

## Citomegalovirus congénito

Dra. Johanna Solís Solís  
Pediatra – Neonatóloga

Citomegalovirus (CMV) es la causa más común de infección congénita, afectando a 0,5% - 2% de los recién nacidos (RN), además es la primera causa de hipoacusia neurosensorial (HNS) no genética y de retardo mental (RM) adquirido en la infancia.

Se produce por la transmisión materna transplacentaria al feto, la mayoría tras una primoinfección materna durante el embarazo, lo que ocurre entre 1 y 4% de las gestantes seronegativas, en este caso, el 40% de los fetos se infecta y un 10% presenta síntomas al nacimiento, de los cuales el 50% presenta secuelas permanentes y 4% fallecen. La infección también puede ocurrir en mujeres previamente inmunes por reactivación viral, en esta situación, el 1-2% de los fetos se infecta y la mayoría de los infectados (> 90%) son asintomáticos al nacimiento, con una incidencia de 10-15% de secuelas a largo plazo. Las secuelas neurológicas se pueden continuar desarrollando en los siguientes 2 años después del nacimiento.

### Clasificación

- A. Neonato sintomático:** con uno o más signos o síntomas al nacer.
- B. Neonato asintomático:** sin síntomas aparentes al nacer, con audición normal.
- C. Neonato asintomático con pérdida auditiva aislada:** pérdida auditiva al nacimiento sin ningún otro síntoma (detectados por tamizaje auditivo universal).

### Manifestaciones clínicas

Son indistinguibles de otras infecciones congénitas (Tabla 1).

Prenatalmente el hallazgo en US más prevalente es hiperecogenicidad periventricular bilateral. Otros hallazgos antenatales descritos: microcefalia, calcificaciones periventriculares, ventriculomegalia, hipoplasia cerebelar, pseudoquistes periventriculares y adyacentes al cuerno occipitotemporal, aumento tamaño de cisterna magna trastornos de migración neuronal (polimicrogiria, paquigiria, licencefalia); intestino fetal hiperecoico, RCIU, ascitis y/o derrame pleural, hepatoesplenomegalia, calcificaciones hepáticas, anormalidades de LA (oligohidramnios, polihidramnios), hidrops y placenta gruesa y agrandada.

### Diagnóstico

#### A. Mujer embarazada

El tamizaje materno no es recomendado de rutina debido a la falta de intervenciones efectivas para prevenir la infección congénita. Resulta difícil distinguir infección primaria de reinfección, reactivación o enfermedad latente debido a la falta de sensibilidad de los anticuerpos IgM, sólo en menos del 30% logra detectar infección primaria (50-90% falsos positivos). La IgG puede traducir exposición previa al embarazo, aumentar producto de una reinfección con una nueva cepa o por reactivación del virus latente durante el embarazo.

La detección de IgM + IgG combinada con cuantificación de avidez de la IgG (medida de la madurez de los anticuerpos); si es baja (< 60%) sugiere infección primaria ocurrida en los últimos 2-4 meses; un test de avidez alta sugiere infección ocurrida más de 6 meses previos.

El riesgo de transmisión vertical es mayor si se trata de una infección materna primaria, que si esta es recurrente (32 vs 1,4%), así como inversamente proporcional a la edad materna número de embarazos.

\*Guía revisada y avalada por el Comité Editor de ACONE

## B. El feto

Se debe ofrecer diagnóstico prenatal por CMV a las mujeres embarazadas que desarrollen un síndrome similar a la mononucleosis durante el embarazo y/o que presenten anomalías fetales al US obstétrico consistentes con CMV mediante amniocentesis a las > 21 semanas de EG y 6 semanas después de la presunta infección materna, para determinar PCR (Reacción en Cadena de la Polimerasa) en líquido amniótico, método diagnóstico con sensibilidad 90-98% y especificidad 92-98%.

