



INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS

Autor: Fernando Baquero-Artigao

Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Materno-Infantil La Paz.

El citomegalovirus (CMV) es un herpesvirus que, tras la infección, permanece en estado latente en el individuo, sufriendo reactivaciones periódicas y excretándose de forma intermitente por orina, saliva, semen, secreción vaginal y leche materna. La infección pediátrica se adquiere habitualmente en la edad preescolar, por contacto directo con secreciones contaminadas de otros niños. La infección congénita se produce tras la primoinfección materna durante el embarazo, lo cual ocurre entre el 1 y el 4% de las gestantes seronegativas, o por reactivación en mujeres previamente inmunes.

El CMV es la infección congénita más frecuente en los países desarrollados, con una prevalencia que oscila entre el 0,3 y el 2,4% de los recién nacidos. Es una de las causas más frecuentes de retraso psicomotor y sordera neurosensorial de origen infeccioso.

1. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN CONGÉNITA POR CMV

1.1. Diagnóstico de la infección en la embarazada

La primoinfección en la embarazada suele ser asintomática, aunque hasta en un 30% de los casos puede aparecer un cuadro pseudogripal o un síndrome mononucleósico. La demostración de seroconversión o la presencia de anticuerpos IgM junto a anticuerpos IgG de baja avididad son los métodos más fiables para el diagnóstico.

1.2. Diagnóstico de la infección en el feto

La infección fetal puede ocurrir durante todo el embarazo, si bien la gravedad es mayor en el primer y segundo trimestre y la posibilidad de transmisión es mayor en el tercero. El diagnóstico debe realizarse mediante amniocentesis a partir de la semana 21 de gestación, ya que el feto comienza a excretar orina al líquido amniótico a partir de la 19-20 semanas. El mejor método diagnóstico es la PCR, que presenta una excelente sensibilidad (90-98%) y especificidad (92-98%).



1.3. Diagnóstico del grado de afectación fetal

Tras el diagnóstico de una infección fetal, se debe intentar predecir el riesgo de infección sintomática al nacimiento (Tabla 1).

Tabla 1. Pruebas de diagnóstico prenatal para valorar el grado de afectación fetal

Pruebas diagnósticas	Comentarios	Hallazgos sugestivos
Ecografía	Solo 50% alteraciones prenatales Muchas veces hallazgo tardío (> 20 semana)	Oligohidramnios o polihidramnios, hidrops fetal, retraso del crecimiento intrauterino, hepatoesplenomegalia, calcificaciones intrahepáticas, aumento de la ecogenicidad intestinal, microcefalia, dilatación ventricular, atrofia cortical y calcificaciones intracraneales
Resonancia magnética fetal	Mejora sensibilidad y especificidad de ecografía Util en casos dudosos especialmente >28-30 s.	Especialmente útil para detectar la presencia de polimicrogiria, hipoplasia cerebelosa o alteraciones en la sustancia blanca
Cordocentesis	Invasiva Solo en centros especializados	Sintomáticos: Anemia, trombopenia, elevación de enzimas hepáticas, elevación de beta2-microglobulina
PCR cuantitativa para CMV en líquido amniótico	Invasiva Permite realizar el diagnóstico y valorar el grado de afectación	Sintomáticos: suelen tener cargas virales altas, especialmente >10 ⁵ copias/ml, aunque hay solapamientos de valores con infecciones asintomáticas. Son tranquilizadoras cargas virales <10 ³ copias/ml.



1.4. Diagnóstico de la infección en el recién nacido

El diagnóstico en el recién nacido se realiza mediante el aislamiento del virus (*shell via*) o la identificación del genoma viral mediante PCR en muestras de orina, saliva, sangre o líquido cefalorraquídeo dentro de las dos primeras semanas de vida. También es diagnóstica la detección de antigenemia o de anticuerpos IgM frente al CMV, aunque la sensibilidad es inferior (30-40 y 70% respectivamente).

El diagnóstico de infección por CMV debe realizarse a los hijos de madres con primoinfección demostrada durante el embarazo, a los niños con infección fetal demostrada o alteraciones ecográficas sugestivas durante el embarazo y ante la presencia de signos clínicos o radiológicos sugerentes de infección al nacimiento (Tabla 2).

