede mostrar coriorretinitis (10-15%) y atrofia óptica, y los potenciales auditivos de tronco cerebral una hipoacusia neurosensorial.

Infección por citomegalovirus en el recién nacido

Infección congénita

Suele ser consecuencia de una infección primaria prenatal con paso del virus por vía transplacentaria. Como ya se ha indicado, los RN pueden no presentar sintomatología clínica aparente de enfermedad (85-90% de los casos), presentarla con manifestaciones aisladas o bien ofrecer un cuadro clínico grave y de sintomatología florida. Cuanto más precozmente sucede la infección primaria durante la gestación, peor es el pronóstico²⁸, si bien la infección en el tercer trimestre también puede condicionar sordera²⁹⁻³².

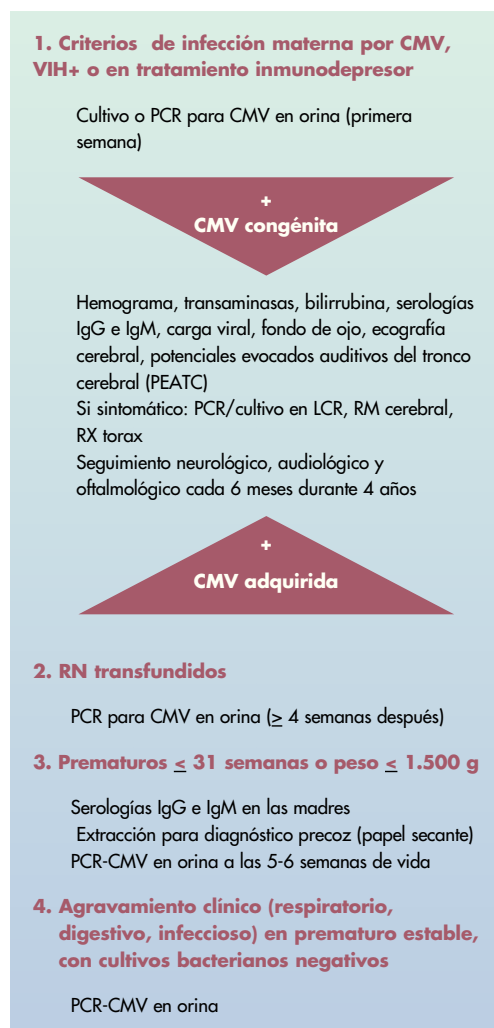


Figura 3. Indicaciones de estudio del neonato. CMV: citomegalovirus; LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; PEACT: potenciales evocados auditivos del tronco cerebral; RM: resonancia magnética; RX: radiografía; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Citomegalovirus congénita sintomática grave

Suele presentarse en prematuros (34%) y RN de bajo peso (50%) que, al cabo de pocas horas o días del nacimiento, muestran ictericia (67%), hepatoesplenomegalia (60%) y lesiones cutáneas purpúricas o petequiales (76%), expresión de una hepatitis y trombopenia infecciosa, a las que se pueden añadir síntomas de afectación neurológica (hipotonía, letargia, convulsiones, por meningoencefalitis), digestiva (vómitos, diarrea, por gastroenteritis), pulmonar (disnea, taquipnea, por neumonitis intersticial o consumo de surfactante), cardíaca (signos de insuficiencia cardíaca por miocarditis), cutánea (nódulos violáceos constituidos por focos de eritropoyesis extramedular) o renal. El laboratorio mostrará anemia con eritroblastosis, neutrofilia, hiperbilirrubinemia (bilirrubina directa > 2 mg/dl), aumento de enzimas hepáticas (AST > 80 U/l), trombocitopenia (< 100.000/mm³) y, en el líquido cefalorraquídeo (LCR), pleocitosis y aumento de proteínas; en ocasiones puede aparecer un síndrome de coagulación intravascular diseminada. En la exploración radiográfica se visualizan bandas en las metafisis de los huesos largos. Las alteraciones que se pueden encontrar en el sistema nervioso mediante técnicas de imagen (tomografía computarizada o RM) son quistes periventriculares, calcificaciones cerebrales periventriculares, ventriculomegalia, hidranencefalia y alteraciones de migración neuronal. El fondo de ojo puede mostrar coriorretinitis (10-15%) y atrofia óptica, y los potenciales auditivos de tronco cerebral una hipoacusia neurosensorial. La evolución es rápidamente mortal en el curso de unos días hasta en un 30% de los pacientes.

