



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

Infeción neonatal por citomegalovirus.
Comunicación de un caso y revisión.

Autora

Raquel Olivas Mazón

Directora

María Pilar Samper Villagrasa

Facultad de Medicina
Curso Académico 2014-2015

ÍNDICE

	Página
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN.....	3
AGENTE	4
MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	6
DIAGNÓSTICO	9
TRATAMIENTO.....	12
EVOLUCIÓN	17
PREVENCIÓN	20
CASO CLÍNICO.....	23
DISCUSIÓN	26
COMENTARIOS FINALES	34
BIBLIOGRAFÍA	36
ANEXOS.....	39

RESUMEN

El citomegalovirus (CMV) es el principal agente responsable de las infecciones de transmisión vertical, congénita o adquirida. El objetivo de este trabajo es conocer la relevancia clínica de dicha infección, que es la principal causa de retraso psicomotor y sordera neurosensorial de origen infeccioso, a partir de una revisión y presentación de un caso clínico.

La infección congénita puede derivar de una primoinfección materna o de una reactivación viral. Solo un 10% de las infecciones congénitas presentará síntomas al nacimiento, pero la mitad de éstas desarrollará secuelas permanentes, especialmente hipoacusia y retraso mental. Los principales síntomas y signos de infección son: bajo peso al nacer, trombocitopenia, hepatoesplenomegalia, microcefalia y trastornos neurológicos. Los pacientes sintomáticos con afectación neurológica pueden beneficiarse de tratamiento antiviral específico.

La infección postnatal puede adquirirse por contacto con secreciones cervicales en el parto u otros fluidos biológicos infectados, transfusiones de hemoderivados o lactancia materna. La infección adquirida es de especial relevancia en recién nacidos pretérminos y puede manifestarse con hepatitis, neutropenia, trombocitopenia o apariencia séptica. A diferencia de la infección congénita, suele resolverse espontáneamente sin tratamiento antiviral y no parece asociarse a sordera ni deterioro neurológico.

El diagnóstico de elección se basa en la identificación del virus en orina mediante la detección de su ADN por reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La determinación en las dos primeras semanas de vida indica infección congénita, mientras que un diagnóstico posterior sugiere que puede haber sido adquirida.

A continuación se comunica un caso de CMV congénito en un prematuro de muy bajo peso. El diagnóstico se sospechó ante la presencia de un retraso del crecimiento intrauterino, catarata granular bilateral y alteraciones analíticas como anemia, trombopenia y alteración de la coagulación. Pese a la negatividad de las serologías para CMV de la madre durante la gestación y del niño posteriormente, la infección fue confirmada por medio de PCR para CMV en orina. El tratamiento con ganciclovir intravenoso, que fue sustituido por valganciclovir oral al alta, fue bien tolerado y se consiguió la supresión de la carga viral en orina y una baja carga detectable en plasma.

Palabras clave: Citomegalovirus, infección congénita, infección posnatal, recién nacido, prematuro, retraso del crecimiento intrauterino, catarata bilateral.

ABSTRACT

Cytomegalovirus (CMV) is the most common congenital and vertically acquired transmitted viral infection. The aim of this document is to determine the clinical relevance of the infection, which is the leading infectious cause of psychomotor retardation and neurosensory hearing loss, basing the study on both a review and presentation of a clinical case.

Congenital infection can derive from a maternal primo-infection or from a viral reactivation. Only 10% of congenital infections are symptomatic at birth, but half of them will develop sequelae, especially neurosensory hearing loss and mental retardation. Main symptoms and signs of infection include low birth weight, thrombocytopenia, hepatosplenomegaly, microcephaly and neurological disorders. Symptomatic patients with neurological involvement can benefit from specific viral treatment.

Postnatal infection can occur from exposure to cervical secretions during birth, infected body fluids, and transfusion of blood products or breast milk. Acquired infection is especially relevant in premature newborns and can cause hepatitis, neutropenia, thrombocytopenia or sepsis-like syndrome. Unlike congenital infection, the acquired disease is generally spontaneously resolved, without any antiviral treatment and it does not seem to be associated with hearing loss or abnormal neuro-development.

Diagnostic method of choice is based on the detection of the virus in urine by nucleic acid amplification of viral DNA (PCR). The determination in the first two weeks of life suggests congenital infection; meanwhile a later diagnosis can be due to an acquired one.

Throughout this study we present a case of congenital CMV infection in a very low birth weight premature infant. Diagnosis was suspected because of the presence of intrauterine growth restriction, bilateral granular cataracts and analytical disorders such as anaemia, thrombocytopenia, and coagulation disorder. Although mother and child both had negative CMV serologies, infection was confirmed by PCR for CMV in urine. Treatment with intravenous ganciclovir, which was replaced by oral valganciclovir when the patient was discharged, was well tolerated and resulted in suppressed urine viral load and low viral load in plasma.

Keywords: Cytomegalovirus, congenital infection, postnatal infection, infant newborn, premature infant, intrauterine growth restriction, bilateral cataract.

INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus (CMV) es el principal virus causante de infecciones congénitas y postnatales en la población pediátrica. Su incidencia global oscila entre el 0,2-2% y depende de las condiciones sociosanitarias de cada zona o región. En Europa se afectan entre el 0,15-0,5% de los recién nacidos (RN) y en Estados Unidos entre el 0,2 y el 2,2%.¹ Debido a su alta prevalencia, el CMV congénito es una de las principales causas de retraso psicomotor y sordera neurosensorial de origen infeccioso.²

La seroprevalencia en la población adulta (30-70% en países desarrollados) influye en la frecuencia de infecciones congénitas. En España no se conoce la incidencia ni la prevalencia de la infección en el embarazo.² Las principales sociedades científicas no recomiendan la realización de un cribado serológico sistemático frente a CMV durante el embarazo debido a la ausencia de una vacuna efectiva, la escasa evidencia de la eficacia de medidas preventivas y terapéuticas y la dificultad para detectar una reactivación viral. A esto se añade la existencia de casos de mujeres inmunes con infección congénita sintomática.

En caso de primoinfección, la tasa de infección fetal es del 20-50% y es inferior al 1% en casos de una reinfección o reactivación viral.¹ Un 5-10% de los niños infectados serán sintomáticos, con afectación grave al nacimiento, afectación del Sistema Nervioso Central (SNC) (microcefalia, calcificaciones cerebrales y ventriculomegalia), mortalidad del 30% y mal pronóstico respecto al neurodesarrollo. Del 90-95% de los niños asintomáticos al nacer, un 10-15% puede presentar hipoacusia o retraso psicomotor en su evolución.

La infección postnatal puede ocurrir a través del contacto con las secreciones cervicales maternas durante el nacimiento, la ingesta de leche materna (viro lactia), la transfusión de hemoderivados o la transmisión por medio de fluidos biológicos de personas infectadas. La forma de infección más aceptada es a través de la leche materna, ya que hasta en el 95% de las madres seropositivas para el CMV se produce excreción del mismo en algún momento de la lactancia.

A pesar de su frecuencia e importantes consecuencias, hay una falta de conciencia entre el personal sanitario y la población en general sobre este problema de salud. Tal vez se deba a que la mayoría de infecciones maternas y neonatales son asintomáticas y por tanto no son reconocidas al nacimiento. En segundo lugar, las secuelas por infección congénita por CMV suelen retrasarse en su comienzo y esto dificulta un diagnóstico

retrospectivo. Además, la idea de que los niños infectados congénitamente que nacen de mujeres con anticuerpos preexistentes no sufren consecuencias adversas ha llevado a una falta de atención a la infección congénita por CMV en los países en desarrollo.

Como consecuencia de ello, se hace preciso realizar el diagnóstico etiológico específico lo antes posible para poder hacer un seguimiento exhaustivo de los RN infectados, dado que muchos trastornos neurológicos y de tipo cognitivo-conductual debidos a esta enfermedad se manifiestan tardíamente. Este trabajo hace una revisión de la situación actual de conocimiento sobre la patogénesis, clínica, diagnóstico, tratamiento y pronóstico de esta infección en neonatos. A continuación se presenta un caso clínico de infección congénita por CMV que se diagnosticó durante el periodo neonatal y que confirma la importancia y gravedad de este problema de salud mundial.

AGENTE

El CMV, denominado también virus del herpes humano 5, es un patógeno oportunista perteneciente a la familia *Herpesviridae*.³ Es un virus ADN bicatenario que afecta únicamente a los humanos, sin ningún vector de transmisión. Su nombre es debido a su efecto citopático capaz de producir un aumento del tamaño celular con inclusiones citoplasmáticas e intranucleares y que a menudo dan a la célula su clásico aspecto de “ojo de búho”.

Se trata de un virus muy complejo por su estructura y composición. Su gran genoma consta de unas 235kb, y su capacidad de codificación se estima en unos 165 marcos de lectura abierta. Los viriones maduros tienen un diámetro de 200nm y contienen unas 50 proteínas virales, incluyendo las proteínas de la cápside viral, proteínas tegumentarias y las glicoproteínas que lo envuelven.⁴

El virus se transmite por el contacto cercano con secreciones orofaríngeas, orina, secreciones vaginales, esperma, leche materna, sangre o vía transplacentaria. Los tejidos que con mayor preferencia infecta son el cerebro, los pulmones, el hígado, los riñones, el aparato digestivo y las glándulas salivales.

Como el resto de los virus herpes, el CMV es capaz de causar infección primaria, quedarse en estado latente y reactivarse posteriormente. La infección primaria se caracteriza por un período de replicación viral activa que se acompaña de una excreción del virus en saliva, orina, leche y secreciones genitales, una fase de viremia, y, en algunos casos, un síndrome de mononucleosis infecciosa.³ Se sigue de una amplia

respuesta inmune en la que participan todos los componentes del sistema inmune adaptativo, después de varias semanas el virus entra en estado de latencia. La infección latente se caracteriza por una baja o ausente replicación viral detectable con el mantenimiento de genomas virales como episomas en células mononucleares CD4⁺ de sangre periférica y células CD33⁺ de la médula ósea, que permitirán la posterior producción de virus endógenos (reactivación).

La interacción entre las estrategias desarrolladas por el virus para evitar los mecanismos de defensa del huésped y la habilidad del huésped para controlar la infección viral es compleja. En un sistema inmune competente, la infección por CMV puede mantenerse generalmente bajo control, pero rara vez se consigue una completa eliminación del virus y el genoma viral permanece latente en ciertos sitios seleccionados.

Este virus destaca por su rápida replicación, similar a la del virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y su capacidad para infectar *in vivo* un amplio espectro de células, incluyendo fibroblastos, macrófagos, células epiteliales, endoteliales y musculares. Esta capacidad de infección está mediada por cuatro complejos mayores de glicoproteínas, incluyendo gCI(gB), gCII (gM/gN), gCIII (gH/gL/gO) y complejos mayores gH pentaméricos que consisten en gH, gL, pUL130 y pUL131 y que están siendo sometidos a estudio para el diseño de una vacuna eficaz.⁴

La variabilidad de secuencias posibles en su genoma da lugar a gran diversidad de cepas virales (genotipos), cuya importancia biológica y clínica sigue siendo desconocida y sometida a estudio en la actualidad. En madres inmunocompetentes, la reactivación de virus endógenos y/o la reinfección con nuevas cepas se produce periódicamente.