Tabla 2. Indicaciones de recogida de orina en el recién nacido para el diagnóstico de infección congénita por CMV (cultivo o PCR)

1. **Infección materna durante el embarazo** (seroconversión o presencia de IgM positiva con IgG de baja avididad).
2. **Infección fetal demostrada durante el embarazo** (PCR positiva en líquido amniótico).
3. **Hallazgos ecográficos prenatales sugestivos**
4. **Sospecha de infección congénita sintomática (cualquiera de las siguientes):**
 - Trombopenia, exantema petequial o eritropoyesis extramedular
 - Hepatoesplenomegalia o aumento de transaminasas
 - Ictericia con hiperbilirrubinemia conjugada
 - Afectación del sistema nervioso central (cualquiera de las siguientes)
 - Microcefalia
 - Clínica neurológica
 - Alteraciones ecográficas: ventriculomegalia, calcificaciones cerebrales, quistes en la región de la matriz germinal (germinolisis), displasias corticales, alteración de la sustancia blanca, quistes



periventriculares (leucomalacia periventricular), calcificación de arterias estriadas

- Hiperproteíorraquia de etiología no filiada
- Coriorretinitis
- Sordera neurosensorial

5. **Recomendable en:**

- Hijos de madres con infección por el VIH
- Recién nacidos <32 semanas de edad gestacional o con peso <1500 g.
- Neonatos con retraso del crecimiento intrauterino (CIR) simétrico.

1.5. Evaluación de la gravedad y pronóstico del recién nacido

Se realizará evaluación neurológica completa, hemograma con bioquímica y función hepática, punción lumbar, ecografía cerebral, fondo de ojo, y potenciales evocados auditivos. En 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. Las alteraciones más frecuentes son ventriculomegalia, calcificaciones intracraneales, trastornos de migración neuronal e intensidad anormal o lesiones quísticas de la sustancia blanca. Las malformaciones cerebrales son más graves si la infección ocurre al principio del embarazo. En infecciones en las primeras 23 semanas es frecuente encontrar displasias corticales como lisencefalia y polimicrogiria. A partir de esa fecha, lo habitual es que se produzcan lesiones en la sustancia blanca sin malformaciones corticales evidentes.

Las secuelas son mucho más frecuentes en los niños que presentan síntomas al nacimiento (40-58%) frente a los asintomáticos (13%). La principal secuela es la sordera neurosensorial, que es bilateral en dos tercios de los niños y puede ser progresiva en un 30-80%. En los niños sintomáticos, aparece hipoacusia en un 30-50% de los casos (frente a un 7% en los asintomáticos), y suele ser más precoz y más grave.

Otras secuelas de la infección son retraso psicomotor, parálisis cerebral, hipotonía, paresia, epilepsia, problemas visuales, alteraciones dentarias y retraso en el lenguaje y en el aprendizaje. La coriorretinitis está presente al



nacimiento en un 10-15% de los niños y es indistinguible de la producida por *Toxoplasma*, aunque es más rara la progresión postnatal.

1.6. Diagnóstico fuera del periodo neonatal

Los niños con hipoacusia neurosensorial o coriorretinitis de etiología no filiada, y aquellos con retraso psicomotor y alteraciones sugestivas en las pruebas de imagen deben ser evaluados para descartar una infección congénita por CMV. El diagnóstico en estos casos es complejo. A partir de las dos primeras semanas de vida, la detección del CMV mediante cultivo o PCR puede deberse a una infección congénita o a una adquirida. El único método que permite distinguir ambas infecciones es la realización de una PCR para CMV en la sangre seca de papel de filtro (*Guthrie card*), que se utiliza para la prueba del talón en el recién nacido. Esta muestra se extrae en la primera semana de vida para el cribado neonatal del hipotiroidismo y la fenilcetonuria y se almacena posteriormente en cada Comunidad Autónoma durante periodos prolongados de tiempo. Esta técnica tiene buena sensibilidad pero una pobre sensibilidad (35-50%), por lo que un resultado negativo no descarta una infección congénita.

2. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN CONGÉNITA POR CMV

2.1. Tratamiento antiviral durante el embarazo

El tratamiento antiviral no se recomienda para prevenir la infección fetal durante el embarazo, ya que los antivirales con actividad frente al CMV tienen efectos teratógenos en animales. Sin embargo, en los casos en los que se ha administrado ganciclovir a mujeres gestantes, se han alcanzado concentraciones adecuadas en líquido amniótico y sangre fetal y no se han observado efectos teratógenos en el feto. En un estudio se evaluó la eficacia profiláctica de la gammaglobulina humana anti-CMV (IG-CMV) en mujeres con primoinfección demostrada durante el embarazo. Se documentó infección congénita por CMV en el 16% de las mujeres que recibieron gammaglobulina mensual (100 U/kg) hasta el momento del parto, comparado con un 56% de las que no la recibieron ($p < 0.001$). Sin embargo, estos resultados no han podido ser confirmados en un estudio randomizado más reciente, en el que se documentó infección fetal en un 30% de las mujeres con seroconversión que recibieron tratamiento mensual frente a un 44% en el grupo control ($p = 0.13$).



Otros ensayos se han centrado en la prevención de la aparición de síntomas en niños con infección fetal demostrada. Un estudio ha evaluado el tratamiento con valaciclovir (2g/6 horas) en 20 gestantes con PCR positiva para CMV en líquido amniótico. El valaciclovir consiguió disminuir la carga viral fetal y 10 de los 13 recién nacidos no presentaron secuelas de la infección tras 1 a 5 años de seguimiento. Sin embargo, los resultados son poco significativos debido a que 7 gestantes optaron finalmente por interrumpir voluntariamente su embarazo por progresión de las alteraciones ecográficas fetales. Más prometedor es el uso de IG-CMV en embarazadas con infección fetal demostrada. En un estudio prospectivo multicéntrico no randomizado, 31 gestantes con PCR positiva en líquido amniótico aceptaron ser tratadas con una dosis de IG-CMV (200 U/kg), y 14 rechazaron el tratamiento. Se evidenció infección fetal sintomática en 1 de las 31 mujeres tratadas frente a 7 de las 14 en el grupo control ($p < 0,001$). El tratamiento con IG-CMV consiguió revertir alteraciones ecográficas fetales demostradas durante el embarazo y no causó efectos adversos significativos. Se ha postulado que la IG-CMV tendría efectos inmunomoduladores y reduciría la carga viral materna, disminuyendo la inflamación placentaria y mejorando la nutrición y la oxigenación fetal. Este estudio necesita ser refrendado en ensayos randomizados con placebo.

2.2. Tratamiento antiviral en el recién nacido

2.2.1. Ganciclovir.

Ganciclovir se ha utilizado en neonatos con infección congénita sintomática por CMV en un intento de disminuir sus secuelas. En un estudio randomizado de fase III, se estudió la eficacia de ganciclovir intravenoso (12 mg/kg/día en dos dosis diarias durante 6 semanas) en la prevención de la sordera neurosensorial en niños con infección congénita sintomática y afectación del sistema nervioso central. No se observó deterioro auditivo en ningún niño tratado con ganciclovir a los 6 meses de seguimiento, en comparación con el 41% de los controles ($p < 0,01$). El mismo grupo publicó posteriormente un mejor desarrollo psicomotor en los pacientes tratados.

El efecto adverso más frecuente de ganciclovir es la neutropenia, que aparece hasta en dos terceras partes 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/mm³. Por tanto, se recomienda la realización de analítica semanal a todos los niños mientras dure el tratamiento. Otros efectos adversos descritos con menor frecuencia son trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, fiebre y erupciones cutáneas. En animales produce infertilidad, inhibición de la espermatogénesis, mutagenicidad y teratogenicidad, por lo que no puede descartarse la aparición de efectos carcinogénicos y alteraciones del aparato reproductor en humanos a largo plazo.

2.2.2. Valganciclovir.

El principal inconveniente de ganciclovir intravenoso es que requiere una hospitalización prolongada y el mantenimiento de una vía intravenosa, por lo que muchos niños desarrollan infecciones nosocomiales, especialmente relacionadas con el catéter venoso.

Valganciclovir es un profármaco de ganciclovir cuya biodisponibilidad es de aproximadamente el 60% y que es una buena alternativa en el tratamiento de estos pacientes, facilitando su tratamiento ambulatorio y obviando los problemas derivados de un acceso intravenoso prolongado. En un estudio de farmacocinética en neonatos se estableció que dosis de 16 mg/kg por vía oral son equivalentes a 6 mg/kg de ganciclovir intravenoso. El fármaco se comercializa en polvo para suspensión oral (50mg/ml). Los efectos secundarios son los mismos que tras la administración de ganciclovir, siendo los más frecuentes la aparición de neutropenia, anemia y diarrea. Se ha comunicado neutropenia grados 3 y 4 en un 19-38% de los lactantes tratados, lo que obliga a controles analíticos seriados. La administración de valganciclovir en neonatos ha sido bien tolerada y ha conseguido inhibir la replicación viral de forma prolongada, incluso en prematuros de muy bajo peso.