Infección congénita atenuada, paucisintomática o asintomática

Pueden aparecer solo hepatoesplenomegalia, trombocitopenia o coriorretinitis, aunque son posibles trastornos neurológicos posteriores. En el grupo más frecuente con infección asintomática se ha señalado también la posibilidad de secuelas neurológicas en el 5-15%, en especial pérdida de audición y retraso mental discreto, que se pondrá de manifiesto de forma tardía.

Infección adquirida

Suele adquirirse durante el nacimiento a partir de secreciones cervicales contaminadas y corresponde al 30-50% de las infecciones perinatales por CMV. Suele ser asintomática o a las pocas semanas de vida puede cursar

con un cuadro respiratorio con tos, taquipnea, dificultad respiratoria y sibilancias; radiológicamente se aprecian signos de neumonitis e hiperventilación, pudiéndose aislar el CMV de faringe y orina o mediante lavado broncoalveolar. La infección por leche materna contaminada es frecuente; la transmisión ocurre en el 30-70% de los casos tras una incubación media de 42 días o más breve en RN pretérmino y, aunque suele ser asintomática, puede dar una grave morbilidad³³, inclusive con un cuadro séptico³⁴ en los prematuros. En ocasiones, puede aparecer una hepatoesplenomegalia con alteración de las enzimas hepáticas³⁵ y un cuadro de pseudomononucleosis. La infección por CMV ha sido asociada con diarreas hemorrágicas³⁶, meningitis aséptica o un cuadro encefalítico similar al producido por el virus herpético.

La gravedad de la infección por CMV adquirida en el RN va ligada a un origen no materno de la infección, sea por transfusión o por administración de leche de banco contaminada; si la madre es la fuente de la infección, el RN dispondrá de una inmunidad transplacentaria que evitará formas graves, excepto en el prematuro.

Diagnóstico

Las indicaciones de estudio posnatal de CMV se resumen en la figura 3. Cabe destacar el cribado sistemático de todos los prematuros

extremos a partir de las 4-6 semanas de vida, momento en que se puede detectar si ha existido una infección por CMV, bien congénita o adquirida (fig. 4).

El diagnóstico posnatal se fundamenta en:

- Histología: se pueden hallar células con cuerpos de inclusión intranucleares e intracitoplasmáticos en el tejido hepático y el pulmonar procedentes de biopsia (células en «ojos de búho o lechuza»), o en las células de sedimento de orina, en saliva y en LCR.

- Virología: el cultivo de virus es el método más específico para el diagnóstico. Las muestras más utilizadas son orina, saliva, LCR y tejidos procedentes de biopsia.

- Serología: la mayor sensibilidad la presentan las técnicas de hemaglutinación, inmunofluorescencia indirecta y enzoinmunoensayo, todas las cuales miden anticuerpos IgG. La existencia de anticuerpos IgM para CMV en el feto (tras cordocentesis) o en el RN confirma una infección congénita, si bien solo se encuentra en el 70% de los infectados.

- Análisis del ADN mediante PCR: permite un diagnóstico más rápido en orina, LCR o sangre y tiene gran utilidad para los estudios epidemiológicos y para el análisis del líquido amniótico. Su positividad en las 3 primeras semanas de vida indica infección congénita, mientras que posteriormente la presencia de virus puede ser por infección adquirida. Una PCR para CMV positiva en líquido amniótico

Lectura rápida

La infección congénita asintomática puede cursar con hepatoesplenomegalia, trombocitopenia o coriorretinitis. Existe la posibilidad de secuelas neurológicas en el 5-15%, en especial pérdida de audición y retraso mental discreto.

El diagnóstico posnatal se fundamenta en el análisis del ADN mediante PCR que permite un diagnóstico más rápido en orina, líquido cefalorraquídeo o sangre y tiene gran utilidad para los estudios epidemiológicos y para el análisis del líquido amniótico.