Un reciente estudio de la distribución genotípica del CMV concluyó que la distribución de los genotipos UL55 y UL44 era similar en la infección postnatal asintomática y en la congénita severa, sugiriendo así que hay otros factores responsables para el desarrollo de síntomas y resultados adversos.⁵

Todos los esfuerzos que se realizan para diseñar una vacuna efectiva contra este agente van destinados a vencer sus mecanismos subversión de la respuesta inmune. La principal vía de escape del CMV es su capacidad para bloquear la expresión de las moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I, que constituyen la diana para los linfocitos T citotóxicos, y degradar las proteínas moleculares del MHC clase II previniendo la presentación del antígeno viral a los linfocitos T CD4⁺.⁶

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Los neonatos con infección congénita por CMV se clasifican en sintomáticos o asintomáticos, según la presencia de hallazgos clínicos sugestivos de infección congénita al nacimiento. Esta clasificación tiene importantes implicaciones pronósticas, ya que los niños con infección sintomática tienen un riesgo mucho mayor de desarrollar secuelas neurológicas.

Aunque la mayoría de infecciones congénitas por CMV se presentan de forma silente, en el caso de los pacientes sintomáticos al nacer, los hallazgos de enfermedad pueden variar desde leves e inespecíficas manifestaciones a una grave afectación multiorgánica, que puede conllevar un riesgo importante de morbimortalidad.

Un 10% de los neonatos infectados por CMV manifiestan síntomas al nacer, mientras que el 90% son asintomáticos. La prevalencia exacta de infección congénita sintomática es difícil de determinar, debido a la falta de criterios bien establecidos que definan una infección sintomática. Por ejemplo, algunos estudios han catalogado como sintomáticos a niños de bajo peso al nacimiento o que eran pequeños para su edad gestacional, sin otras anomalías clínicas, mientras que otros no lo consideran así.

Las anomalías clínicas y de laboratorio halladas por los principales estudios de cohortes longitudinales de niños infectados congénitamente se produjeron principalmente en los sistemas hepatobiliar y hematopoyético y en el SNC. El neonato sintomático puede presentar como principales hallazgos clínicos hepatoesplenomegalia (65 al 75 %), petequias o púrpura (60 al 70 %), ictericia (50 al 60 %), microcefalia con calcificaciones cerebrales periventriculares (40 al 50 %), retraso del crecimiento intrauterino (40 al 50 %), defectos en el esmalte dental (27 %), convulsiones (25 %), hipo o hipertonia muscular (20 al 30 %), defectos oculares como coriorretinitis (10-15%), microftalmos, cataratas, necrosis de la retina, estrabismo y/o atrofia óptica (10 al 20 %) y/o neumonitis intersticial (< 1 %).⁶

Sobre la mitad de niños sintomáticos, son pequeños para la edad gestacional, y un tercio nace prematuramente. La interacción entre la infección por CMV y la prematuridad todavía no es bien conocida. Se sabe que el CMV infecta los tejidos placentarios, pero se desconoce si la inflamación que provoca en ellos desencadena un trabajo de parto prematuro, dando lugar a una mayor incidencia de infección congénita en niños pretérminos. En un estudio de Turner et al.⁸ se halló una incidencia de CMV congénito menor a la esperada en niños prematuros que se atribuyó a que las

posibilidades para una transmisión placentaria, se veían reducidas por el parto prematuro. No obstante, en todos los niños con infección congénita y prematuridad se observaron tasas mayores de hipoacusia y discapacidad en el neurodesarrollo asociadas que en los niños a término infectados.

El CMV ocasiona entre el 1,6 y el 5 % de los *Hidrops* no inmunológicos. Se ha visto asociado con malformaciones congénitas cardiovasculares, gastrointestinales, musculoesqueléticas e hipospadias, pero estos datos se han obtenido de forma retrospectiva y no se han confirmado.⁶

Los hallazgos de laboratorio reflejan afectación de los sistemas reticuloendotelial y hepatobiliar mostrando anemia hemolítica, trombocitopenia, linfopenia, hiperbilirrubinemia directa o incremento de las enzimas hepáticas, en más de la mitad de los niños sintomáticos. Las transaminasas y los niveles de bilirrubina típicamente alcanzan su pico dentro de las dos primeras semanas de vida y pueden permanecer elevadas durante varias semanas después, mientras que la trombocitopenia alcanza su punto más bajo en la segunda semana de vida y se normaliza a las 3-4 semanas de edad.⁹

Los hallazgos en las pruebas de imagen cerebral son anormales en aproximadamente un 50-70% de los niños con infección sintomática al nacimiento. Las alteraciones más comunes son calcificaciones intracraneales, con dilatación ventricular, quistes, y vasculopatía lenticuloestriada en proporciones variables.⁹

Aunque algunos estudios sugieren que en torno a un 10% de los niños sintomáticos mueren en el periodo neonatal, datos más recientes sugieren que la tasa de mortalidad es probablemente <5%.⁹

El diagnóstico diferencial del CMV congénito debe hacerse con otras infecciones virales congénitas, toxoplasmosis o sífilis, ya que muchos de los síntomas de presentación son inespecíficos.¹⁰ Por ejemplo, la rubeola puede presentarse también como: petequias, defectos óseos, y pérdida auditiva neurosensorial. Infecciones enterovirales neonatales, particularmente infecciones de los recientes descritos parechovirus, pueden ser asociadas con daño cerebral fetal y secuelas a largo plazo. La infección del VHS neonatal puede presentarse como convulsiones, el parvovirus B19 como hepatomegalia y anemia, y el virus de la coriomeningitis linfocítica con microcefalia, coriorretinitis y calcificaciones intracraneales.

La adquisición post-natal del CMV no suele ser tan grave, raramente se asocia con discapacidad a largo plazo y causa signos clínicos de enfermedad en niños a término.

Los RN prematuros (edad gestacional <32 semanas) y de muy bajo peso al nacimiento (<1500 gramos) sí parecen tener un riesgo mayor de enfermedad asociada a CMV. La infección sintomática puede manifestarse como neumonitis, hepatitis, enteritis y, con menos frecuencia, linfadenopatía o meningitis aséptica. En algunos RN prematuros la infección postnatal se manifiesta con apariencia séptica, apnea y bradicardia. También puede haber hallazgos de laboratorio neutropenia y trombocitopenia. Estos hallazgos son independientes de que el virus haya sido adquirido postnatalmente, por lactancia materna o transfusiones.¹¹

El grupo de Álvarez et al.¹ recoge las características clínicas de un estudio de 342 prematuros extremos a los que se les aplicó el protocolo de cribado de la infección por CMV. Se detectaron diferencias significativas en un menor peso al nacimiento, más retraso de crecimiento intrauterino, trombopenia, transfusiones de plaquetas, sepsis precoz y alteraciones en la ecografía cerebral, más frecuente en los niños con infección congénita. Entre los que presentaron una infección adquirida fueron más frecuentes las sepsis tardías. Otro estudio retrospectivo caso-control mostró una mayor frecuencia de neutropenia, trombocitopenia y elevación de proteína C reactiva a 10-20mg/l en prematuros con CMV posnatal con respecto a sus controles.¹¹ En cambio, la infección por CMV no se asoció con mayor frecuencia a elevaciones de proteína C reactiva >20mg/l, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante o alteración del crecimiento. Tampoco existieron diferencias en el tiempo de hospitalización. Cabe destacar que entre todos los casos de infección posnatal por CMV en RN pretérmino descritos en la literatura de la última década, únicamente se han referido 4 muertes directamente relacionadas con esta.

El curso asintomático en la mayoría de infecciones adquiridas por CMV se debe a que en gran medida resultan de una reactivación del virus en la madre, de modo que el niño nace con anticuerpos protectores (IgG anti-CMV de origen materno).¹¹ El RN prematuro tiene una menor cantidad de anticuerpos transferidos, y por tanto, un mayor riesgo de infección sintomática. Los principales factores de riesgo son un menor peso al nacimiento y la transmisión posnatal temprana del virus. Muchos estudios sugieren que la infección posnatal por CMV no parece tener un efecto negativo en la evolución neurológica y la audición a largo plazo del RN prematuro, pero otros sí han encontrado cierta asociación.

DIAGNÓSTICO

Para llevar a cabo las pruebas diagnósticas de confirmación de infección por CMV es fundamental tener un índice de sospecha adecuado. Además de los signos, síntomas y alteraciones de laboratorio típicamente descritos, se debería considerar su realización en niños con manifestaciones potenciales como un retraso sutil del crecimiento o alteraciones en el cribado auditivo neonatal.

El diagnóstico de la infección congénita por CMV en el recién nacido puede realizarse mediante diferentes técnicas: cultivo (convencional o Shell vial), reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en fluidos corporales o detección de antígenos dentro de las tres primeras semanas de vida. El hallazgo de anticuerpos o DNA viral más tarde de este período dificulta la identificación de la infección como congénita o adquirida.

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 diferencial de infección congénita o postnatal, aunque puede ser negativa en caso de baja carga viral.¹²

En 2013, Reina et al.¹³ realizaron un estudio comparativo de las técnicas del cultivo y la amplificación genómica (PCR cualitativa-PCRc- y cuantitativa-PCRq-) en el diagnóstico de la infección congénita y postnatal en recién nacidos. Durante el periodo de estudio se analizaron 332 orinas (270 para descartar infección congénita y 62 infección postnatal). De las primeras, 22(8,1%) fueron positivas en la PCRq, 19(7,1%) en la PCRc y 17 (6,2%) en el cultivo Shell-vial. Al comparar el cultivo shell-vial como técnica de referencia con la PCRq, en las muestras para el diagnóstico de infección congénita, ésta presentó una sensibilidad del 100%, especificidad del 98%, valor predictivo positivo del 77,2% y valor predictivo negativo del 100%. Cuando se utilizó la PCRq como técnica de referencia, el cultivo shell-vial presentó una sensibilidad del 77,2%, especificidad del 100% y valor predictivo negativo del 98%. La PCRc, comparada con la PCRq, presentó una sensibilidad del 86,3%, especificidad del 100% y valor predictivo negativo del 98%. Los valores obtenidos al compararla con el cultivo shell-vial fueron del 100, el 99,2, el 89,4 y el 100% respectivamente. Entre las 62 orinas con sospecha de primoinfección, 16 (25,8%) fueron positivas para la PCRq, 12 (19,3%) en la PCRc y 10 (16,1%) en el cultivo celular. En los 6 casos con cultivo negativo, solo 4 orinas fueron positivas en la segunda muestra y 2 en la tercera muestra. En este tipo de

muestras la sensibilidad fue del 100% para la PCRq, 75% para la PCRC y 62,5% para el cultivo shell-vial.

En 2012, de Vries et al.¹⁴ realizaron un estudio multicéntrico para demostrar también que la técnica de amplificación genómica-PCR en tiempo real era más sensible que el clásico cultivo de orina. En este estudio el cultivo detectó un 7,4% de orinas positivas frente al 8,2% de la PCR en tiempo real. Esto se traduce en 3 casos de infección congénita que no hubieran sido diagnosticados por el método clásico.