**Tabla 1.** Manifestaciones clínicas y prevalencia en el neonato sintomático

Manifestaciones clínicas y alteraciones de laboratorio en RN con CMV congénito		
Hallazgos	Frecuencia	%
Petequias	76	
Afectación neurológica, uno o más de los siguientes:	68	
Microcefalia	53	
Sordera neurosensorial	35	
Letargia/ Hipotonía	27	
Pobre succión	19	
Convulsiones	7	
Ictericia	67	
Hepatoesplenomegalia	60	
Pequeño para edad gestacional	50	
Prematuridad	34	
Coriorretinitis	10	
Transaminasas elevada (ALT > 80 U/L)	83	
Trombocitopenia		
< 100000 /mm <sup>3</sup>	77	
< 50000/ mm <sup>3</sup>	53	
Colestasis		
Bilirrubina Directa > 2mg/dl	81	
Hemólisis	51	

\*Guía revisada y avalada por el Comité Editor de ACOE

Manifestaciones clínicas y alteraciones de laboratorio en RN con CMV congénito		
Hallazgos	Frecuencia	%
Aumento de proteínas en el LCR ( > 120 mg/dl)	46	

### C. Recién Nacido

El estándar diagnóstico es la detección rápida por inmunohistoquímica (shell vial) de muestras de orina y saliva, las muestras deben ser obtenidas antes de las 3 semanas de vida, para lograr distinguir entre infección congénita o adquirida. La disponibilidad de esta prueba es limitada en la mayoría de laboratorios, por tanto se utilizan otras pruebas de mayor disponibilidad:

1. Antigenemia: detección de antígenos virales expresados en los leucocitos infectados. Los resultados se expresan como células positivas por cada 200mil células. La muestra debe procesarse rápidamente, es muy subjetiva y en pacientes con leucopenia su interpretación se dificulta.
2. Carga viral: detección de ADN de CMV por PCR en tiempo real; cualifica la cantidad de virus en plasma o sangre total. Útil para el diagnóstico de la fase aguda de infección, así como para el seguimiento del tratamiento antiviral. Con < 28 copias de ADN/ml se denomina virus indetectable.

### Evaluación

- Exploración física completa y evaluación neurológica estructurada
- Hemograma, pruebas de coagulación, pruebas de función hepática y renal.
- Radiografía de tórax en presencia de sintomatología respiratoria
- Serologías por CMV, PCR cuantitativa por CMV en sangre y orina, antigenemia CMV ( si la PCR no está disponible ).
- LCR: citoquímica y PCR para CMV.
- Fondo de ojo.
- Potenciales evocados del tronco cerebral auditivo y visual.
- Ecografía cerebral.
- RM cerebral (en caso de examen neurológico persistentemente alterado que no correlaciona con hallazgos en ecografía cerebral ej. US cerebro normal)
- EEG en caso de convulsiones o alteración de neuroimágenes o al monitoreo cerebral (EEG)

### Tratamiento

Ganciclovir o valganciclovir. Utilizar ganciclovir si hay contraindicación a la vía oral, retinitis grave o afección del SNC.

El tratamiento debe iniciarse en los primeros 30 días de vida y completar 6 semanas de tratamiento con Ganciclovir IV en pacientes sintomáticos con afectación del SNC. Si no hay compromiso del SNC la terapia habitual es durante 3 semanas (si carga viral negativiza).

En neonatos con daño a órgano diana sin lesión del SNC que iniciaron con ganciclovir, pueden pasarse a valganciclovir a la tercera semana de tratamiento o antes si toleran bien

la vía oral, el tratamiento VO puede prolongarse durante 6 meses, lo cual confiere un beneficio adicional en pronóstico de neurodesarrollo.

La respuesta al tratamiento se evalúa con la realización de PCR o carga viral semanalmente, esta debe disminuir en la segunda a 4ta semana. El objetivo es alcanzar carga viral indetectable.