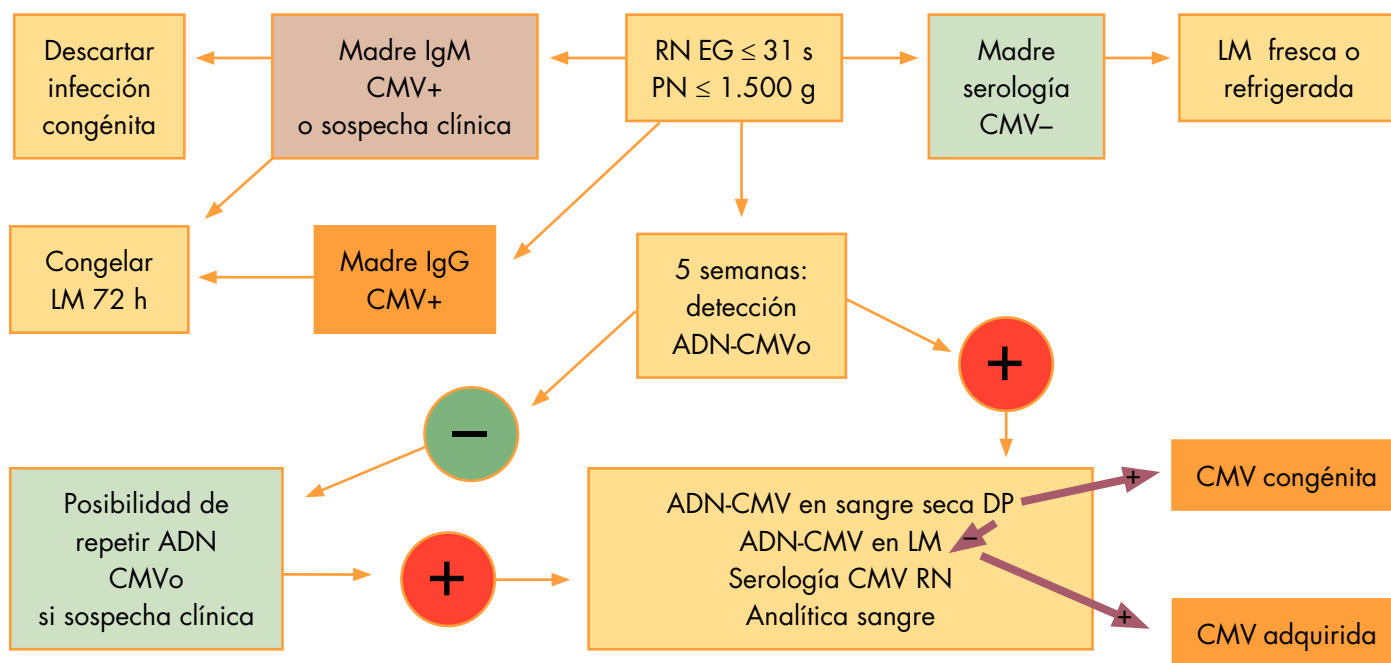


Figura 4. Citomegalovirus en prematuros extremos. Protocolo diagnóstico. CMV: citomegalovirus; CMVo: citomegalovirus en orina; DP: diagnóstico precoz; LM: leche materna; RN: recién nacido.

Lectura rápida

El *tratamiento* se considera *indicado* en la infección congénita sintomática (afectación neurológica, trombopenia o alta carga viral). No se considera indicado en caso de CMV asintomática, a pesar de una alta carga viral, y en cuadros clínicos irreversibles. Se fundamenta en la administración de *ganciclovir* por vía intravenosa y se puede seguir con *valganciclovir* por vía oral.

Profilaxis de la infección por *lactancia materna*. El poder contagiante de la leche materna dependerá de la carga viral que contenga y puede ser anulada mediante pasteurización o reducida por congelación a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 72 h.

co con menos de 1.000 copias de genoma de CMV/ml se acompaña de cultivos negativos y neonatos asintomáticos. La presencia de 1.000 o más copias/ml predice la infección fetal con un 100% de probabilidad, y si la cifra asciende a 100.000 o más copias/ml, la infección neonatal será sintomática. La determinación de CMV por PCR en muestras de sangre seca obtenidas para el cribado de enfermedades endocrinometabólicas es sensible y específica para el diagnóstico de infección congénita³⁷⁻³⁹. Más recientemente se han utilizado muestras líquidas o secas de saliva obtenida a los 3 días de vida⁴⁰, con mayor grado de sensibilidad.