La detección del virus en orina mediante el cultivo en shell vial es el método diagnóstico más utilizado por su rapidez (24-48h) y alta especificidad hasta el momento. Sin embargo, la sensibilidad ha resultado algo más baja (94%), por lo que, ante sospecha clínica, debe repetirse una segunda muestra o realizar una PCR en orina, que en muchos centros se considera la técnica de referencia por su alta sensibilidad (100%) y excelente especificidad. La PCR en sangre también tiene buena sensibilidad, aunque la carga viral puede ser muy baja en pacientes asintomáticos o poco sintomáticos. La PCR en saliva, y especialmente en LCR, tienen una sensibilidad más baja.²

Por otro lado, no todas las técnicas de amplificación genómica muestran la misma sensibilidad analítica.¹ En la PCRC el resultado es la visualización de una banda de amplificación, siendo ligeramente subjetivo y precisando una carga viral mínima para poder ser observada. Una de las ventajas de la PCRq es la cuantificación de la carga viral que puede ser utilizada como marcador de posibles secuelas neurológicas o para identificar a los pacientes con mayor riesgo de enfermedad grave.¹³

El diagnóstico de infecciones postnatales por CMV también utiliza el cultivo de orina como técnica de referencia, pero es necesario disponer del antecedente previo de una orina negativa que descarte una infección congénita asintomática. De nuevo el cultivo celular mostró una menor positividad que las técnicas moleculares en diferentes estudios como el de Reina et al.¹³

Así pues, en ausencia de muestras previas, la única forma de diferenciar una infección congénita de una postnatal más tarde de la segunda semana de vida es por PCR utilizando las muestras de sangre seca que se tomaron para el screening metabólico del RN (tarjeta de Guthrie).

La detección de antigenemia o de anticuerpos IgM frente al CMV como técnicas diagnósticas posibles de infección congénita han demostrado una sensibilidad inferior (el 30-40% y el 70% respectivamente) y su negatividad no invalida el diagnóstico.¹ Además la IgM puede tener falsos positivos, por lo que siempre debe confirmarse

mediante cultivo o PCR. En el estudio mencionado de Álvarez et al.¹ sobre el cribado de la infección en RN de muy bajo peso, la IgM para CMV se positivizó en 4/6 (66,7%) de las infecciones congénitas y 8/26 (30,7%) de las adquiridas. El 23% de los RN con infección adquirida por CMV (6/26) tenían la serología (IgG e IgM) negativa en el momento del diagnóstico, mientras que ningún RN con infección congénita presentó una serología negativa. La determinación de IgG en el neonato es de poca utilidad, pues puede reflejar paso de anticuerpos maternos a través de la placenta.

El diagnóstico de infección por CMV debe realizarse a los hijos de madres con primoinfección demostrada durante el embarazo o con serología compatible, a los niños con infección fetal demostrada o alteraciones ecográficas indicativas durante el embarazo y ante la presencia de signos clínicos o radiológicos indicativos de infección al nacimiento.² Además, es recomendable el cribado sistemático del CMV en orina en los recién nacidos hijos de madre infectada por VIH, debido a la frecuente reactivación del CMV en la madre, y a los recién nacidos prematuros o de bajo peso, especialmente a los menores de 32 semanas de edad gestacional con peso inferior a 1500g.¹

Los autores del artículo “Cribado universal de la infección por citomegalovirus en prematuros de menos de 1500g”¹² justifican esta actuación en un trabajo que viene firmado por el Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Sin embargo; este cribado ha sido puesto en duda por algunos autores que no ven su justificación ante la ausencia de recursos terapéuticos.¹⁵ Creen que el diagnóstico de infección por CMV en los niños que no han tenido clínica será un diagnóstico más en la larga lista de diagnósticos que ya tienen los niños con peso inferior de 1.500 g y será un motivo más de preocupación para la familia sin que realmente se pueda intervenir en ello.

En el mencionado cribado, se recomienda determinar el ADN viral por PCR en orina durante las 2 primeras semanas de vida.¹² Si no se hizo esta determinación precoz o fue negativa, se debe descartar la infección postnatal. En este caso, se debe determinar el ADN viral por PCR en el intervalo de las 4-6 semanas de vida. En caso de ser positiva, investigar la presencia de ADN viral en muestras de sangre seca, orina o saliva obtenidas en los primeros días de vida. También en muestras de leche materna. Este algoritmo permitirá clasificar al RN en 3 estados: “no infectado por CMV”, “infección congénita por CMV” e “infección adquirida por CMV” (figura 1). Esta medida permite la identificación de una elevada proporción de niños infectados, ya que un tercio de las

infecciones congénitas cursan con prematuridad y la mitad de los niños son pequeños para la edad gestacional.

Una vez que el diagnóstico está confirmado, está indicada la realización de algunas pruebas complementarias de laboratorio e imagen, así como exámenes oftalmológicos y auditivos.

En definitiva, el diagnóstico de la infección congénita por CMV debería ser un objetivo básico de salud pública. Hasta ahora el aislamiento del CMV en orina o saliva de los recién nacidos hasta los 7-10 días de vida, era la técnica de referencia para este tipo de diagnóstico. No obstante, en las últimas investigaciones las técnicas moleculares han demostrado una mayor sensibilidad, evitando también problemas de toxicidad intrínseca que aparecen en el cultivo celular con muestras de orina. La mayor sensibilidad de la PCRq utilizada en los últimos estudios (20 copias/ml) permitiría su utilización en los programas de cribado de infección congénita.¹³ Es muy posible que se deba empezar a utilizar esta técnica como método de referencia en este tipo de infección (tanto la congénita como la postnatal), dejando el cultivo celular como técnica de segunda línea. El incremento de la sensibilidad diagnóstica y el establecimiento de la carga viral en orina, junto con un coste más bajo, parecen ser razones suficientes.

TRATAMIENTO

Todos los niños con infección congénita sintomática y afectación del SNC (definida por una discapacidad auditiva, microcefalia, calcificaciones intracraneales, coriorretinitis o hallazgos de anormalidad en líquido cefalorraquídeo) deben recibir tratamiento antiviral durante el primer mes de vida para prevenir el desarrollo de sordera y mejorar en el futuro su capacidad de lenguaje y aprendizaje, ya que la evolución neurológica de los niños con infección sintomática es variable y poco predecible al nacimiento.² Las únicas excepciones serían los niños con sordera bilateral profunda, insuficiencia renal (creatinina plasmática >1,5mg/dl) o afectación estructural grave en la neuroimagen, especialmente hidranencefalia. El tratamiento también está indicado en neonatos sin afectación del SNC, pero con enfermedad organoespecífica (hepatitis, neumonitis, hepatomegalia, esplenomegalia o trombocitopenia), sobre todo si existe deterioro multisistémico o riesgo vital.

El tratamiento antiviral en los niños con infección asintomática no puede recomendarse en la actualidad, ya que no hay ensayos controlados que demuestren su

eficacia, y solo el 7% de los niños va a desarrollar hipoacusia.² Únicamente puede considerarse tratamiento con valganciclovir en lactantes asintomáticos que desarrollan hipoacusia durante el primer año de vida.¹¹

El ganciclovir intravenoso es el antiviral que más se ha usado para el tratamiento de CMV congénito y la prevención de la sordera neurosensorial. Se trata de un análogo de nucleósido sintético, estructuralmente similar a la guanina, que requiere fosforilación para su actividad antiviral y cuyo mecanismo de acción consiste en inhibir a la DNA polimerasa del virus.¹⁰ La dosis recomendada es de 10-12mg/kg/día en dos dosis y la duración más usada es de 6 semanas.

En el año 2003, se publicó el primer estudio prospectivo del tratamiento con ganciclovir en RN con infección congénita sintomática, con compromiso del SNC.⁷ El estudio concluyó que el tratamiento con ganciclovir (10-15mg/kg/día dividido cada 12h), iniciado en el periodo neonatal y durante 6 semanas, evita el deterioro auditivo progresivo en el primer año de vida.

Resultados de un estudio de fase III aleatorizado con ganciclovir intravenoso a dosis de 6mg/kg/12h durante 6 semanas en neonatos con CMV congénito y afección del SNC demostraron una mejoría tanto virológica como clínica en el grupo tratado.¹⁶ Sólo el grupo de neonatos que recibió el antiviral mostró una mejoría significativa de la audición a los 6 y 12 meses de seguimiento, en comparación con el 41% de controles ($p < 0,01$). También presentaron una normalización significativa más rápida de las transaminasas (GOT) y recuperación de peso y del perímetro cefálico. Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a la mortalidad. No pudo demostrarse efecto beneficioso en el desarrollo psicomotor a medio plazo, aunque un elevado porcentaje de niños no completó el seguimiento. La desaparición del virus en sangre y en orina se ha relacionado con un mejor pronóstico neurológico, si bien no existen en este momento datos suficientes que avalen esta hipótesis.

Por otro lado, se ha constatado que esta pauta de 6 semanas podría ser insuficiente en la prevención de la sordera progresiva, ya que un 21% de los niños tratados con ganciclovir intravenoso durante 6 semanas desarrolla hipoacusia al año de seguimiento.² Hay estudios que defienden el uso de una pauta de tratamiento más larga, de hasta 10 meses, ya que se ha visto que consiguen una menor pérdida de audición y una mejoría de las manifestaciones sistémicas de la infección. El problema estriba en la necesidad del uso de un acceso venoso central con las complicaciones que éste conlleva.

Dos estudios han evaluado la eficacia del ganciclovir oral de forma prolongada en niños sintomáticos con afectación del SNC.² Ningún paciente tuvo deterioro de la función auditiva tras una media de seguimiento de hasta dos años. Sin embargo, este fármaco tiene la desventaja de su pobre biodisponibilidad oral.

Valganciclovir puede ser una buena alternativa al ganciclovir intravenoso en los niños con infección congénita sintomática, pudiendo facilitar su tratamiento ambulatorio y obviar los problemas derivados de un acceso intravenoso prolongado.⁷ Se trata de un profármaco del ganciclovir cuya biodisponibilidad oral es de aproximadamente el 60%.² Su administración vía oral en neonatos ha sido bien tolerada y ha conseguido inhibir la replicación viral de forma prolongada incluso en RN de muy bajo peso.¹⁷ Sin embargo, son necesarios más estudios para definir la duración óptima del tratamiento y su impacto en la disminución de la sordera de estos pacientes. Además, no hay estudios de farmacocinética en prematuros y la experiencia en la infección postnatal es muy escasa.

Un reciente estudio de farmacocinética en neonatos ha establecido que dosis de 16mg/kg vía oral son equivalentes a 6mg/kg de ganciclovir intravenoso.² Es importante destacar que en este estudio, una vez finalizado el tratamiento con valganciclovir, las cargas virales del CMV tanto en orina como en sangre volvieron a aumentar. Los efectos secundarios son los mismos que tras la administración de ganciclovir, los efectos más frecuentes son la aparición de neutropenia, anemia y diarrea.

Baquero-Artiago et al.¹⁷ presentan el caso de un lactante de 2 meses con infección congénita por CMV, con afectación del sistema nervioso central, que se trató con ganciclovir intravenoso durante 15 días y se continuó el tratamiento con suspensión oral de valganciclovir (30mg/kg/día en 2 dosis) hasta completar 6 meses. La medicación fue bien tolerada, sin observarse diarrea ni toxicidad hematológica y con concentraciones plasmáticas adecuadas (5µg/ml en pico y 0,25µg/ml en valle) a los 15 días de su administración. Al mes de tratamiento la detección de CMV en orina fue negativa y la viremia se hizo indetectable. A los 6 meses el cultivo de orina para CMV persiste negativo, los potenciales evocados mostraron una leve mejoría en la audición del oído derecho (OD) (20 dB) y la niña presentó un retraso psicomotor leve.

