

Recomendaciones de evaluación y tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus

Recommendations for evaluation and treatment of congenital cytomegalovirus infection

Recomendações para avaliação e tratamento da infecção congênita por citomegalovírus

Helena Sobrero¹, Álvaro Dendi², Florencia Clavijo³, Luis Gómez⁴, Giannina Izquierdo⁵, Mario Moraes⁶

Resumen

La infección congénita por citomegalovirus (CMV) es la infección congénita viral más frecuente. Produce importantes secuelas a largo plazo, como la sordera neurosensorial y el retraso psicomotor, con su diagnóstico oportuno y tratamiento antiviral precoz podrían ser reducidas. El desarrollo de guías nacionales o locales para el abordaje sistemático de esta patología, tanto en la mujer embarazada y el feto como en el recién nacido, resultan fundamentales para mejorar los resultados perinatales y a largo plazo, y también para que los profesionales sanitarios tomen conciencia de la importancia de esta patología. En este documento se resume su diagnóstico, seguimiento clínico y tratamiento.

Palabras clave: Infecciones por Citomegalovirus
Infección/congénito

Summary

Congenital cytomegalovirus (CMV) infection is the most common congenital viral infection. It produces important long-term sequelae such as sensorineural deafness and psychomotor delay, with timely diagnosis and early antiviral treatment could be reduced. The development of national or local guidelines for the systematic approach of this pathology in both pregnant women and fetuses, as well as in the newborn, is essential to improve perinatal and long-term results, but also for health professionals to become aware of the importance of this pathology. This document summarizes your diagnosis, clinical follow-up and treatment.

1. Prof. Agda. Depto. Neonatología. CHPR. Facultad de Medicina. UDELAR.

2. Prof. Adj. Depto. Neonatología. CHPR. Facultad de Medicina. UDELAR.

3. Neonatóloga. Servicio Neonatología. CHPR. ASSE.

4. Prof. Adj. Unidad Ecografía Gineco Obstétrica y Medicina Fetal. Clínica Ginecológica B. Hospital de Clínicas. Facultad de Medicina. UDELAR.

5. Prof. Asist. Facultad de Medicina. Universidad de Chile. Pediatra. Infectóloga. Hospital Exequiel González Cortés. Santiago. Chile.

6. Prof. Titular. Depto. Neonatología. CHPR. Facultad de Medicina. UDELAR.

Depto. Neonatología. CHPR. Facultad de Medicina. UDELAR.

Trabajo inédito.

Declaramos no tener conflictos de intereses.

Este trabajo ha sido aprobado unánimemente por el Comité Editorial.

Fecha recibido: 22 setiembre 2024.

Fecha aprobado: 21 octubre 2024.

Key words: Cytomegalovirus Infections
Infection/congenital

Resumo

A infecção congênita por citomegalovírus (CMV) é a infecção viral congênita mais comum. Produz sequelas importantes a longo prazo, como surdez neurossensorial e atraso psicomotor, que podem ser reduzidas com diagnóstico oportuno e tratamento antiviral precoce.

O desenvolvimento de diretrizes nacionais ou locais para a abordagem sistemática desta patologia tanto na mulher grávida como no feto, bem como no recém-nascido, são essenciais para melhorar os resultados perinatais e a longo prazo, mas também para que os profissionais de saúde se conscientizem sobre a importância desta patologia.

Este documento resume seu diagnóstico, acompanhamento clínico e tratamento.

Palavras chave: Infecções por Citomegalovirus
Infecção/congênito

Introducción

Epidemiología

La infección por citomegalovirus (CMV) congénito es común en todo el mundo, con una prevalencia que varía según región y nivel socioeconómico entre 0,2% a 6%^(1,2).

En Uruguay no se cuenta con datos poblacionales sobre el perfil epidemiológico de esta enfermedad. En un estudio realizado en el hospital de referencia Centro Hospitalario Pereira Rossell la incidencia de infección congénita por CMV con presentación sintomática o con expresión clínica entre el 1° de enero de 2010 al 31 de diciembre de 2018 fue de 0,2/1.000 recién nacidos vivos⁽²⁾.

Datos regionales, como los reportados por la Sociedad Chilena de Infectología, muestran altas seroprevalencias maternas, con una diferencia marcada entre mujeres embarazadas de nivel socioeconómico bajo (hasta 90%) y en nivel socioeconómico alto (50%)⁽³⁾.

La prevalencia en mujeres de edad fértil es entre 50% y 70% en población europea y en América del Norte, y de 90% a 100% en Asia, África y América Latina, así como con diferentes seroprevalencias dentro de las mismas poblaciones de acuerdo a su nivel

de ingresos⁽⁴⁻⁶⁾.

La infección congénita por CMV es la principal causa de pérdida auditiva neurosensorial no genética, la que puede diagnosticarse al nacer o desarrollarse durante la infancia, y aproximadamente 50% de los niños con citomegalovirus congénito (CMVc) presentan deterioro o progresión de su trastorno auditivo, por lo cual es fundamental su seguimiento a largo plazo⁽⁴⁾. También puede ser responsable de alteraciones del neurodesarrollo como parálisis cerebral, convulsiones, discapacidad intelectual y/o visual⁽²⁾.