Tratamiento

Se considera *indicado* en la infección por CMV congénita sintomática, en especial si hay afectación del SNC, trombopenia o alta carga viral. También en la infección por CMV adquirida sintomática en inmunodeprimidos. No se considera recomendable en caso de CMV asintomática, a pesar de una alta carga viral, y en cuadros clínicos ya irreversibles con sordera bilateral profunda, insuficiencia renal (creatinemia $> 1,5\text{ mg/dl}$) o neuroimagen muy alterada.

Se fundamenta en la administración de antivirales.

Ganciclovir

Es el quimioterápico anti-CMV más utilizado. Es viroestático, ya que el CMV disminuye o desaparece durante su administración, pero reaparece cuando se suspende la medicación. La duración mínima del tratamiento EV será de 6 semanas (2 semanas en la infección por CMV adquirida), a la dosis de 6 mg/kg 2 veces al día. Posteriormente, se puede seguir con *valganciclovir*, una forma oral de ganciclovir que facilita su administración, a 16 mg/kg/dosis, cada 12 h, hasta 6 meses (un mes en infección por CMV adquirida) e incluso durante más tiempo⁴¹. La neutropenia es la complicación más frecuente, aunque también puede producir anemia, trombopenia, toxicidad renal y hepática, fiebre y exantemas⁴²⁻⁴⁶. En animales se ha referido infertilidad y riesgo de mutagenicidad. Por ello, los padres deben ser convenientemente informados y dar su consentimiento.

Foscarnet

Actúa inhibiendo la ADN-polimerasa del virus. Está especialmente indicado en la resistencia al ganciclovir y en niños con sida

y afectación neurológica por su amplia difusión a nivel cerebral, por una cierta actividad antirretroviral y por su escaso efecto mielotóxico, si bien su nefrotoxicidad limita la administración.

Otros recursos terapéuticos

El tratamiento con inmunoglobulina hiperimmune a la dosis de 400 mg/kg los días 0, 4, 8 y 200 mg/kg los días 12 y 16 tendría indicación en los pacientes afectados de inmunodeficiencias, al igual que los anticuerpos monoclonales anti-CMV.

Pronóstico

Si el RN sobrevive, aparecerán *secuelas* en el 50-70%. Los síntomas cutáneos y la ictericia desaparecen pronto, pero la hepatoesplenomegalia persiste durante algunas semanas. La afectación neurológica dará lugar en un 90% de los casos a secuelas moderadas o graves, en especial de tipo neurológico (microcefalia, displasias corticales, calcificaciones, retraso mental, parálisis cerebral y síndrome convulsivo), sensorial (defectos visuales, sordera neurosensorial) y defectos dentales. La hipoacusia neurosensorial (70%) suele ser progresiva y fluctuante, agravando el retraso psicomotor. La probabilidad de que aparezca hipoacusia dependerá de la carga viral, siendo poco probable si en plasma se detecta $< 1 \times 10^4$ copias/ml o si en orina $< 5 \times 10^3$ copias/ml, mientras que si en plasma se obtiene $> 2,5 \times 10^4$ copias/ml, la probabilidad de hipoacusia será del 40%^{47,48}.

Son *factores de mal pronóstico* la primoinfección precoz durante el embarazo con alta carga viral, presencia de sintomatología al nacimiento, aparición de microcefalia o calcificaciones intracraneales y la elevación de IgM o de IgM específica en el periodo neonatal. Las infecciones asintomáticas pueden desarrollar sordera progresiva y trastornos cognitivos¹. Cuando el contagio es intranatal, la aparición de secuelas parece depender del peso al nacimiento y en los niños que pesan menos de 2.000 g el porcentaje de secuelas es mayor. Los RN a término con CMV perinatal no suelen presentar secuelas. Los trastornos encefalopáticos menores afectan al 70% de los lactantes o niños sintomáticos (2-7% de los asintomáticos), a lo que se debe añadir un 20% de inadaptación escolar (4% en asintomáticos), un 50% de hipoacusia (10% de asintomáticos) y un 14% de ambliopía (1% en asintomáticos). Si al año de vida no se constatan secuelas, es poco probable que aparezcan.

Profilaxis

Prevención de la enfermedad adquirida por transfusión

Es por ahora un problema de difícil solución: entre un 50-90% de los donantes son seropositivos y no existe método para determinar los que pueden transmitir el virus. Se ha aconsejado el uso de sangre congelada desgllicerolizada o conservada durante 48 h en lugar de fresca, ya que difícilmente transmite el CMV, o bien la utilización de filtros de leucocitos en todas las transfusiones de sangre o plaquetas (medida obligada), o la utilización exclusiva de sangre que no contenga anticuerpos anti-CMV, indicada para la transfusión de sangre a los prematuros o para exanguinotransfusión.