La duración del tratamiento es controvertida, pero en cualquier caso se recomienda un mínimo de 6 semanas. En investigaciones recientes se concluye que un tratamiento antiviral prolongado con valganciclovir durante 6 meses resulta en una mejoría auditiva

y mejores resultados del desarrollo neurológico a los 2 años de edad (nivel 1 de evidencia).¹⁸

El efecto adverso más frecuente de ganciclovir es la neutropenia, que aparece hasta en dos tercios de los niños tratados durante 6 semanas, y que puede requerir la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos e incluso la suspensión temporal del tratamiento cuando los recuentos son inferiores a 500 neutrófilos/ml.² En los pacientes tratados debe realizarse un hemograma de control semanal. También se debe tener especial precaución y realizar ajuste de dosis cuando se trata a pacientes con alteración de la función renal.

Debido a la potencial toxicidad de ganciclovir y valganciclovir, se han evaluado otros antivirales en el tratamiento de la infección congénita, aunque la experiencia es muy escasa. Foscarnet es otro medicamento utilizado en el tratamiento de las infecciones por CMV. Sin embargo; puede causar alteración de la función renal y de los electrolitos y se ha constatado que entre un 10-23% de los pacientes sufren su efecto nefrotóxico, por lo que su uso es muy limitado también en pacientes con trasplante renal. A pesar de su importante nefrotoxicidad, foscarnet se utilizó durante 4 meses en un lactante con infección sintomática y fibrosis hepática, que presentó un desarrollo psicomotor normal tras 10 años de seguimiento.²

Datos recientes sobre el uso de un antiviral de nueva generación, maribavir, han demostrado que este nuevo fármaco tiene menos toxicidad renal y hemática, además de ser activo contra cepas resistentes de CMV.¹⁶ También se ha utilizado IG-CMV asociada a ganciclovir en 2 neonatos con infección sintomática y trombocitopenia, con buena tolerancia y normalización precoz de los parámetros analíticos.¹⁷

La falta de experiencia hace que estos tratamientos no puedan recomendarse en la actualidad y deban reservarse para circunstancias excepcionales como casos de toxicidad grave, resistencia al tratamiento con ganciclovir o seria afectación organoespecífica en pacientes inmunocomprometidos.

En cuanto a la administración de tratamiento antiviral a niños diagnosticados de infección congénita fuera del período neonatal, es más controvertido por la falta de ensayos clínicos controlados y debe ser individualizado. Existe un estudio realizado por Nuñez-Ramos et al.¹⁹ en el que se administra valganciclovir oral a dosis de 32 mg/kg/día a 4 pacientes. Ninguno de ellos presentó toxicidad grave durante el tratamiento, ni precisó la interrupción del mismo o la disminución de la dosis. En total, de los 4 niños con hipoacusia, 7 oídos mantuvieron o mejoraron su umbral auditivo a

los 6 meses de tratamiento y solo un oído empeoró. Dos pacientes precisaron finalmente la colocación de implantes cocleares.

Los autores de algunos artículos opinan que estos pacientes también pueden beneficiarse de un tratamiento antiviral, que mejora rápidamente la trombocitopenia y la hepatitis por CMV y previene la progresión de la hipoacusia que puede desarrollarse hasta los 6 años de vida. El grupo de estudio recomienda tratamiento con valganciclovir oral en lactantes menores de 6 meses con infección congénita sintomática diagnosticados retrospectivamente. La duración mínima del tratamiento debe ser de 6 semanas, aunque en pacientes con afectación neurológica o hipoacusia progresiva demostrada debe prolongarse hasta 6 meses.¹⁷

No obstante; como ya se ha dicho, la evidencia de la eficacia del tratamiento antiviral en RN sintomáticos sin afectación del SNC, RN asintomáticos y el inicio del tratamiento en niños con afectación del SNC que sean mayores de 30 días todavía es baja (nivel 4 evidencia).¹⁸

La evidencia de la eficacia del tratamiento antiviral en niños con infección por CMV adquirida de forma postnatal es muy escasa y se basa en casos clínicos.¹¹ Algunos autores han encontrado mejoría clínica con ganciclovir en la infección adquirida grave, en forma de síndrome séptico o afectación multisistémica, y en las infecciones postnatales que cursan con hepatitis y colestasis, neumonitis, enteritis y meningitis. En todos los casos, ganciclovir acortó el curso natural de la enfermedad. En las neumonitis tratadas se ha descrito una rápida disminución de los infiltrados pulmonares y de las necesidades de oxígeno.¹¹ En la hepatitis, el tratamiento produce un descenso acusado de la bilirrubina y de las transaminasas, aunque se han descrito recaídas y el tratamiento antiviral no parece prevenir la progresión a hepatopatía crónica. En la enterocolitis hemorrágica y en la diarrea grave rebelde del lactante, ganciclovir intravenoso reduce la sintomatología y el tiempo hasta la recuperación, aunque el tratamiento oral podría tener mejores resultados. En contraposición a estas publicaciones, existen otras en las que estos problemas clínicos se resolvieron espontáneamente sin tratamiento antiviral, o en los que este no tuvo un claro efecto beneficioso. El estudio de Gwee et al.¹⁸ concluye que el tratamiento antiviral no tiene claros beneficios en los casos de hepatitis, trombocitopenia o coriorretinitis relacionados con el CMV.

En definitiva, la infección adquirida por CMV en RN suele resolverse espontáneamente sin necesidad de tratamiento antiviral en la mayoría de casos. El tratamiento antiviral debe reservarse para los casos más graves de síndrome séptico, así

como para los pacientes que presente neumonitis con necesidad de oxigenoterapia o asistencia ventilatoria, hepatitis colestásica o con aumento moderado (>3 veces los valores normales) o progresivo de transaminasas, enterocolitis hemorrágica, diarrea grave rebelde o meningoencefalitis.¹¹

En conclusión, las elevadas tasas de morbimortalidad debidas a la infección por CMV, especialmente congénita, el hecho de que una proporción no despreciable de lactantes infectados asintomáticos con el tiempo contraiga hipoacusia y que aún no tengamos el tratamiento perfecto para tratar esta infección ponen de manifiesto el camino que aún queda recorrer. El desarrollo de nuevos antivirales con menos toxicidad y mejor biodisponibilidad como maribavir y la implementación de vacunas contra CMV siguen teniendo alta prioridad para la investigación y el desarrollo en el campo pediátrico. Se siguen trabajando en esquemas terapéuticos diferentes, en dosis y en tiempo. Se cree que mejorarán los resultados si se logra controlar la replicación viral en el primer año de vida.

EVOLUCIÓN

Todos los RN diagnosticados de infección congénita por CMV deben recibir seguimiento en el tiempo por parte de un grupo pediátrico multidisciplinario de expertos en enfermedades infecciosas, ORL, neurología, oftalmología y rehabilitación pediátrica. Uno de los aspectos más importantes es predecir qué niños van a tener más posibilidad de padecer secuelas.

Las secuelas a largo plazo pueden ocurrir tanto en los casos que son asintomáticos como sintomáticos en el nacimiento, siendo más frecuentes y severas en éstos últimos. La hipoacusia neurosensorial, discapacidad intelectual, microcefalia, discapacidad visual y la parálisis cerebral son las secuelas neurológicas severas más frecuentes de la infección congénita por CMV.²⁰

La hipoacusia neurosensorial es la secuela más común de la infección congénita por CMV, afectando a un 10-15% de todos los niños infectados. Ocurre en un 30-40% de los casos sintomáticos al nacimiento y en un 5-10% de los asintomáticos.²¹ Puede ser uni o bilateral, de intensidad media o alta y fluctuar o ir aumentando gradualmente. No obstante, se ha observado un predominio de hipoacusia bilateral en la mayoría de niños sintomáticos, mientras que la afectación unilateral predomina entre los casos

asintomáticos.²² Además, la hipoacusia de las infecciones sintomáticas se caracteriza por ser de mayor gravedad e instauración más precoz.

Aproximadamente, la mitad de las hipoacusias debidas a infección congénita tienen una instauración tardía y son de naturaleza progresiva por lo que no son detectadas en los programas de screening neonatal.²¹

Se estima que entre un 40-58% de los RN sintomáticos al nacimiento desarrollarán hipoacusia neurosensorial, pérdida visual, retraso mental con un IQs<70, crisis convulsivas, déficit visual y microcefalia.

Algunos hallazgos tempranos pueden predecir resultados adversos neurológicos en niños con infección congénita sintomática por CMV como microcefalia, coriorretinitis, y la presencia de otras alteraciones neurológicas al nacimiento e infancia temprana, así como anomalías vistas en estudios de neuroimagen durante el primer mes de vida.² Hay autores que señalan a esta última como la mejor herramienta predictiva de una evolución neurológica adversa.

La microcefalia al nacimiento en niños con infección congénita sintomática es especialmente un indicador de graves consecuencias cognitivas de la infección sobre la neurogénesis temprana. En un estudio de 190 niños con infección congénita sintomática, la presencia de petequias y retraso de crecimiento intrauterino fueron los únicos factores que fueron independientemente predictivos de la pérdida auditiva.⁹

La detección del virus mediante PCR en LCR también se ha relacionado con un pobre desarrollo psicomotor a largo plazo. Asimismo, la elevación de mediadores inflamatorios, como la beta-2-microglobulina, es más marcada en niños con infección congénita y afectación grave del SNC.²

Otro de los factores asociados con una mala evolución de la infección congénita por CMV es el tipo de infección materna. Se piensa que las infecciones sintomáticas y con clínica severa son mucho más frecuentes en los niños de madres con infección primaria durante el embarazo. Sin embargo, estudios recientes han demostrado que la infección sintomática ocurre con frecuencia similar en niños nacidos de madres con infección primaria y aquellos de mujeres que eran seroinmunes al CMV antes del embarazo.⁹ Algunos estudios también han señalado que las seroconversiones que ocurren al final del primer trimestre o inicio del segundo se relacionan más frecuentemente con infección congénita severa y afectación del sistema nervioso central.⁹

Aproximadamente un 13,5% de los neonatos asintomáticos también presentará alteraciones en el neurodesarrollo, siendo la pérdida auditiva la principal manifestación. Su incidencia es mucho mayor comparada con el 0,1-0,4% de la población general y se trata de una pérdida auditiva progresiva y de instauración tardía que requiere una evaluación audiológica regular.⁹ Otras complicaciones neurológicas que también pueden ocurrir en niños con infección asintomática, pero con una frecuencia mucho menor, son microcefalia y defectos motores (5%) y coriorretinitis (2%).⁹ Sin embargo; se desconoce si estos niños tienen mayor riesgo de desarrollar dificultades para el aprendizaje o problemas de conducta.