Aspectos microbiológicos

El CMV es miembro de la familia de los herpesvirus, junto con el virus de Epstein-Barr, los virus del herpes simple 1 y 2, el virus de la varicela-zóster y los virus del herpes humano⁽¹⁻³⁾. El CMV contiene el genoma más grande de cualquier virus humano con un DNA de 236 pares de kilobase. Aunque se sabe que el CMV es polimórfico entre los huéspedes, la fuente de la variabilidad sigue sin resolverse⁽⁷⁾.

Los mecanismos que determinan el tipo, la duración y la gravedad de las manifestaciones clínicas son poco conocidos. Los factores del huésped, como la potencia de la respuesta celular o humoral, o ambas, junto con determinantes virales, como la carga viral, pueden desempeñar un papel importante, así como también el momento de adquisición de la infección materna o su reactivación⁽⁷⁾.

La variabilidad genética e inmunológica, así como las diferencias en las características de crecimiento in vitro están bien documentadas y las diferencias entre las cepas pueden afectar la virulencia del CMV humano (HCMV). El análisis genético comparativo de las cepas de HCMV está limitado principalmente por el tamaño y la complejidad del genoma viral. Su estructura consta de regiones largas (L) y cortas (S), conectadas por secuencias repetidas internas (IRL o IRS, cuando se unen a los componentes L y S, respectivamente). Las regiones L y S pueden invertirse durante la replicación, lo que da lugar a cuatro isómeros del genoma viral que contienen más de 200 marcos de lectura abiertos (ORF), cuyo contenido de proteínas se ha analizado, pero solo se ha definido una minoría de las funciones de las proteicas.

Si bien los estudios realizados a nivel de ADN y proteína sugieren que diferentes cepas de HCMV son 95% homólogas, se observan secuencias polimórficas en regiones codificantes y no codificantes del genoma del virus. Estas diferencias genéticas entre las cepas están dispersas en todo el genoma y podrían explicar las diferentes formas de presentación clínica⁽⁴⁾.

Varios estudios han intentado correlacionar las va-

variantes genómicas del HCMV con manifestaciones específicas de la enfermedad o sitios de infectividad. Los resultados no han establecido asociaciones definitivas entre los tipos virales y la enfermedad por HCMV, lo que deja abierta la posibilidad de que otras variantes de productos codificados por HCMV, posiblemente en combinación, puedan desempeñar un papel en la patogénesis viral.

Los polimorfismos más ampliamente estudiados hasta la fecha son los relacionados con ORF UL55, el locus codificante de la glicoproteína gB^(8,9).

Los diferentes genotipos de gB pueden transmitirse verticalmente de la madre al feto, sin que ningún tipo se asocie preferentemente con la infección por HCMV en el útero. Sin embargo, Woo y colaboradores y Lukacsy y colaboradores encontraron una alta prevalencia de gB-1 en bebés con infección congénita, pero este evento no fue predictivo del resultado clínico.

Estudios adicionales evidenciaron que diferentes genotipos de gB no se correlacionan con el resultado de la infección intrauterina o con el desarrollo y la gravedad de la enfermedad y la sintomatología del HCMV al nacer^(10,11).

Transmisión

Como otros herpes virus, el CMV tiene las propiedades biológicas de latencia y reactivación. Se transmite a través de sangre, orina y secreciones, demostrando altas cargas virales en saliva, secreciones cervicovaginales, semen, así como también en la leche materna.

Los menores de 5 años, especialmente los menores de 2 años, parecen ser un reservorio causante de infección primaria particularmente importante. Esto se debe a que los niños pequeños que adquieren la infección por CMV en los primeros meses o años de vida eliminan el virus en la orina y la saliva durante un promedio de 18 meses^(1,2,12).

La tasa anual de infección en individuos seronegativos es aproximadamente de 1% a 2%, pero las mujeres seronegativas que cuidan a niños pequeños adquieren CMV en tasas de 10 a 25 veces más altas^(1,2,12).

La transmisión intrauterina de CMV puede ocurrir en madres sin inmunidad preexistente que adquieren por primera vez la infección durante el embarazo (primoinfección), pero es más frecuente (75%) en mujeres con anticuerpos preexistentes contra CMV, ya sea por reactivación de una infección materna previa o por adquisición de una cepa viral diferente (infecciones no primarias)^(2,12,13). La infección primaria por CMV se informa en 1% a 4% de las mujeres seronegativas durante el embarazo⁽¹²⁾. A pesar de ser menos frecuente, se asocia con mayor riesgo de transmisión intraútero, siendo responsable de 30%-35% de los casos. Dada la

persistencia de la viremia, la infección fetal secundaria a infecciones perigestacionales es frecuente. Hay casos descriptos de transmisión vertical cuando la infección materna se produjo hasta tres meses antes de la concepción (9-10 semanas antes de la fecha de la última menstruación), con una transmisión vertical más baja (Tabla 1). Para las reactivaciones o reinfecciones la tasa de transmisión es significativamente menor en 1,1%-1,7%^(2,12,13).