Prevención de la enfermedad adquirida por lactancia materna

La reactivación del CMV en la glándula mamaria es frecuente en las gestantes seropositivas y no comporta riesgo en el RN a término, ya que este ha recibido anticuerpos anti-CMV procedentes de la madre por vía transplacentaria en el último trimestre de la gestación. Esto ocurre en menor grado en el prematuro, el cual por ello tendría un cierto grado de inmunosupresión. El poder contagiante de la lactancia materna dependerá de la carga viral que contenga y esta puede ser anulada mediante una correcta pasteurización de la leche de banco o de donante o bien reducida si se somete a congelación a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 72 h^{49,50}.

Vacunación

Las primeras investigaciones han estado encaminadas a obtener una vacuna de virus vivo atenuado (cepas Ad 169 y Towne 125). El efecto inmunizante es fugaz y plantea el peligro de una posible reactivación al poder actuar el virus de la vacuna como virus latente, que en ciertas circunstancias (embarazo, tratamiento con inmunosupresores) se reactivaría y provocaría una CMV congénita o adquirida. Los ensayos más recientes se realizan con vacunas recombinantes y de subunidades.

Gammaglobulina hiperinmune y otras medidas

Previene la infección por CMV en la población de riesgo seronegativa, en especial, los receptores de un trasplante. En el trasplante de médula ósea se ha utilizado profilácticamente aciclovir a altas dosis (1.500 mg/m²/día) y el foscarnet.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

1. Burny W, Liesnard C, Donner C, Marchant A. Epidemiology, pathogenesis and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2004;2:881-94.
2. Pass RF. Cytomegalovirus infection. En: Knipe DM, Howley PM, Griffin DE, Lamb RA, Martin MA, Roizman B, et al, editores. *Field's virology.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott-Williams & Wilkins; 2001. p. 2675-705.
3. Figueras J, Jiménez R. Citomegalovirus. En: Cruz M, editor. *Tratado de pediatría.* 10.ª ed. Madrid: Ed. Ergon; 2011. p. 489-93.
4. Gomila A, Rivas N, López EL. Infección congénita por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc).* 2008;69:311-5.
5. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol.* 2007;17:253-76.
6. ●● Coll O, Benoist G, Ville Y, Weisman LE, Botet F, Anceschi MM, et al; WAPM Perinatal Infections Working Group. Guidelines on CMV congenital infection. *J Perinat Med.* 2009;37:433-45.
7. Bhide A, Papageorghiou AT. Managing primary CMV infection in pregnancy. *BJOG.* 2008;115:805-7.
8. Ornoy A, Diav-Citrin O. Fetal effect of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Repro Toxic.* 2006;21:399-409.
9. Mosca F, Pagni L. Cytomegalovirus infection: the state of the art. *J Chemother.* 2007;19 Suppl 2:46-8.
10. Estripeaut D, Moreno Y, Ahumada S, Martínez A, Racine JD, Sáez-Llorens X. Seroprevalencia de la infección por citomegalovirus en puerperas y su impacto neonatal. *An Pediatr (Barc).* 2007;66:135-9.
11. ● Lazzarotto T, Gabrielli L, Lanari M, Guerra B, Bellucci T, Sassi M, et al. Congenital cytomegalovirus infection: recent advances in the diagnosis of maternal infection. *Hum Immunol.* 2004;65:410-5.
12. Eggers M, Bader U, Enders G. Combination of microneutralization and avidity assays: improved diagnosis of recent primary human cytomegalovirus infection in single serum sample of second trimester pregnancy. *J Med Virol.* 2000;60:324-30.
13. Macé M, Sissoeff L, Rudent A, Grangeot-Keros L. A serological testing algorithm for the diagnosis of primary CMV infection in pregnant women. *Prenat Diagn.* 2004;24:861-3.
14. Baccard-Longere M, Freymuth F, Cointe D, Seigneurin JM, Grangeot-Keros L. Multicenter evaluation of a rapid and convenient method for determination of cytomegalovirus immunoglobulin G avidity. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001;8:429-31.
15. Lazzarotto T, Varani S, Spezzacatena P, Gabrielli L, Pradelli P, Guerra B, Landini MP. Maternal IgG avidity and IgM detected by blot as diagnostic tools to identify pregnant women at risk of transmitting cytomegalovirus. *Viral Immunol.* 2000;13:137-141.
16. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2008;41:192-7.
17. Enders G, Bäder U, Lindemann L, Schalasta G, Daiminger A. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 189 pregnancies with known outcome. *Prenat Diagn.* 2001;21:362-77.
18. Donner C, Liesnard C, Brancart F, Rodesch F. Accuracy of amniotic fluid testing before 21 weeks' gestation in prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn.* 2004;14:1055-9.
19. Guerra B, Simonazzi G, Banfi A, Lazzarotto T, Farina A, Lanari M, et al. Impact of diagnostic and confirmatory tests and prenatal counseling on the rate of pregnancy termination among women with positive cytomegalovirus immunoglobulin M antibody titers. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;196:221e1-e6.
20. Benoist G, Salomon LJ, Jacquemard F, Daffos F, Ville Y. The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. *BJOG.* 2008;115:823-9.
21. Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, Lanari M, Farina A, Lazzarotto T, et al. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:380.e1-e7.