En el momento actual se recomienda el inicio de tratamiento con valganciclovir a todos los neonatos con infección congénita sintomática por citomegalovirus, tengan o no afectación del SNC, para prevenir el desarrollo de hipoacusia y mejorar el pronóstico neurológico a largo plazo. Valganciclovir puede darse como tratamiento de inicio tras recibir su autorización como uso compasivo, salvo en pacientes con problemas digestivos o intolerancia oral y en casos gravemente sintomáticos, donde es preferible la utilización inicial de ganciclovir.

2.3. Controversias en el tratamiento antiviral



2.3.1. Pautas cortas (6 semanas) frente a pautas largas (6 meses)

Las pautas cortas de tratamiento podrían ser insuficiente en la prevención de la sordera progresiva, ya que un 21% de los niños tratados con ganciclovir intravenoso durante 6 semanas desarrollan hipoacusia al año de seguimiento.

Recientemente se han publicado los resultados de un ensayo clínico multicéntrico controlado y aleatorizado con placebo que compara el tratamiento con valganciclovir oral durante 6 semanas frente a 6 meses en niños sintomáticos con CMV congénito. No se observaron diferencias significativas entre los dos grupos en el porcentaje de pacientes con mejoría de la hipoacusia o audición normal a los 6 meses de tratamiento, pero sí al año (57 vs. 73%, $p=0.01$) y a los dos años (64 vs. 77%, $p=0.04$). Además, los niños tratados durante 6 meses tenían mejor puntuación en la escala de Bayley en el apartado lenguaje-comunicación expresiva y receptiva.

Tras la publicación de este artículo, se recomienda la utilización prolongada de valganciclovir (6 meses) en niños con infección congénita sintomática, especialmente si hay afectación del SNC.

2.3.2. Tratamiento antiviral fuera del periodo neonatal.

Se ha publicado un estudio multicéntrico retrospectivo de 13 pacientes con infección congénita por CMV y afectación del sistema nervioso central diagnosticados retrospectivamente por PCR en sangre seca de pruebas metabólicas y que comenzaron tratamiento con valganciclovir pasado el primer mes de vida. La mediana de duración del tratamiento con valganciclovir fue de 6 meses (3,5-12 meses). Se valoró la audición mediante potenciales evocados en el momento del diagnóstico y a los 6 y 12 meses. Antes del tratamiento, 11/13 lactantes presentaban hipoacusia (4 leve, 1 moderada, 6 grave). En el control de los 12 meses, 7 pacientes permanecían estables, 5 mejoraron y ninguno empeoró. Sólo 1 paciente de 6 con hipoacusia grave antes del tratamiento mejoró, frente a 4 de 5 con hipoacusia leve o moderada.

Los autores concluyen que el tratamiento prolongado con valganciclovir de la infección congénita por CMV con afectación del SNC diagnosticada fuera del periodo neonatal es bien tolerado y puede conservar e incluso mejorar la audición en lactantes con hipoacusias leves o moderadas.

2.3.3. Tratamiento de la infección congénita asintomática.



Sólo existe un pequeño estudio retrospectivo que ha evaluado el tratamiento con ganciclovir en la infección asintomática en 23 niños. Ningún niño tratado desarrolló hipoacusia frente a dos no tratados, con un periodo de seguimiento de entre 4 y 11 años. A pesar de estos resultados, el tratamiento antiviral en los niños con infección asintomática no puede recomendarse en la actualidad, ya que no hay ensayos clínicos controlados que demuestren su eficacia y tan solo el 7% de los niños van a desarrollar hipoacusia progresiva. La disponibilidad de valganciclovir oral podría abrir en el futuro una posibilidad de tratamiento antiviral en estos pacientes, especialmente si en el seguimiento aparece algún grado de hipoacusia o incluso en los neonatos asintomáticos con cargas virales muy elevadas, que en algunos estudios se han relacionado con el desarrollo de hipoacusia progresiva.