La inmunidad preconcepcional frente al CMV proporciona una protección sustancial contra la transmisión intrauterina, la enfermedad del recién nacido (RN) y las secuelas. El curso relativamente benigno en los RN de madres con infección recurrente se debe presumiblemente al efecto modulador de anticuerpos maternos preexistentes. Sin embargo, esta protección es incompleta ya que la transmisión intrauterina y las infecciones congénitas sintomáticas también ocurren en neonatos de mujeres que fueron seropositivas antes del embarazo. De hecho, considerando la alta seroprevalencia en mujeres en edad reproductiva, la infección congénita por CMV se produce como resultado de una infección materna no primaria en aproximadamente dos tercios de los lactantes infectados^(2-4,14).

El riesgo de transmisión intrauterina depende del momento del embarazo en que ocurre la infección materna. El compromiso fetal, la presencia de secuelas y por lo tanto el riesgo de tener un RN sintomático es de aproximadamente 19% a 28% en infecciones periconcepcionales y de primer trimestre y casi inexistente (0,9%), (0,4%) si el feto adquiere la infección a partir de un cuadro materno del segundo o tercer trimestre respectivamente (Tabla 1)^(3,12-15).

Infección en la mujer embarazada

El cribado de CMV durante el embarazo sigue siendo un tema de gran interés e investigación, pero aún no se ha llegado a un consenso sobre su abordaje diagnóstico y eventualmente terapéutico^(12,16).

En la embarazada, la causa más frecuente de infección es el contacto con niños menores de 2-3 años, quienes cuando presentan la infección eliminan el virus a través de la saliva y la orina. El período de incubación dura aproximadamente 3-4 semanas⁽¹⁴⁾.

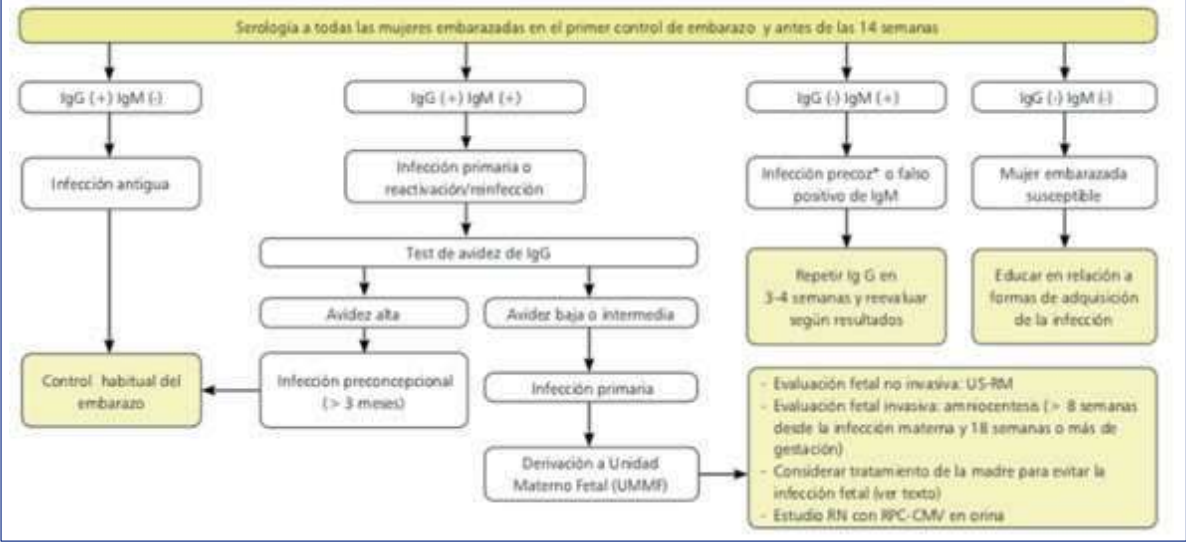
El diagnóstico de infección materna por CMV no puede establecerse basándose únicamente en los síntomas clínicos, porque estos son inespecíficos (fiebre, cansancio, cefalea, síndrome mononucleósico, linfadenopatías) y entre 25% a 50% de las madres no presentan síntomas. Como hallazgo de laboratorio se pueden observar linfocitosis (>40%) y alteración de las transaminasas^(3,17).

Las pruebas serológicas de CMV deben realizarse

Tabla 1. Riesgo de transmisión vertical (TV) y de lesiones del sistema nervioso central (SNC) en el feto y RN y riesgo de secuelas NL (neurológicas) y auditivas graves después de una infección materna primaria por CMV. Fuente: Protocolo de infecciones TORCH y parvovirus B19 en la gestación, Barcelona Clinic. (Datos extraídos de Chatzakis y colaboradores, AJOG 2020).

Momento infección	TV	Riesgo lesiones feto /RN si TV	Riesgo secuelas a largo plazo (NL y auditivas graves)	Riesgo lesiones feto/RN si no se conoce TV
Pregestacional (hasta 10-12 sem.pre FUR)	5-6%	No datos	No datos	No datos
Perigestacional (4sem pre-6 sem post FUR)	21%	29%	No datos pero se estima > que 1T	6%
1er trimestre	37%	19%	23%	7%
2º trimestre	40%	<1%	<1%	<1%
3r trimastre	66%	<1%	0%	<1%

Figura 1. Escenario de estudio de CMV en la mujer embarazada.



en una mujer embarazada cuando se sospecha una infección viral no atribuible a otra infección específica, o cuando se encuentran imágenes en el ultrasonido sugestivas de infección fetal por CMV^(3,17).