Bibliografía recomendada

Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol.* 2007;17:253-76.

Metaanálisis de los estudios en fetos y en recién nacidos, con análisis de prevalencia y de incidencia muy variable entre diferentes poblaciones estudiadas. Las características sociales y étnicas son factores de riesgo. El estado serológico de la madre es el dato más importante. La infección prenatal puede ocasionar secuelas permanentes.

Coll O, Benoist G, Ville Y, Weisman LE, Botet F, Anceschi MM, et al. Guidelines on CMV congenital infection. *J Perinat Med.* 2009;37:433-45.

Guía clínica elaborada por un comité de la World Association of Perinatal Medicine para el diagnóstico y tratamiento de la infección por CMV, prenatal y posnatal. Define criterios diagnósticos y posibles terapéuticas en la gestante y en el recién nacido.

Bibliografía recomendada

Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2008;41:192-7.

Las determinaciones de IgG e IgM específicas y la determinación de la avidéz de los anticuerpos anti-citomegalovirus permiten llegar a un diagnóstico. En mujeres de riesgo el diagnóstico se puede realizar entre las 21 y las 22 semanas. El líquido amniótico es el producto biológico de elección para el diagnóstico prenatal.

Gandhi RS, Fernandez-Alvarez JR, RabeH. Management of congenital cytomegalovirus infection: an evidence-based approach. *Acta Paediatrica.* 2010; 99:509-15.

Artículo de revisión de la literatura con propuesta de un algoritmo diagnóstico y terapéutico de las infecciones congénitas.

Schleiss MR. Congenital cytomegalovirus infection: update on management strategies. *Curr Treat Options Neurol.* 2008;10:186-92.

La mejor opción terapéutica para la enfermedad por citomegalovirus es el ganciclovir, que, en el recién nacido, puede preservar la pérdida de audición y puede mejorar el desarrollo psicomotor. En la gestante el empleo de gammaglobulina específica puede ser un tratamiento futuro.