Aunque todavía no han sido suficientemente establecidos los predictores para el desarrollo de secuelas en niños asintomáticos, la hipoacusia progresiva se ha relacionado con una replicación viral activa en el oído interno. De hecho, la presencia de antigenemia y viremia al nacimiento es más frecuente en niños sintomáticos, y la viremia se ha relacionado con el desarrollo de sordera a los 6 meses de vida en niños sintomáticos con afectación del SNC.² Así pues, algunos estudios concluyen que los pacientes con cargas virales más altas en sangre y orina tienen mayor riesgo de desarrollar hipoacusia neurosensorial y proponen la medida de la carga viral como factor predictivo que oriente a un mayor riesgo de desarrollar secuelas neurológicas, independientemente de si el paciente es sintomático o no. No obstante, estos resultados no son unánimes ya que otro estudio reciente que determinó la carga viral sanguínea en 135 niños con infección congénita no demostró diferencias entre los niños con y sin hipoacusia neurosensorial.⁹

El hecho de que la infección por CMV sea considerada la primera causa no genética de hipoacusia neurosensorial es debida a que un 21% de las hipoacusias al nacimiento y un 25% de las presentes a los 4 años de edad se atribuyen al CMV.

Es importante ser consciente de que el cribado neonatal de audición no supone una garantía absoluta, puesto que la naturaleza cambiante de la hipoacusia hace obligatorio un seguimiento audiológico longitudinal en estos niños. La instauración tardía de la hipoacusia normalmente tiene lugar antes de los 6 años de edad, principalmente en el primer año después del nacimiento, pero ocasionalmente se constatan casos de hipoacusia a edades mayores.²²

Por tanto, los niños con infección congénita por CMV deberían ser sometidos a tests auditivos cada seis meses hasta el final del periodo de su desarrollo del lenguaje para monitorizar los posibles cambios de pérdida auditiva.²¹ Ya que la instauración tardía de

la hipoacusia no es algo infrecuente, un seguimiento audiológico a largo plazo durante ≥ 6 años es altamente recomendado. Algunos autores proponen un programa de cribado sistemático capaz de identificar a los candidatos más adecuados para terapia, y el resto podrían ser incluidos en un programa de seguimiento longitudinal para detectar hipoacusias de instauración tardía.²² La detección temprana de la hipoacusia lleva a una intervención temprana y a mejores resultados en los pacientes.

Otra de las complicaciones neurológicas más graves que se asocian a la infección congénita por CMV es la parálisis cerebral. El principal subtipo de parálisis que se ha descrito en algunos estudios es la forma espástica bilateral.²⁰ La discapacidad es más grave en términos de función motora fina y grosera que en las parálisis bilaterales espásticas que se dan en la población general, así como las tasas de discapacidad intelectual, epilepsia y dificultad de lenguaje asociadas son también más frecuentes y graves. El desarrollo cerebral se afecta de forma severa y se refleja en una tasa mayor de microcefalia. Además, se ha constatado que la parálisis cerebral causada por una infección congénita por CMV afecta más frecuentemente al sexo femenino.

PREVENCIÓN

La principal fuente de infección adquirida por CMV en el RN es la leche materna. En los estudios más recientes, la tasa de transmisión en RN prematuros expuestos a leche materna CMV-positiva oscila entre el 5-50%. Entre los factores de riesgo para la transmisión parecen encontrarse la aparición precoz del virus en la leche, la presencia de DNA-lactia elevada y la excreción viral prolongada en la leche materna.¹¹

En un metaanálisis de 695 recién nacidos prematuros, de 299 niños alimentados con leche materna cruda (no manipulada) se consideraron infectados el 19% (IC del 95%, 11-32%), desarrolló síntomas relacionados con el CMV y parecidos a la infección prenatal el 10% (IC del 95%, 5%-17%) y en el 4% (IC del 95%, 2%-7%), un cuadro séptico agudo.¹² En el mismo análisis, en los 212 prematuros alimentados con leche congelada la infección se dio en el 13% (IC del 95%, 7%-24%), el 7% (IC del 95%, 3%-14%) fue sintomático y el 5% (IC del 95%, 2%-12%) presentó un cuadro séptico. Entre los 184 alimentados con leche no tratada o congelada, o pasteurizada pero no de una manera uniforme, se infectó el 13% (IC del 95%, 7-20%), el 3% (IC del 95%, 1%-8%) sintomático y el 3% (IC del 95%, 1%-7%) cuadro séptico.

En 2 trabajos en los que se administró exclusivamente leche previamente congelada a -20°C durante más de 24h y a -18°C durante más de 72h, la tasa de transmisión en pacientes expuestos a CMV fue 9% y 47%, respectivamente, con un 50% y 37% de infecciones sintomáticas en cada uno de los estudios.¹¹ En otro trabajo el que todos los pacientes recibieron leche de banco pasteurizada o leche materna congelada a -20°C durante 72h, uno de los 18 pacientes presentó infección por CMV, la cual fue asintomática. Existe controversia en cuanto a la indicación del tratamiento de la leche materna para inactivar el CMV, así como el método y el periodo de aplicación.¹¹

El riesgo de infección postnatal puede minimizarse congelando la leche a -20°C o pasteurizándola.¹² La congelación reduce los títulos de CMV y la infectividad en un 90-100% y la pasteurización elimina el CMV, con el inconveniente de que altera las propiedades inmunológicas de la leche materna. Esta práctica no debe realizarse en RN a término porque la posibilidad de infección sintomática es muy baja.

La posibilidad de infección posnatal por CMV en los RN prematuros no es una justificación para dejar de recomendar la lactancia materna en estos pacientes, dadas las ventajas nutricionales e inmunológicas.¹¹

Otras estrategias preventivas, como el desarrollo de vacunas para CMV o la inmunización pasiva con globulina hiperinmune, están siendo actualmente sometidas a ensayo pero no están en uso clínico todavía. Los resultados preliminares son prometedores, aunque actualmente no hay datos suficientes que apoyen el uso de intervenciones prenatales.

La capacidad de latencia y las cualidades oncogénicas del virus dificultan el diseño de una inmunoprofilaxis activa eficaz. Cada vez se conoce más sobre la gran diversidad molecular y la amplia gama de genes de evasión inmune que contiene el virus. Se ha demostrado que la infección dentro de un huésped puede ocurrir con múltiples cepas del virus concomitantemente, tanto en el momento inicial de la infección como secuencialmente. Por tanto, la amplia neutralización de la respuesta celular y humoral se ha convertido en el principal objetivo para el diseño de una vacuna eficaz.²³ Actualmente, se está trabajando en diferentes líneas para su desarrollo: vacunas vivas atenuadas, vacunas péptido y virus vivos modificados genéticamente.²¹

Hasta el momento, la vacuna ideal habría sido aquella que pudiera administrarse a una mujer seronegativa para CMV, con el propósito de evitar primoinfección durante el embarazo. Esta prioridad ha cambiado tras conocerse algunos datos que indican que las infecciones no primarias del embarazo provocan la mayoría de infecciones congénitas, y

que las tasas de infección sintomática al nacimiento y de hipoacusia son similares en niños infectados tanto a partir de primoinfección como reactivaciones maternas.³ Se ha sugerido la posibilidad de administrar a la gestante inmunoglobulina humana intravenosa en caso de primoinfección, como posible efecto neuroprotector del feto, aunque son necesarios más estudios para evaluar estos resultados.

La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) inespecífica se emplea en algunas unidades para reducir el riesgo de infecciones en RN prematuros o de bajo peso.¹¹ En un estudio prospectivo sobre transmisión posnatal de CMV se observó una menor frecuencia de infecciones en pacientes <28 semanas que habían recibido IGIV frente a los que no la habían recibido (1/19 vs. 3/5, $p < 0,02$). Los autores de otro trabajo atribuyeron el bajo porcentaje de casos sintomáticos observados a la administración de IGIV con elevados títulos de anticuerpos anti-CMV. Sin embargo un estudio controlado con placebo sobre el uso de IGIV para prevenir la infección por CMV únicamente mostró una menor frecuencia no estadísticamente significativa de síndrome séptico (3,2 vs. 12,5%).

De momento, y hasta que se consiga una estrategia de inmunidad efectiva, la promoción de medidas conductuales en el personal sanitario y embarazadas son el único y fundamental método en la prevención de infección congénita y horizontal por CMV. Medidas como el lavado de manos frecuente después de la exposición a fluidos corporales de niños y que las futuras madres eviten el contacto íntimo con ellos continúan siendo las estrategias preventivas más importantes.²² Los niños, cuando se infectan verticalmente o en los primeros años de vida, pueden eliminar virus en orina y saliva durante muchos años tanto de forma continua como intermitente. Por tanto, el CMV se disemina fácilmente en entornos en los que niños en edad preescolar se concentran por medio de fómites con superficies absorbentes húmedas más capaces de albergar virus viables. Además del contacto con niños, la transmisión sexual de un compañero seropositivo es otra ruta establecida por la cual muchas mujeres se infectan. En consecuencia, dar consejos y hacer que futuras madres tomen consciencia sobre conductas de riesgo puede evitar muchas infecciones maternas y futuras transmisiones.

La alta incidencia y la gran morbilidad asociada a la infección congénita por CMV ponen de manifiesto la importancia de medidas preventivas e investigaciones clínicas en intervenciones pre y postnatales. En España, salvo en unidades muy especializadas, existe un gran desconocimiento sobre la infección congénita por CMV. Esta es una enfermedad evitable, diagnosticable y abordable una vez conocida su existencia desde las consultas, aunque solo sea a través del consejo y promoción de hábitos saludables.

CASO CLÍNICO

Se trata de un recién nacido varón, primer hijo de padres no consanguíneos, que ingresó en la Unidad de Neonatología del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” por prematuridad de 30 semanas.

Historia gestacional

Paciente secundigesta, que había tenido un aborto espontáneo previo en la octava semana de gestación hacía tres años. Como antecedentes médicos destacaban una agenesia renal derecha, útero bicorne, agenesia de anejos derechos y un síndrome de Asherman (tratado por histeroscopia en 2013). Sin otros antecedentes médicos de interés en la familia.

El embarazo fue controlado, la mujer era inmune frente a la rubeola y el resto de serologías del primer trimestre fueron negativas. Algunas incidencias destacables durante la gestación fueron una hemorragia en la semana 14, diabetes gestacional en tratamiento con dieta desde la semana 20 y una candidiasis vaginal que apareció en la semana 26. Su ginecólogo realizó una ecografía de seguimiento gestacional en la semana 28 y 3 días en la que se evidenció agenesia de riñón izquierdo y crecimiento intrauterino restringido (p4). El doppler cerebro-placentario fue normal (Arteria Cerebral Media (ACM) <p5 y Arterias Uterinas patológicas).

Ante estos hallazgos, la mujer ingresó en la semana 29 para estudio por retraso del crecimiento intrauterino. En este momento se realizaron serologías para toxoplasma, lúes, virus de Epstein-Barr, CMV, parvovirus B19 y listeria, siendo todas negativas. El estudio ecográfico situaba al feto en el percentil 8. La paciente fue dada de alta con cita para realizar amniocentesis en la 30 semana de gestación.

El parto se produjo en la semana 30, realizándose cesárea urgente tras acudir a urgencias por sensación dinámica uterina, previa administración de celestone, tractocile y sulfato de magnesio. El niño nació con ausencia de esfuerzo respiratorio y frecuencia cardíaca <100 l/min, por lo que precisó intubación e ingresó en la Unidad Neonatal. El test de Apgar fue de 5/9.