La infección primaria materna se define como la detección de anticuerpos específicos contra CMV en una mujer previamente seronegativa (seroconversión).

Desafortunadamente, la seroconversión durante el embarazo no se documenta en forma fácil, ya que generalmente se desconoce el estado de inmunidad previo a la concepción.

El diagnóstico serológico de infección primaria se basa en la determinación de IgG e IgM. Los anti-

cuerpos IgG pueden detectarse aproximadamente tres semanas después de la infección y si bien su valor disminuye, puede permanecer en bajas concentraciones toda la vida. Por lo tanto, su hallazgo aislado puede significar una infección antigua o una reinfección/re-activación.

Los anticuerpos IgM frente a CMV son detectables a partir de 7-12 días luego de la infección primaria, alcanzan su nivel máximo entre las 2-3 semanas y luego descienden hasta ser indetectables unos meses más tarde, pudiendo persistir de 6 a 12 meses^(3,18).

Cuando se desconoce el momento exacto de la seroconversión, la prueba de avidez resulta útil. Se reco-

mienda realizarla si tanto IgG o IgM son positivas, ya que puede ser útil para diferenciar primoinfección de infección no primaria. Es una medida de la capacidad de unión de los anticuerpos CMV-IgG. Se observa una avidez de baja a moderada durante 16 a 18 semanas después de una infección primaria. Por lo tanto, una avidez de IgG baja-moderada en combinación con la detección de anticuerpos IgM específicos positivos respalda un diagnóstico de infección primaria por CMV reciente en los 3-4 meses anteriores y un test de alta avidez indica infección antigua (>5 meses)^(12,19) (figura 1).

En nuestro medio la recomendación de la Sociedad de Ecografía Ginecotocológica del Uruguay (SEGU) y de la Unidad de Ecografía Ginecotocológica de la Facultad de Medicina, en su guía para la aplicación clínica del ultrasonido obstétrico y ginecológico edición 2020⁽²⁰⁾, establece que las indicaciones para determinación serológica durante la gestación (IgG e IgM) son la presencia de un cuadro clínico compatible con infección materna, contacto de riesgo identificado, hallazgo de marcadores ecográficos compatibles con infección fetal, restricción del crecimiento fetal precoz (PFE < p3 y < 28 semanas), pliegue nucal aumentado (> p 99) persistente (> 16s) con cariotipo/array- CGH normal⁽²⁰⁾.

Infección fetal

Dado que en nuestro país, así como en la gran mayoría de las naciones, no se realiza cribado universal para CVM, la sospecha y el estudio de infección surge por alteraciones observadas mediante ultrasonido, sugestivas de afectación fetal, solo se pesquisan los casos más graves de infección fetal, existirán niños infectados asintomáticos o paucisintomáticos, la gran mayoría, algunos de ellos con aparición de secuelas tardías⁽³⁾.

La ecografía fetal es de gran importancia para el diagnóstico y manejo durante el embarazo. Cuando

se conoce la condición fetal, tiene una sensibilidad de 91% y un valor predictivo negativo (VPN) de 96% para la detección de secuelas neurológicas a largo plazo.

Las alteraciones en las imágenes fetales pueden demorar aproximadamente 12 semanas o más en aparecer luego de la infección materna^(3,21,22).

En la ecografía podemos observar alteraciones a nivel del SNC y extracerebrales, (figuras 2, 3, 4 y 5)^(23,24).

Los marcadores ecográficos generalmente son progresivos, principalmente las manifestaciones encefálicas, y pueden no aparecer hasta el tercer trimestre. La neurosonografía tiene una sensibilidad alta para la detección de lesiones por CMV, pudiendo llegar a 80%-85%. La resonancia magnética fetal realizada a las 32 semanas puede ser de gran utilidad, principalmente en caso de lesiones corticales, del cerebelo y de la fosa posterior⁽¹⁴⁾.

Ambas técnicas son complementarias y utilizadas conjuntamente pueden lograr una sensibilidad próxima al 100% en cuanto al riesgo de secuelas, excepto las auditivas.

Las alteraciones encefálicas aparecen casi exclusivamente tras infecciones primarias adquiridas en el primer trimestre, generalmente asocian secuelas en el RN, (figuras 2, 3, 4 y 5)^(23,24).

Las anomalías encefálicas pueden clasificarse en lesiones de mal pronóstico (determina síntomas en el RN y asocian alto riesgo de secuelas neurológicas), y lesiones de pronóstico incierto⁽³⁾.

Entre las lesiones de mal pronóstico se encuentran la hidrocefalia [ventriculomegalia (VM) mayor a 15 mm], microcefalia (perímetro cefálico <-3 DS, algunos autores <-2 DS), agenesia del cuerpo calloso, hipoplasia cerebelosa o vermiana, aumento del espacio subaracnoideo (microcefalia), lesiones destructivas y hemorrágicas, anomalías de la sulcación y de las circunvoluciones, hiperecogenicidad periventricular “halo”, quistes porencefálicos (Tabla 2).