22. Malinger G, Lev D, Zahalka N, Ben Aroia Z, Waternberg N, Kidron D, et al. Fetal cytomegalovirus infection of the brain: the spectrum of sonographic findings. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24:28-32.
23. Picone O, Simon I, Benachi A, Brunelle F, Sonigo P. Comparison between ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of fetal cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn.* 2008;28:753-8.
24. Engman ML, Lewensohn-Fuchs I, Mosskin M, Malm G. Congenital cytomegalovirus infection: the impact of cerebral cortical malformations. *Acta Paediatr.* 2010;99:1344-9.
25. 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;353:1350-62.
26. ●● **Gandhi RS, Fernandez-Alvarez JR, RabeH.** Management of congenital cytomegalovirus infection: an evidence-based approach. *Acta Paediatrica.* 2010;99:509-15.
27. Pass RF, Zhang C, Evans A, Simpson T, Andrews W, Huang ML, et al. Vaccine prevention of maternal CMV infection. *N Engl J Med.* 2009;360:1191-9.
28. Revello MG, Gerna G. Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2004;29:71-83.
29. Daiminger A, Bäder U, Enders G. Pre- and periconceptional primary cytomegalovirus infection: risk of vertical transmission and congenital disease. *BJOG.* 2005;112:166-72.
30. Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol.* 2006;35:216-20.
31. Gindes L, Teperberg-Oikawa M, Sherman D, Pardo J, Rahav G. Congenital cytomegalovirus infection following primary maternal infection in the third trimester. *BJOG.* 2008;115:830-5.
32. Foulon I, Naessens A, Foulon W, Casteels A, Gordts F. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection in relation to the maternal trimester in which the maternal primary infection occurred. *Pediatrics.* 2008;122:e1123-e1127.
33. Hamele M, Flanagan R, Loomis CA, Stevens T, Fairchok MP. Severe morbidity and mortality with breast milk associated CMV infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:84-6.
34. Haÿs S. Cytomegalovirus, breast feeding and prematurity. *Arch Pediatr.* 2007;14 Suppl 1:S2-4.
35. Salazar Quero JC, Pérez Parras A, Arévalo Garrido A, de la Cruz Moreno J. Tratamiento con valganciclovir de la hepatitis por citomegalovirus neonatal. *An Paediatr.* 2009;71:367-8.
36. Ramos Boluda E, Molina Arias M, Sarría Osses J, Larrauri Martínez J, Prieto Bozano G. Infección por citomegalovirus como causa de diarrea grave rebelde en un lactante inmunocompetente. *An Paediatr (Barc).* 2009;70:582-5.
37. Vauloup-Fellous C, Ducroux A, Couloigner V, Marlin S, Picone O, Galimand J, et al. Evaluation of cytomegalovirus (CMV) DNA quantification in dried blood spots: retrospective study of CMV congenital infection. *J Clin Microbiol.* 2007;45:3804-6.
38. Soetens O, Vauloup-Fellous C, Foulon I, Dubreuil P, De Saeger B, Grangeot-Keros L, Naessens A. Evaluation of different cytomegalovirus (CMV) DNA PCR protocols for analysis of dried blood spots from consecutive cases of neonates with congenital CMV infections. *J Clin Microbiol.* 2008;46:943-6.
39. Kharrazi M, Hyde T, Young S, Amin MM, Cannon MJ, Dollard SC. Use of screening dried blood spots for estimation of prevalence, risk factors, and birth outcomes of congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 2010;157:191-7.
40. Boppana SB, Ross SA, Shimamura M, Palmer AL, Ahmed A, Michaels MG, Sánchez PJ, et al, for the National Institute on Deafness. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N Engl J Med.* 2011;364:2111-8.
41. Baquero Artigao F, Romero Gómez MP. Tratamiento prolongado con valganciclovir en un lactante con infección congénita por citomegalovirus. *An Paediatr (Barc).* 2009;70:578-81.
42. Schleiss MR. Congenital cytomegalovirus infection: update on management strategies. *Curr Treat Options Neurol.* 2008;10:186-92.
43. Jacquemard FYM, Picone O, Costa JM, Romand S, Jacz-Aigrain E, Daffos F, et al. Cytomegalovirus intrauterine infection: pharmacokinetics of valganciclovir administration to the mother and changes in DNA viral load in amniotic fluid and foetal blood. *BJOG.* 2007;114:1113-21.
44. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr.* 2003;143:16-25.
45. Kimberlin DW, Acosta EP, Sánchez PJ, Sood S, Agrawal V, Homans J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis.* 2008;197:836-45.
46. Müller A, Eis-Hübinger AM, Brandhorst G, Heep A, Bartmann P, Franz AR. Oral valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in an extremely low birth weight infant. *J Perinatol.* 2008;28:74-6.
47. Boppana SB, Fowler KB, Pass RF, Rivera LB, Bradford RD, Lakeman FD, et al. Congenital CMV infection: association between virus burden in infancy and hearing loss. *J Pediatr.* 2005;146:817-23.
48. Foulon I, Naessens A, Foulon W, Casteels A, Gordts F. A 10-year prospective study of sensorineural hearing loss in children with Congenital CMV infection. *J Pediatr.* 2008;153:84-8.
49. Hamprecht K, Maschmann J, Jahn G, Poets CF, Goelz R. Cytomegalovirus transmission to preterm infants during lactation. *J Clin Virol.* 2008;41:198-205.
50. Stronati M, Lombardi G, Di Comite A, Fanos V. Breastfeeding and cytomegalovirus infections. *J Chemother.* 2007;19 Suppl 2:49-51.