Historia neonatal

El peso al nacimiento fue de 1400 g (p50-75), con una longitud de 39,5 cm (p50-75) y un perímetro cefálico de 27,5 cm (p50-75). La temperatura axilar fue de 35,9°C, la presión arterial fue de 54/34mmHg, la frecuencia respiratoria 65 r/min y la frecuencia cardíaca 148 l/min.

En la exploración física presentaba aspecto pretérmino, escaso panículo adiposo, acrocianosis y cefalohematoma de gran tamaño. Además se observaban múltiples equimosis en hemifacies derecha, tórax izquierdo, cuello y ambas rodillas junto con petequias generalizadas y una herida de 2 cm de longitud en escápula derecha con sangrado activo. Existía hipotonía generalizada. El resto de exploración era compatible con la normalidad.

Ante el estado crítico con dificultad para mantener la tensión arterial, signos de mala perfusión y sospecha de alteración de la coagulación se solicitó control analítico y pruebas complementarias. En la analítica se observó 13,7 g/dL de hemoglobina; 42,5% de hematocrito; un recuento de leucocitos de 10.200 mil/mm³ (20,8% N, 66% L, 10,6% M); plaquetas de 123.000 mil/mm³; IgM < 4,17 mg/dL y PCR de 0,02 mg/dL. En el estudio de coagulación se observó un tiempo de protrombina: 24,5 segundos, INR-TP: 2,25 y tiempo de tromboplastina parcial activado: 62,9 segundos. En la bioquímica destacaba hiponatremia e hipocalcemia (Calcio iónico 0,95 mmol/L).

Respecto a las pruebas complementarias, la radiografía de tórax mostraba signos de inmadurez pulmonar compatibles con enfermedad de la membrana hialina y el electrocardiograma mostró un trazado normal. La ecografía transfontanelar fue normal y la ecografía abdominal mostró un único riñón derecho, con pelvis prominente (4mm), sin repercusión en infundíbulos, ni cálices. Los hemocultivos fueron negativos y en el fondo de ojo (realizado en el día 21) no se hallaron signos de retinopatía de la prematuridad, pero sí se observó una catarata granular bilateral central y subcapsular en ambos ojos. Se solicitó cariotipo que fue normal: 46 XY. En el electroencefalograma no se registraron anomalías valorables de acuerdo con los estándares y para el momento de la exploración.

Se realizó serología para toxoplasma, lúes, rubeola, VHB, VHC, VIH, CMV y VHS que resultó negativa. La PCR para VEB, CMV, VHS-1, VHS-2, VH6, VH7, VH8, VVZ y enterovirus en líquido cefalorraquídeo fue también negativa. Tampoco crecieron microorganismos en su cultivo. Ante estos resultados, se solicitó también PCR para CMV en orina: 3,03 X 10² IU/mL, resultando positiva. La PCR para CMV en orina de la madre fue < 1,37 X 10² IU/mL.

El niño precisó ventilación mecánica invasiva durante los 6 primeros días, recibiendo una dosis de surfactante endotraqueal en la primera hora de vida. Posteriormente precisó oxígeno en fuente externa de forma continua en un principio,

durante 25 días y posteriormente de forma intermitente, hasta los 51 días de vida. La hipotensión se remontó con dobutamina.

Se le administraron metilxantinas como tratamiento y profilaxis de la apnea del pretérmino. Para el control de las alteraciones hematológicas se precisó concentrado de hematíes, concentrado de plaquetas, plasma y vitamina K en las primeras 24 horas de vida. También antibioterapia endovenosa hasta comprobar la normalidad de los reactantes de fase aguda y que los cultivos microbiológicos fueran negativos. A los dos días de vida presentó ictericia rubínica de piel y mucosas que regresó con fototerapia continua durante 6 días.

El niño requirió nutrición parenteral total durante los primeros 5 días de vida, posteriormente se inició nutrición enteral por sonda nasogástrica con leche materna y de banco que fue tolerada progresivamente.

Ante la positividad de la PCR de CMV en orina, se inició tratamiento con ganciclovir 12 mg/kg/día en dos dosis (intravenoso), que se sustituyó por valganciclovir 32mg/kg/día en dos dosis (vía oral) al alta. Tras 67 días de ingreso, el paciente fue dado de alta con buen estado general, adecuada tolerancia alimentaria y curva de peso ascendente. El peso al alta fue 3120 g, su longitud 49,5cm y el perímetro cefálico 34,5 cm. En este momento, el niño precisaba monitor de apneas domiciliarias y fue citado en consultas externas de seguimiento neonatal, infecciosos, otorrinolaringología, nefrourología, oftalmología y rehabilitación para su control evolutivo.

En la consulta de infecciosos, la exploración física evidenciaba una falta de contacto con entorno y ausencia de sonrisa social, así como un nistagmo horizontal. Los potenciales auditivos evocados eran normales y en la ecografía transfontanelar destacaba una leve dilatación ventricular derecha de 7mm e izquierda de 8mm, que no era previamente conocida. El control en el hemograma, función hepática y renal fueron normales. En este momento, la PCR de CMV en orina era negativa y la PCR de CMV en plasma era $<1,37 \times 10^2$ UI/ml. La serología IgM-IgG anti CMV era negativa.

Respecto al seguimiento de la madre, su PCR para CMV en plasma y orina era negativa y en la serología se había positivamente la IgG-anti CMV: 827 UI/ml.

DISCUSIÓN

El caso que se presenta corresponde a una forma clínica de infección congénita por CMV, en la que un diagnóstico precoz, tratamiento y un continuo seguimiento posterior son fundamentales para la buena evolución y mejoría del pronóstico.

Estamos ante un RN pretérmino de bajo peso (1400g) con diagnóstico de CIR en la semana 28 de gestación y que al nacimiento presenta aspecto séptico, dificultad para mantener la tensión arterial, mala perfusión periférica, hipotonía y sospecha de alteración de la coagulación (equimosis y petequias). Las pruebas complementarias muestran anemia, trombopenia discreta, tendencia a la leucopenia y alteraciones en la coagulación (vía intrínseca y extrínseca).

La infección por CMV es la más frecuente de las infecciones virales congénitas. Aunque la mayoría de infecciones (90%) son asintomáticas al nacimiento, esta enfermedad puede tener un amplio espectro de manifestaciones clínicas. Un 50% de los recién nacidos que presentan síntomas al nacimiento tienen una forma clínica generalizada conocida como síndrome de inclusiones citomegálicas, que incluye principalmente afectación del sistema reticuloendotelial y SNC y frecuente prematuridad. Ésta es la presentación clínica más grave del CMV congénito y tiene una mortalidad del 10-15%. Algunas alteraciones presentes en este paciente como exantema petequeal, trombopenia, distrés respiratorio y retraso del crecimiento intrauterino son típicas del síndrome de inclusiones citomegálicas.

Las anomalías neurorradiológicas deben investigarse en todos los casos mediante ecografía transfontanelar y buscar alteraciones como ventriculomegalia, calcificaciones intracraneales, trastornos de migración neuronal e intensidad anormal o lesiones quísticas de la sustancia blanca. En este caso no se evidenciaron asimetrías ni alteraciones ecoestructurales del parénquima cerebral, la línea media estaba centrada, no había dilataciones del sistema ventricular y persistía el cavum del septum pelucidum (variante anatómica normal). Si estas alteraciones hubieran estado presentes, habrían sugerido infección fetal precoz y un peor pronóstico. En estos niños con infección sintomática se recomienda completar el estudio con resonancia magnética cerebral, que tiene más sensibilidad que la ecografía para el diagnóstico de displasias corticales y lesiones de la sustancia blanca.

En el estudio ecográfico abdominal son marcadores sugestivos de CMV congénito un intestino hiperrefringente, calcificaciones peritoneales, hepatoesplenomegalia o ascitis.

El único hallazgo a destacar del estudio abdominal fue una agenesia renal izquierda, que en la mayoría de los casos es asintomática y no compromete la vida del paciente. Respecto a su etiología, diversos factores regulan y pueden afectar el normal desarrollo renal; muchos tienen una transmisión genética. En este caso cobra fuerza la hipótesis de que sea de tipo hereditaria, ya que también está presente en la madre. Hay que señalar que la agenesia renal se ha asociado frecuentemente con malformaciones urológicas y de otros órganos o sistemas y que un 15% son debidas a síndromes cromosómicos.

En cuanto a manifestaciones oculares, la principal manifestación en estos casos es la coriorretinitis, que debe investigarse en el curso de la enfermedad, y posteriormente hacerse un seguimiento. En el caso de este RN, aparece una catarata granular bilateral central y subcapsular. Las cataratas congénitas pueden ser de origen hereditario, estar causadas por una enfermedad metabólica, medicamentos tomados por la madre, malnutrición materna, radiación o por una infección congénita (TORCH). Es cierto que el CMV parece desempeñar un papel limitado dentro de las causas de catarata congénita en comparación con el resto de agentes TORCH, pero puede ser el responsable de ésta.

Los hallazgos de malformación (agenesia renal) y catarata granular bilateral ayudaron a la aproximación diagnóstica tomando la decisión de estudiar el cariotipo, dado que estas alteraciones pueden asociarse a anomalías cromosómicas, y las infecciones congénitas.

La transmisión maternofetal del CMV se produce por el paso transplacentario de células infectadas en el curso de una viremia materna. Esta infección congénita puede ser el resultado de una primoinfección materna (adquisición del virus por primera vez durante el embarazo), o de una recurrencia (seropositividad materna [presencia de anticuerpos IgG] previa a la gestación). Como ya se ha dicho, en el caso de primoinfección la tasa de transmisión es mucho mayor que en el de reactivación (35-40% frente a un 0,2-1.5%).

La infección fetal puede ocurrir en cualquier etapa del embarazo, si bien la gravedad es mayor en el primer y segundo trimestre y la posibilidad de infección es mayor en el tercer trimestre.² La primoinfección en la embarazada suele ser asintomática, aunque hasta en un 30% de los casos puede aparecer fiebre prolongada, un cuadro pseudogripal o un síndrome mononucleósico con alteración de las pruebas de función hepática, linfocitosis y trombocitopenia.²³ Esta clínica suele aparecer en mujeres inmunocomprometidas. No tenemos constancia de nada de lo anterior ocurrido durante esta gestación.

La serología materna aporta una aproximación diagnóstica, no un diagnóstico definitivo. En la gestante son diagnósticas la detección de seroconversión, el incremento significativo de las IgG, la positividad de las IgM (en el 75% de las primoinfecciones y en el 10% de las recurrencias), la presencia de IgG de baja avidéz y/o la detección del virus en orina. La demostración de seroconversión es el método más fiable para el diagnóstico de infección primaria durante el embarazo.²³ Sin embargo; al no realizarse cribado serológico sistemático, lo habitual es disponer de un único control realizado tras la aparición de alteraciones clínicas o ecográficas indicativas como ocurre en nuestro caso.

Llama la atención que la serología para CMV (incluida en la serología TORCH) en la semana 29, que se solicitó ante los hallazgos ecográficos previos, resultara negativa. Al disponer de este único control tampoco se pudo demostrar seroconversión durante el embarazo. Posteriormente, en los controles realizados en la consulta de infecciosas la IgG-anti CMV materna pasó a ser 927 UI/ml con IgM-anti CMV negativa, apuntando así a que se tratara de una citomegalovirus adquirida durante la gestación por la aparición de novo de IgG-anti CMV.