Tabla 2. Alteraciones ecográficas fetales cerebrales relacionadas con la infección por CMV.	
Alteraciones graves del SNC	Alteraciones leves del SNC
Ventriculo lateral ≥ 15 mm	Ventriculomegalia > 10 mm y < 15 mm
Dilatacion del 3° y/o 4° ventriculo cerebral	Adherencias intraventriculares
Hiperecogenicidad periventricular	Calcificaciones intracerebrales
Microcefalia PC < 2-3 DS	Quistes subependimarios
Cisterna magna aumentada	Quistes plexos coroideos
Hipoplasia del vermis	Calcificaciones de los vasos lenticuloestriados en los ganglios basales
Porencefalia	
Lisencefalia	
Lesiones quísticas de la sustancia blanca periventricular	
Agenesia del cuerpo calloso	

Las lesiones de pronóstico incierto son la VM leve (10-14,9 mm), adherencias o sinequias intraventriculares, calcificaciones en núcleos caudados, quistes germinolíticos, vasos talámicos hiperecogénicos *candle lights*, asocian déficit auditivo, quistes parenquimatosos aislados pequeños, aumento de la captación de la sustancia blanca en resonancia magnética (RM)⁽¹⁴⁾.

Las anomalías extracerebrales pueden aparecer tras infecciones fetales del segundo y tercer trimestre. Generalmente son de buen pronóstico (en relación con la presencia de secuelas neurológicas en RN), a excepción del hidrops. Cuando aparecen en el segundo trimestre, preceden a alteraciones encefálicas graves y asocian un riesgo de secuelas moderadas y graves a largo plazo de 30%, con necesidad de seguimiento con neurosonografía y RM⁽¹⁴⁾.

Las más frecuentes son la presencia de una restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) precoz (antes de las 28 semanas), intestino delgado hiperecogénico, cardiomegalia, hepatomegalia, esplenomegalia, íleo meconial, hidrops, ascitis, oligoamnios o polihidramnios (menos frecuente), placentomegalia, signos ecográficos de anemia fetal severa. Estas pueden ser evolutivas en el tiempo, por lo cual es vital el seguimiento seriado^(3,14,25). (Tabla 3).

La RM fetal tiene indicación como examen complementario a la ecografía. Varios autores reportan que la RM tiene mayor sensibilidad que la ecografía para la detección de algunas alteraciones, la polimicrogiria y la heterotopía son hallazgos mejor pesquisados en la RM fetal^(3,26).

El diagnóstico de infección fetal por CMV puede confirmarse mediante la detección de virus o ADN

viral del líquido amniótico en reacción de cadena de polimerasa (PCR). Se recomienda la amniocentesis para estudio de CMV en dos situaciones: 1) Infección materna primaria por CMV durante el embarazo. 2) Cuando hay anomalías ecográficas compatibles con una infección fetal por CMV con serologías compatibles (IgG positiva, con IgM positiva o negativa)⁽¹⁴⁾.

La PCR para CMV tiene una sensibilidad de 92% y especificidad de 98%-100%, especialmente cuando se toman muestras del líquido amniótico después de las 21 semanas y al menos 6-8 semanas después del inicio de la infección materna⁽¹⁴⁾.

El resultado puede ser ADN-CMV indetectable, en ese caso queda descartada en ese momento la infección fetal, no se descarta la posibilidad de transmisión vertical luego de la amniocentesis (8%-10%). En los casos que fueron tratados en forma preventiva con valaciclovir previo a la amniocentesis se debe realizar una neurosonografía a las 32 semanas, ya que existe la posibilidad de un falso negativo transitorio en líquido amniótico⁽¹⁴⁾.

El resultado ADN-CMV positivo confirma la infección fetal, el pronóstico dependerá del momento en que la madre adquirió la infección y de la gravedad del cuadro clínico fetal. El seguimiento posterior consistirá en la detección de marcadores ecográficos de afectación fetal que puedan ayudar a determinar el pronóstico neonatal⁽¹⁴⁾.

El riesgo de pérdida fetal asociado a la amniocentesis es de 0,1%-0,2% cuando es realizada por un técnico experimentado, en el segundo trimestre, luego de las 16 semanas (fusión de la membrana amniótica al corion). Hay series que reportan aumento de compli-

Tabla 3. Alteraciones extracerebrales.

Alteraciones extracerebrales
Hepatomegalia (lóbulo derecho > 40 mm)
Intestino hiperecogénico (ecogenicidad igual o mayor al hueso)
Esplenomegalia (diámetro > 40 mm en segundo trimestre)
Restricción del crecimiento fetal
Oligoamnios
Polihidramnios
Ascitis
Derrame pleural
Hidrops
Placentomegalia > 40 mm
Calcificaciones hepáticas/quiste hepático

Figura 2. Neurosonografía transvaginal (TV). A: corte parasagital del cerebro fetal, 22 semanas, ecogenicidad periventricular anormal con formación quística (flecha) y vasculopatía de la arteria estriatal (punta de flecha). B: corte sagital, muestra cisterna magna (cm) y un cuarto ventrículo (v) aumentados de tamaño, con vermis hipoplásico (flecha).