Realizar monitoreo semanal de hemograma (conteo plaquetario y de leucocitos), transaminasas y pruebas de función renal con el fin de detectar efectos adversos por el uso de los antivirales. En caso de neutropenia severa, elevación de transaminasas > 250 U/L, persistencia en la elevación de la creatinina a pesar de ajuste del tratamiento según acaloramamiento renal o trombocitopenia persistente por debajo de 50,000 mm<sup>3</sup>, valorar discontinuar el tratamiento.

Se considera falla terapéutica la evidencia de enfermedad progresiva de los órganos terminales a pesar del tratamiento adecuado, aumento de la carga viral después de 2 semanas de tratamiento o aumento sostenido en la carga viral después de una disminución inicial.

El foscarnet es una alternativa terapéutica en caso de toxicidad por el uso de ganciclovir o valganciclovir o de resistencia viral a los mismos (no disponible en el país).

Fármaco	Dosis	Indicaciones	Comentarios
Ganciclovir	12mg/kg/día en 2 dosis I.V. durante 6 semanas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• RN &lt; 1 mes con CMV congénito sintomático con afectación del SNC (microcefalia, alteraciones en la neuroimagen, PCR-CMV positivo en LCR, alteraciones de la citoquímica del LCR, coriorretinitis o sordera neurosensorial)</li> <li>• RN &lt; 1 mes con enfermedad órgano-específica (neumonitis, trombocitopenia, hepatitis, hepatomegalia, esplenomegalia o colitis), si existe afectación multisistémica</li> </ul> <p><b>Considerar en:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Neonatos sin afectación del SNC monosintomáticos o con afectación leve</li> <li>• Lactantes entre uno y 6 meses sintomáticos con afectación del SNC diagnosticados retrospectivamente</li> </ul>	Control: hemograma semanal (neutropenia)
Valganciclovir	32mg/kg/día en 2 dosis V.O.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mismas indicaciones que Ganciclovir</li> </ul> <p>Considerar también en:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lactantes entre un mes y un año sintomáticos diagnosticados retrospectivamente y con hipoacusia progresiva</li> </ul>	Útil para tratamiento secuencial después de Ganciclovir  Igual toxicidad que Ganciclovir. Dar antes de las comidas

## Seguimiento

- a) Pediatría: para monitoreo oportuno de alteraciones del desarrollo psicomotor, y coordinar abordaje multidisciplinario.
- b) Clínica de Enfermedades Congénitas de HNN: para vigilar tratamiento, monitoreo por desarrollo de toxicidad medicamentosa (hemogramas y PFH mensuales).
- c) Otorrinolaringología- Audiología: para la realización de potenciales auditivos y audiometría de control durante la infancia y para la intervención temprana de la hipoacusia con audífonos y rehabilitación auditiva, así como evaluar la necesidad de implante coclear en casos de hipoacusia severa.
- d) Oftalmología: controles anuales hasta el final de la edad escolar (la coriorretinitis puede ser tardía).

## Bibliografía

1. F. Barquero-Artiago y Grupo de estudio de la infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. Anales de Pediatría. 2009;71 (6):535-547.
2. F. Cofré et all. Síndrome de TORCH: enfoque racional del diagnóstico y tratamiento pre y post natal. Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Neonatales Sociedad Chilena de Infectología, 2016. Rev Chilena Infectol 2016; 33(2):207-210.
3. R. Boza Cordero. Citomegalovirus: de la infección neonatal a las infecciones en pacientes transplantados y de la citomegalia a la biología molecular. Rev CI EMed UCR. 2012 .Vol2, No.VII.
4. E.C Swanson, M.R. Schleiss. Congenital cytomegalovirus infection. New prospects for prevention and therapy. PediatrClin N Am 60. 2013; 335- 349.
5. J. Amir, D. G. Wolf, I. Levy. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with intravenous ganciclovir followed by long-term oral valganciclovir. Eur J Pediatr. 2010; 169: 1061- 1067.
6. G.J Demmler-Harrison. Congenital cytomegalovirus infection: clinical features and diagnosis. Uptodate. Jan , 2020.
7. G.J Demmler-Harrison. Congenital cytomegalovirus infection: management and outcome. Uptodate. Sept, 2018.