Es en el curso de primoinfecciones maternas cuando se observan con mayor frecuencia las formas graves, como la enfermedad de inclusiones citomegálicas, aunque se han descrito en la bibliografía formas severas en casos de niños nacidos de mujeres inmunizadas antes de la concepción.²⁴ Una inmunidad antigua no es en modo alguno garantía suficiente de protección, y signos ecográficos evocadores de una infección viral fetal pueden ser los de una infección por CMV. Además, siempre que se encuentren hallazgos ecográficos indicativos conviene realizar el diagnóstico fetal, que es lo que se hubiera podido determinar mediante la amniocentesis que se pretendía realizar en la semana 30. El método idóneo hubiera sido la PCR en líquido amniótico por su excelente sensibilidad (90-98%) y especificidad (92-98%), aunque también pudiera haberse hecho cultivo.²

En cualquier caso, la patología gestacional que presentaba la madre (una amenaza de parto prematuro, diabetes gestacional, anomalías congénitas uterinas y la citomegalovirus adquirida que se determinó posteriormente) son factores desfavorables preconceptionales y gestacionales que predisponían a que el RN fuera de alto riesgo y presentara alguna anomalía.

Tanto la infección por CMV como la prematuridad son causas significativas de morbilidad y mortalidad neonatal, pero las interacciones entre ambas todavía no son

completamente conocidas. Curiosamente, la incidencia de CMV congénito es menor en los niños pretérmino, pero las consecuencias son mayores, siendo las tasas de discapacidad asociada mucho mayores (hipoacusia y desarrollo psicomotor). Además, este niño presentaba signos de dificultad respiratoria y taquipnea sugerentes de una enfermedad de membranas hialinas, patología propia de la prematuridad. Esta situación clínica de insuficiencia respiratoria aguda por déficit de surfactante es propia de RN prematuros y con una maduración insuficiente (hijo de madre diabética). Con el objetivo de manejar este fallo respiratorio, fue necesaria la ventilación mecánica y administrar surfactante endotraqueal. También presentaba otras alteraciones que se podrían atribuir a su prematuridad como la anemia e ictericia rubínica de piel y mucosas. Alteraciones en la bioquímica como la hiponatremia e hipocalcemia halladas son típicas de RN hijos de madre diabética.

Llegados a este punto, era necesario confirmar la sospecha de infección por CMV por medio de la detección del virus. Aunque algunas indicaciones para la recogida de orina en el RN no estuvieran presentes, tales como la primoinfección demostrada durante el embarazo, una serología compatible o la demostración de infección fetal; las alteraciones ecográficas halladas durante el embarazo y los signos clínicos al nacimiento eran razones más que suficientes para sospechar esta patología. (

Tabla 1)

En el caso de nuestro paciente, la IgM-CVM resultó negativa y aunque su positividad indicaría infección congénita, solo se encuentra en el 70% de los infectados por lo que este resultado no invalida el diagnóstico¹³. Esta escasa expresividad serológica se puede explicar por la menor respuesta inmunológica que puede haber en un RN prematuro. La determinación de IgG-CMV, que puede indicar una infección reciente o remota, no es útil para el diagnóstico por el paso transplacentario de IgG, por lo que no se solicitó. Así pues, los métodos de detección de anticuerpos son menos sensibles y específicos que la detección del virus por cultivo o PCR.

La detección del ADN del CMV en orina por medio de PCR es lo que da el diagnóstico de confirmación de la infección en el RN. En nuestro caso se solicitó PCR de CMV en orina del RN y de la madre, siendo ambos positivos. La mayoría de protocolos diagnósticos recomiendan esta determinación antes de las 2 primeras

semanas de vida si tenemos la sospecha de infección congénita. Dado que en este caso la primera detección del virus fue a partir de las tres semanas de vida, cabe la posibilidad de que nos planteemos si la infección de este RN pudo ser posnatal. La confirmación definitiva de que se trata de una infección congénita se podía haber obtenido por medio de una segunda PCR positiva en la muestra de sangre seca obtenida para el cribado de enfermedades endocrinometabólicas (

Figura 1). No obstante, no hay que olvidar que ésta también puede ser negativa ante casos de baja carga viral.

La infección posnatal puede ocurrir a través del contacto con las secreciones cervicales maternas durante el nacimiento, la ingesta de leche materna (la mayoría de los casos) o la transfusión de fluidos biológicos. La mayoría de infecciones perinatales son asintomáticas, pero en el caso de los RN prematuros y de bajo peso como nuestro paciente la infección posnatal puede manifestarse como neumonitis, hepatitis, enteritis,

apariencia séptica, o apnea.¹¹ Así como alteraciones analíticas de linfocitosis, neutropenia, trombopenia, anemia o colestasis. Este tipo de infecciones no parece tener un efecto en el desarrollo neurológico posterior.

Los indicadores en este caso de una posible infección postnatal serían la posibilidad de adquisición por las transfusiones de hemoderivados y lactancia materna, su aspecto séptico o la presencia de anemia. Este niño fue alimentado por nutrición parenteral los 5 primeros días de vida, pero posteriormente se procedió a la introducción con leche materna y de banco. La posibilidad de infección postnatal por CMV en los RN prematuros no es una justificación para dejar de recomendar la lactancia en estos pacientes por sus ventajas nutricionales e inmunológicas.¹¹

Es cierto que en las mujeres seropositivas la excreción de CMV en leche materna comporta un riesgo de sepsis en los RN prematuros menores de 32 semanas y especialmente cuando pesan menos de 1500g. Hay autores que aconsejan solicitar IgG CMV antes del parto o en el puerperio inmediato a todas las madres de prematuros extremos (<32 semanas) con peso menor a 1500g para poder proceder a la congelación de la leche antes de su administración.¹ No obstante; la posibilidad de infección postnatal por leche es muy baja en la primera semana de lactancia, por lo que aunque no se congele la leche para reducir el riesgo de transmisión se continuará alimentando al niño con leche materna fresca. La congelación de la leche puede considerarse en los RN prematuros de muy bajo peso, pero no elimina completamente el riesgo de transmisión del CMV ni tampoco reduce la proporción de casos sintomáticos o graves.¹¹

Aunque la infección postnatal debe sospecharse en el RN prematuro alimentado con leche materna o que haya recibido transfusiones, esta hipótesis pierde fuerza debido a que el deterioro clínico no apareció posterior a las 3-4 semanas de vida, sino que ya estaba presente al nacimiento. Tampoco se evidencia cuadro de hepatitis, neumonitis o enteritis típicas de la infección postnatal. Por otro lado, el retraso en el crecimiento intrauterino, la prematuridad, las cataratas y la trombopenia son indicadores de infección congénita.

Otro de los análisis que se llevó a cabo fue la PCR para CMV en líquido cefalorraquídeo que debe hacerse cuando hay sospecha de afectación neurológica y que resultó negativa. Este dato también puede ayudar a establecer un pronóstico en el RN, puesto que su detección en esta muestra se ha relacionado con un pobre desarrollo psicomotor a largo plazo. También se descartó la presencia de otros virus neurotrópicos, previamente a la administración de tratamiento específico.

Las infecciones por CMV, tanto congénitas como adquiridas, son frecuentes en los prematuros extremos. Sin embargo; en los casos de infección adquirida el tratamiento sistemático no está indicado y se reserva para los casos graves.

Ante el diagnóstico de infección congénita se decide iniciar tratamiento con ganciclovir 12mg/kg/día intravenoso. Este tratamiento se utiliza en los RN con infección congénita sintomática y afectación del SNC para prevenir el desarrollo de sordera neurosensorial y mejorar en el futuro su capacidad de lenguaje y aprendizaje. La afectación del SNC viene definida como hipoacusia, microcefalia, calcificaciones intracraneales, coriorretinitis o alteraciones en el líquido cefalorraquídeo.¹⁶ También estaría indicado en neonatos sin afectación del SNC, pero con enfermedad organoespecífica, sobre todo si existe deterioro multisistémico o riesgo vital como en el caso de nuestro paciente. Smets et al.²⁵ proponen como principal objetivo del tratamiento preservar la audición, y establecer los siguientes criterios de selección: a) manifestaciones del SNC; b) crecimiento intrauterino restringido, y c) presencia de Petequias en el neonato. Estos criterios de selección se justifican por ser los hallazgos que mejor se correlacionan con la sordera.

No se ha evidenciado que este tratamiento también tenga efecto sobre el desarrollo psicomotor a medio plazo. Los efectos beneficiosos en la prevención de la sordera en niños tratados con ganciclovir durante 6 semanas se mantienen al año de seguimiento, aunque un 21% desarrolla algún grado de hipocacusia.¹⁵ Hay autores que señalan que un tratamiento antiviral más prolongado podría obtener mayores beneficios, tanto neurológicos como auditivos.

En definitiva, la duración mínima debe ser de 6 semanas y se recomienda que en pacientes con afectación neurológica o gravemente sintomáticos el tratamiento se prolongue hasta los 6 meses por el riesgo de desarrollo de sordera a largo plazo con tratamientos cortos.

El efecto adverso más frecuente del ganciclovir es la neutropenia, que aparece hasta en dos tercios de los niños tratados durante 6 semanas por lo que se requieren controles de hemograma semanales durante el tratamiento.² En el caso de este bebé se objetivó una disminución de los neutrófilos de hasta $600/\text{mm}^3$ en la primera semana. El tratamiento se hubiera contraindicado o suspendido transitoriamente, pudiendo administrarse un factor estimulador de colonias, si se hubiera alcanzado una cifra de neutrófilos menor a $500/\text{mm}^3$.

Al alta, el ganciclovir se sustituye por valganciclovir 32mg/kg/ día en 2 dosis vía oral, permitiendo así un cumplimiento ambulatorio de 6 meses de tratamiento. Los efectos secundarios son los mismos que tras la administración de ganciclovir, siendo los más frecuentes la neutropenia, anemia y diarrea. El valganciclovir en neonatos es bien tolerado y consigue inhibir la replicación viral de forma prolongada, incluso en prematuros de muy bajo peso como éste.¹⁵ El objetivo debe ser la supresión de la carga viral plasmática y la negativización del CMV en orina mientras dure su administración.

Sería interesante la realización de un seguimiento de la carga viral en orina, ya que algunos estudios parecen indicar que su cuantificación podría ser utilizada como marcador de secuelas neurológicas posibles en un futuro. No obstante, no existe todavía un punto de corte a partir del cual se pueda identificar a este tipo de pacientes, pero sí se podría realizar un seguimiento cuantitativo de ellos como parámetro evolutivo y de pronóstico.¹² Este niño en el momento de su diagnóstico tenía una PCR de CMV en orina 3.03×10^2 IU/mL pasando a ser negativa en el control posterior al alta y la PCR de CMV en plasma $<1,37 \times 10^2$ UI/ml. Según algunos estudios, esta desaparición del virus en orina y su baja carga viral en plasma se relacionarían con un mejor pronóstico neurológico. Hay que tener en cuenta que los antivirales inhiben la replicación del CMV, pero no lo eliminan, por lo que el virus vuelve a excretarse nuevamente tras la suspensión del tratamiento. La excreción del virus en orina suele persistir hasta los 4–6 años de vida.²

El CMV es la principal causa de retraso psicomotor y sordera neurosensorial de origen infeccioso.² Solamente entre el 10 y 20% de los RN sintomáticos tendrán un desarrollo normal, el resto presentará secuelas neurosensoriales y retraso psicomotor. Como ya se ha dicho, la sintomatología al nacimiento y una elevada carga viral se asocian con un mayor riesgo de secuelas, pero es muy difícil predecir a largo plazo cuáles serán las consecuencias de la infección. Por ello, es fundamental un seguimiento neurológico continuado capaz de detectar precozmente alteraciones del desarrollo psicomotor, que pueden variar desde una afectación grave a un mero retraso en el lenguaje-aprendizaje, y la puesta en marcha de un programa de estimulación motora-sensorial cuando sea necesario.