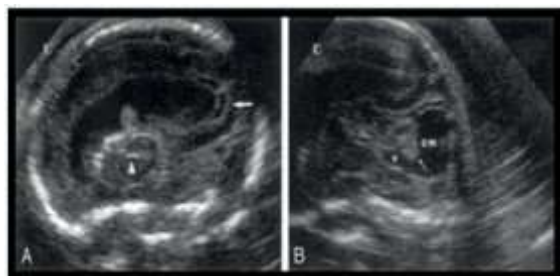


Figura 3. Neurosonografía TV. A: corte coronal, 29 semanas, muestra focos parenquimatosos de mayor ecogenicidad compatibles con calcificaciones (flechas continuas) y sulcación anormal (flechas abiertas). B: corte sagital muestra un cuerpo calloso (CC) hipoplásico y borroso. No se observa la rodilla del CC (flechas abiertas), el esplenio es delgado (flecha continua). *Cavum septum pellucidum* (csp). C: corte sagital, focos ecogénicos en el cerebelo (flecha).

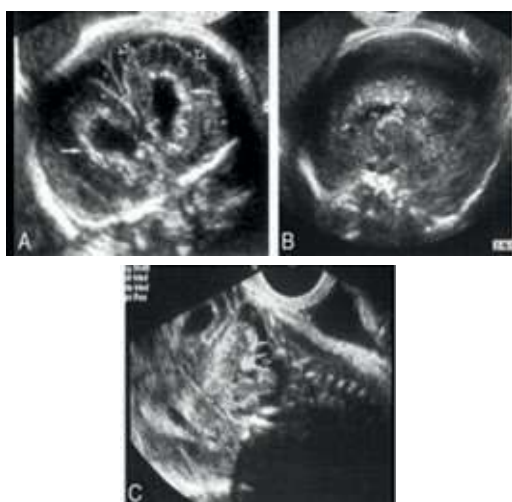


Figura 4. Neurosonografía TV. A: corte parasagital, 25 semanas, muestra hiperecogenicidad periventricular anormal (flechas) y adherencia intraventricular (punta de flecha). B: corte parasagital, 31 semanas, muestra circunvoluciones precentrales y poscentrales anormales subdesarrolladas y calcificaciones (flechas).

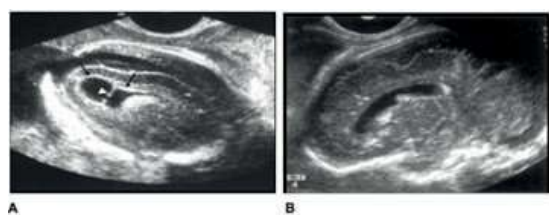
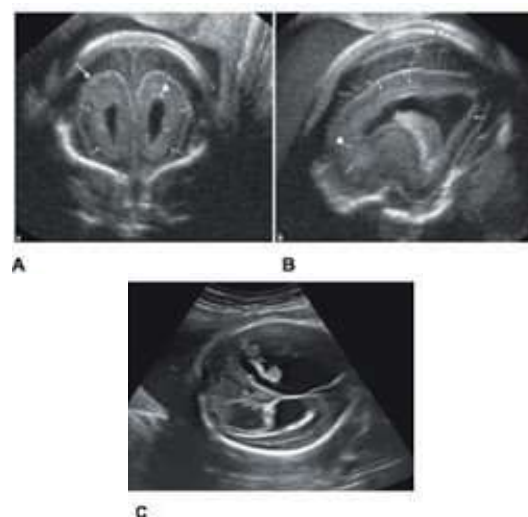


Figura 5. Neurosonografía TV. A y B: ventriculomegalia leve, 22 semanas. Corte coronal transfrontal (a) y parasagital (b), se observa aumento del espacio subaracnoideo debido a microcefalia, ecogenicidad periventricular (flechas pequeñas), calcificaciones parenquimatosas (puntas de flecha) y corteza anormal compatible con polimicrogiria incipiente (flecha grande en a).

C: neurosonografía transabdominal. Hidrocefalia asimétrica severa, 30 semanas. El corte axial muestra un ventrículo proximal más dilatado. Calcificación “en placa” en borde de porción distal del ventrículo. Imágenes tomadas de Malinger G, Lev D, Zahalka N, Fetal Cytomegalovirus infection of the brain, The spectrum of sonographic findings, *AJNR Am J. Neuroradiol* 24:28-32, January 2003, Malinger G, Lev D; Imaging of fetal Cytomegalovirus infection, *Fetal Diagn Ther* 2011; 29: 117-26.



caciones a 1% cuando el procedimiento es transplacentario y de 1%-2% si el técnico no tiene un entrenamiento adecuado, así como de riesgos menores a 0,01% en centros con mucha experiencia^(3,27,28).

Se puede realizar una cordocentesis para determinar la presencia de ADN viral e IgM anti-CMV en la sangre fetal. Sin embargo, el muestreo de líquido amniótico, por lo general, es suficiente y es el método de elección para el diagnóstico de la infección fetal por CMV. Por el momento, no hay indicación de realizar cordocentesis por esta patología, dado que el riesgo de pérdida fetal asociado al procedimiento es mayor que en la amniocentesis: 1%-3%^(3,29,30).

Un elemento interesante y poco destacado en la bibliografía internacional está vinculado a la anatomía patológica de la placenta. Es un pilar fundamental el estudio de ésta. El crecimiento anormalmente grande (placentomegalia) se ha asociado a infección intrauterina^(31,32).

En un estudio realizado en el Centro Hospitalario

Pereira Rossell en neonatos hospitalizados entre el 1/1/2010 y el 31/12/2018 con PCR para CMV positiva en orina, saliva o sangre en las primeras tres semanas de vida y al menos una manifestación clínica o paraclínica, se observó en siete de diez pacientes en los cuales se realizó anatomía patológica de la placenta, hallazgos patológicos compatibles con infección específica a CMV, mientras que dos orientaban una infección, resultando en este caso una herramienta útil para la orientación diagnóstica^(2,3).

Abordaje y manejo del recién nacido

El diagnóstico se realiza con la detección de ADN de CMV a través de PCR en tiempo real en orina, sangre o líquido cefalorraquídeo (LCR). La determinación en saliva debe ser confirmada con PCR en orina (*gold standard*), antes de los 21 días de vida.

El diagnóstico más allá de las tres semanas es un desafío dada la dificultad para distinguir entre la adquisición congénita y posnatal, pudiendo utilizarse en este caso las gotas de sangre de talón tomadas para la realización de la pesquisa neonatal a fin de evaluar la presencia de CMV en sangre al nacer⁽³³⁾.

La PCR CMV en hisopado de saliva es una técnica sencilla, obteniendo la muestra de forma inmediata, fácil y no invasiva con una sensibilidad (97,4%-100%) y especificidad (99,9%); sin embargo, requiere la confirmación con una muestra en orina, dado el riesgo de falsos positivos secundarios a contaminación por CMV excretado en la leche materna⁽³⁾. Para evitar los falsos positivos se recomienda la obtención de una muestra de saliva al menos una hora después de la lactancia para evitar una posible contaminación⁽³⁴⁻³⁷⁾.

De no contarse con PCR en orina o saliva puede identificarse el virus en forma retrospectiva en las gotas de sangre tomadas para la pesquisa, como ya se mencionó. Se han publicado en la bibliografía numerosos estudios donde se reporta una gran dispersión en la sensibilidad de este método, dependiendo de múltiples factores, como el método de extracción, de la forma de realización de la prueba del talón y el tipo de amplificación para la PCR, con valores que van desde 35% a 98%. La sensibilidad es mayor si es secundaria a primoinfección, en pacientes seleccionados, si se utiliza un buen método de extracción y amplificación, y una amplificación duplicada o, incluso, triplicada. La especificidad en todos ellos es concordante y alcanza casi el 100%, por lo cual no se puede utilizar una única prueba negativa para excluir definitivamente un diagnóstico de CMVc, siendo la aplicación más importante de este método el diagnóstico retrospectivo de la infección^(3,38-40).

La determinación de serología (IgM e IgG) en el

RN no está recomendada, dado que la presencia IgM positiva si bien puede indicar una infección aguda, puede ser falsamente negativa en cerca del 50% de los RN infectados. Por otro lado, la presencia de IgG es poco útil, ya que refleja el paso de anticuerpos maternos a través de la placenta^(3,41).

A la fecha se recomienda realizar la búsqueda activa de infección por CMVc en los siguientes casos:

1. Fetos con imágenes de ultrasonido y/o RM compatibles con enfermedad por CMV.
2. Recién nacidos con antecedentes maternos de sospecha de infección primaria por CMV durante el embarazo.
3. Recién nacidos con signos/síntomas compatibles con enfermedad por CMVc, incluidos aquellos con hallazgos compatibles en las imágenes prenatales.
4. Hipoacusia neurosensorial (HNS) confirmada.
5. Recién nacidos hijos de madres con infección por VIH o madres con otra inmunodeficiencia (Izquierdo y colaboradores, Viruses 2024).
6. Recién nacidos pequeños para la edad gestacional simétricos.

Existe controversia sobre la clasificación clínica de un RN con CMVc, para simplificarlo se ha comenzado a trabajar sobre las definiciones operativas de “sintomático” y “no sintomático”.

Varía la definición de infección sintomática en las diferentes guías y consensos. El consenso europeo incorpora la HNS aislada como parte del compromiso del SNC y sugiere realizar estudios adicionales para evaluar otros órganos, a diferencia del consenso americano que considera como asintomático al RN con HNS unilateral^(38,42).

La definición habitual de CMVc sintomático como “aquel RN con signos y síntomas clínicos presentes al examen físico” tiene limitaciones y puede llevar a la omisión de una cantidad no menor de casos y perder la oportunidad de tratamiento^(3,38,43).

El consenso europeo 2024⁽⁴⁴⁾ sugiere que para realizar una adecuada clasificación del RN como sintomático o asintomático, es necesario realizar una adecuada antropometría, un examen físico exhaustivo y conjunto con paraclínica que incluya hemograma completo, hepatograma con bilirrubinas y sus fracciones así como enzimas hepáticas, una evaluación oftalmológica y una evaluación auditiva. Los síntomas, signos y alteraciones paraclínicas que constituyen sintomatología atribuible al CMV y que deben despistarse mediante la evaluación se encuentran resumidos en la tabla 4.

En el consenso chileno, su grupo de expertos sugiere definir como RN “verdaderamente asintomático” a aquel que luego de una detallada evaluación clínica, oftalmológica, audiológica, exámenes de laboratorio y de imagen, no presenta hallazgos compatibles con

CMVc⁽³⁾.