Todos los niños infectados, sintomáticos y asintomáticos, deben seguir controles neurológicos, audiológicos y oftalmológicos al menos una vez al año hasta el final de la edad escolar. En el caso de este niño, vemos como en exámenes posteriores de seguimiento ambulatorio se aprecia una falta de contacto con el entorno, no se evidencia

sonrisa social y presenta un nistagmo horizontal. En la ecografía transfontanelar aparece una leve dilatación ventricular derecha de 7 mm e izquierda de 8 mm que no estaba presente en el momento del alta. Aunque este paciente no tenga microcefalia ni se hayan evidenciado alteraciones estructurales cerebrales importantes por el momento, cualquier hallazgo de clínica neurológica hace fundamental iniciar un tratamiento rehabilitador precoz.

Merece especial atención la hipoacusia neurosensorial, ya que es la secuela más común de la infección congénita por CMV y ocurre en un 30-40% de los casos sintomáticos al nacimiento. El cribado auditivo neonatal detectaría menos de la mitad de los casos de sordera, puesto que la sordera puede aparecer postnatalmente y ser progresiva hasta los 5 años.²⁶ Por ello, este niño debe seguir controles periódicos con potenciales auditivos y audiometría por un especialista en otorrinolaringología a lo largo de su infancia. La mayoría de hipoacusias se instauran en el primer año de vida, pero ocasionalmente se constatan hipoacusias a edades mayores. Si es necesario, se deberá tratar con audífonos, rehabilitación auditiva o implante coclear, en caso de ser una hipoacusia profunda.

La coriorretinitis también puede aparecer tardíamente, lo que obliga a la realización de controles oftalmológicos anuales hasta el final de la edad escolar.

En conclusión; un seguimiento continuado y a largo plazo de este niño por diferentes especialistas es esencial, dado que muchos trastornos cognitivos, de aprendizaje, dislexia, déficit de atención e hiperactividad y otros como la hipoacusia y coriorretinitis pueden manifestarse tardíamente. Finalmente, insistir en que la lactancia materna no debe contraindicarse y ni seguir medidas de aislamiento excepcionales.

COMENTARIOS FINALES

La infección por CMV en el RN es la infección congénita más frecuente y principal causa de retraso psicomotor y sordera neurosensorial de origen infeccioso. A pesar de que la mayoría de infecciones son asintomáticas, los casos sintomáticos tienen un mal pronóstico neurológico y pueden comprometer la vida del RN.

La detección de este virus de forma precoz se dificulta por no formar parte del cribado universal de la embarazada. Es importante la implantación de un protocolo diagnóstico en los RN prematuros de muy bajo peso (< 1500g) ya que la trascendencia de la infección, tanto congénita como adquirida, es mayor. El diagnóstico de infección

congénita debe realizarse mediante cultivo o identificación del genoma del virus por PCR a partir de una muestra de orina recogida las dos primeras semanas de vida. La detección posterior implica que la infección también pueda haber sido adquirida en el parto, a través de la lactancia materna o transfusiones sanguíneas. A pesar de que la mayoría de infecciones adquiridas sean a través de la leche, no debe contraindicarse la lactancia materna.

El tratamiento antiviral con ganciclovir debe plantearse en los casos de infección congénita sintomática y afectación del SNC, o cuando haya grave deterioro multisistémico. Este tratamiento previene el desarrollo de hipoacusia progresiva.

Todos los niños diagnosticados de infección congénita por CMV deben tener un seguimiento multidisciplinario a lo largo de su infancia capaz de detectar la aparición de futuras secuelas neurológicas. En los niños con afectación del SNC es fundamental iniciar tratamiento rehabilitador precoz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez Domínguez E, Figueras Aloy J, Botet Mussons F, Marcos Maeso MA, Pérez Fernández JM. Cribado de la infección por citomegalovirus en recién nacidos de muy bajo peso. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 79(1): 3-9.
2. Baquero-Artiago F, 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. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 71(6): 535-547.
3. Manicklal S, Emery VC, Lazzarotto T, Boppana SB, Guta RK. The silent global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev*. 2013; 26: 86-102.
4. Wang D, Fu TM. Progress on human cytomegalovirus vaccines for prevention of congenital infection and disease. *Curr Opin Virol*. 2014; 6:13-23.
5. Nijman J, Mandemarker FS, Verboon-Maciolek MA, Aitken SC, van Loon AM, de Vries LS, et al. Genotype Distribution, Viral Load and Clinical Characteristics of Infants with Postnatal or Congenital Cytomegalovirus Infection. *PLoS One*. 2014; 9(9): e108018.
6. Nassetta L, Kimberlin D, Whitley R. Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for future therapeutic strategies. *J Antimicrob Chemother*. 2009; 63: 862-867.
7. García F, Vázquez L, Aldo M. Citomegalovirus. Guía de Prevención y Tratamiento de las Infecciones Congénitas y Perinatales. 1ª ed. Buenos Aires: Ricardi Impresos; 2010. p. 73-75.
8. Turner KM, Lee HC, Boppana SB, Carlo WA, Randolph DA. Incidence and Impact of CMV Infection in Very Low Birth Weight Infants. *Pediatrics*. 2014; 133: 609-615.
9. Boppana SB, Ross SA, Fowler KB. Congenital Cytomegalovirus Infection: Clinical Outcome. *CID*. 2013; 57 Suppl 4: 178-181.
10. Swanson EC, Schleiss MR. Congenital Cytomegalovirus Infection: New Prospects for Prevention and Therapy. *Pediatr Clin North Am*. 2013; 60(2): 335-349.
11. Alarcón Allen A, Baquero-Artigao F, Grupo de estudio de la infección por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Revisión y

- recomendaciones sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección posnatal por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)*. 2011; 74(1): 52.e1-52.e13.
12. Botet F, Figueras Aloy J, Álvarez E, de Alba C, Dorronsolo I, Echaniz Urcelay I, et al. Cribado universal de infección por citomegalovirus en prematuros de menos de 1500 g. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 81(4): 256.e1-256.e4.
 13. Reina J, Weber I, Riera E, Busquets M, Morales C. Utilidad de una técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) cuantitativa en tiempo real en el diagnóstico de infección congénita y posnatal por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)*. 2014; 8(5): 299-303.
 14. De Vries JJ, van der Eijk AA, Wolthers KC, Rusman LG, Pas SD, Molenkamp R, et al. Real-time PCR versus viral cultura on urine as a gold standard in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*. 2012; 53:167-170.
 15. Pallás-Alonso CR, Alonso-Díaz C, Bergón-Sendín E, Moral-Pumarega MT. Dudas sobre la justificación del cribado universal de la infección por citomegalovirus en prematuros de menos de 1.500 g. *An Pediatr (Barc)*. 2015. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2015.02.008>.
 16. Mejías A, Sánchez PJ. Actualizaciones sobre citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 70(6): 517-518.
 17. Baquero-Artiago F, Romero Gómez MP. Tratamiento prolongado con valganciclovir en un lactante con infección congénita por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)*. 2009; 70(6): 578-581.
 18. Gwee A, Curtis N, Garland SM, Connell TG, Daley AJ. Which infants with congenital cytomegalovirus infection benefit from antiviral therapy? *Arch Dis Child*. 2014; 99(6): 597-601.
 19. Núñez-Ramos R, Becerril J, Blázquez D, Rojo P, de Vergas, Figuera D. Diagnóstico precoz de la infección por citomegalovirus: oportunidades perdidas. *Enferm Infecc Microbiol Clín*. 2013; 3(2): 93-96.
 20. Dakovic I, da Graça A, Folha T, Neubauer D, Hollody K, Honold M, et al. Clinical features of cerebral palsy in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Eur J Paediatr*. 2014; 18: 618-623.
 21. Śmiechura M, Strużycka M, Konopka W. Congenital and acquired cytomegalovirus infection and hearing evaluation in children. *Otolaryngol Pol*. 2014; 68: 303-307.

22. Goderis J, De Lenheer E, Smets K, Van Hoecke H, Keymeulen A, Dhooge I. Hearing Loss and Congenital CMV Infection: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2014; 134(5): 972-979.
23. Baquero-Artiago F. Citomegalovirus congénito: ¿es necesario cribado serológico durante el embarazo? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010; 28(6): 363–369.
24. Tejerizo-García A, de Marinob M, Villalba A, Belloso M, Henríquez A, Hernández-Hernández L, et al. Enfermedad severa de inclusiones citomegálicas en un feto de una mujer inmunizada antes de la gestación. *Clin Invest Gin Obst*. 2006; 33(6):237-240.
25. Smets K, De Coen K, Dhooge I, Standaert L, Laroche S, Mahieu L, et al. Selecting neonates with congenital cytomegalovirus infection for ganciclovir therapy. *Eur J Pediatr*. 2006; 165: 885-890.
26. Pinillos Pisón R, Olloqui Escalona A, Torres Claveras S, Armendáriz Cuevas Y, López-Pisón J, Marín Bravo MC, et al. Citomegalovirus congénito neonatal. Comunicación de un caso y revisión. *Acta Pediatr Esp*. 2009; 67(5): 234-238.
27. Collados Navas R, Casado García J. Infección congénita por citomegalovirus: la gran desconocida. *Semergen*. 2011; 37: 549-553.
28. Golmila A, Rivas N, López E.L. Infección congénita por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)*. 2008; 69(4): 311-315.
29. Marín Gabriel MA, Fernández Ibieta M, González Tomé MI, Saavedra Lozano J, Barajas Sánchez V, Rojo Conejo P, et al. Infección congénita por citomegalovirus en hijos de madres infectadas por el VIH. *An Pediatr (Barc)*. 2005; 62:38-42.
30. Sampedro Martínez A, Aliaga Martínez L, Mazuelas Teatino P, Rodríguez-Granger J. Diagnóstico de infección congénita. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29 Supl 5: 15-20.
31. Pérez Payá A, Apolinar Valiente E, Acosta Boga B, RibesKoniekx C, Díaz Marijuan C, Muñoz Guillén A. Infección perinatal por citomegalovirus en recién nacidos pretérmino. *An Esp Pediatr* 2002; 57(3): 244-248.
32. Díaz J, del Blanco I, Huidobro B, Suárez J, de Frutos C. Infección precoz posnatal en un gran prematuro. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 65: 167-168.
33. Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Neurodevelopmental Outcomes Following Ganciclovir Therapy in Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Infections Involving the Central Nervous System. *J Clin Virol*. 2009; 46 Suppl 4: 22-26.

34. 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; 22: 44-48.