La mayoría de RN infectados son asintomáticos (90%). Esto se debe a que la mayor parte de estas infecciones resultan de una reactivación del virus materno, lo que implica que el RN nace con anticuerpos protectores. El RN prematuro tiene una menor cantidad de anticuerpos transferidos y, por lo tanto, un mayor riesgo de infección sintomática.

La infección sintomática puede manifestarse como neumonitis, hepatitis, enteritis y, con menos frecuencia, linfadenopatía o meningitis aséptica. La neumonitis es indistinguible de otros tipos de neumonía atípica en el neonato.

La hepatitis suele ser poco sintomática, manifestándose en la mayoría de los casos por hepatomegalia o hepatoesplenomegalia, ictericia leve y aumento moderado de transaminasas, aunque se han descrito casos graves con afectación multisistémica, hipertensión portal y progresión a cirrosis. Las transaminasas suelen alcanzar su valor máximo a las 2-3 semanas de la infección, disminuyendo a valores normales en 5-6 semanas, aunque pueden permanecer elevadas durante meses. La enteritis suele manifestarse con distensión y dolor abdominal, vómitos y diarrea acuosa. En ocasiones el cuadro clínico es más grave con la aparición de sangrado gastrointestinal.

El compromiso del SNC se asocia a pérdida progresiva de la audición, retraso del desarrollo psicomotor (RDSM), epilepsia, parálisis cerebral y alteraciones visuales, en porcentajes no bien definidos. El cerebro del feto es especialmente vulnerable a las lesiones causadas por CMV a raíz de la citotoxicidad directa, inflamación y activación de las células de la microglia, siendo uno de los rasgos más característicos de la infección por CMV la ecogenicidad periventricular que evoluciona posteriormente a quistes del cuerno occipital. La causa del RDSM se cree que se debe a la sensibilidad de las células del SNC en crecimiento por los efectos apoptóticos y líticos del CMV, llevando a un daño estructural. La HNS asociada a la infección por CMV se debería a un daño coclear y del sistema vestibular secundario a la replicación viral y respuesta inmune a la infección⁽³⁾.

Los RN portadores de un CMVc, a su vez, se pueden clasificar de acuerdo a la severidad de la enfermedad^(3,38,45).

Los pacientes con una enfermedad grave son aquellos que tienen compromiso del SNC, evidenciada por microcefalia, afectación auditiva o visual, alteraciones en los estudios imagenológicos, o confirmación de infección en LCR. La afectación órgano específica, con compromiso sustancial de su función, así como una infección que afecta múltiples parénquimas, también se considerará una infección grave.

Tabla 4. Manifestaciones clínicas, laboratorio y neuroimagen en CVMc.

Manifestaciones clínicas

- Hepatoesplenomegalia.
- Petequias, púrpura o “blueberry muffin rash in a newborn”.
- Ictericia verdínica.
- Microcefalia (perímetro cefálico <-2 DE para la edad gestacional).
- PEG simétrico (<-2 DE para la edad gestacional).
- Convulsiones sin otra explicación.

Laboratorio

- Ictericia prolongada con aumento de transaminasas.
- Hiperbilirrubinemia conjugada.
- Trombocitopenia inexplicable, considere si leucopenia o anemia.

Neuroimagen

- Calcificación intracraneal (generalmente periventricular).
- Ventriculomegalia intracraneal sin otra explicación.
- Quistes periventriculares, pseudoquistes subependimarios, quistes germinolíticos, anomalías de la sustancia blanca, atrofia cortical, trastornos de la migración, hipoplasia cerebelosa, vasculopatía lenticulostriada.

Oftalmológico

Hallazgos anormales en el examen oftalmológico compatibles CMVc (coriorretinitis). Valorar en caso de cataratas congénitas.

Hipoacusia sensorio neural al nacer o de inicio tardío

Seroconversión materna

Considerar en mujeres con infección por CMV conocida (IgG seropositiva conocida al inicio del embarazo), en particular si los síntomas o el examen virológico son compatibles con la sospecha de CMV reactivación/reinfección.

Los pacientes con enfermedad leve son aquellos que tienen, en general, una historia clínica compatible, o son RN PEG simétricos, pero que presentan una evaluación clínica normal y que presentan alguna alteración paraclínica aislada que se resuelve espontáneamente en menos de dos semanas.

Existe un tercer grupo de pacientes con enfermedad que se refiere como moderada, cuya composición es muy heterogénea. El consenso europeo de 2017⁽³⁸⁾ plantea clasificar dentro de este grupo a los pacientes con al menos dos alteraciones leves que se mantienen en el tiempo.

En la siguiente tabla se resumen las manifestaciones clínicas y de laboratorio compatibles con CMVc (Tabla 4).

Evaluación clínica y paraclínica del RN con CMVc confirmado

Es fundamental un examen físico completo y detallado del RN valorando piel y mucosas en busca de ictericia y petequias, visceromegalias y alteraciones oculares. Realizar un examen neurológico para pesquisar ha-

llazgos sutiles como letargia, hipotonía e hipertonia es de gran importancia. También como parte de la evaluación clínica realizar antropometría y clasificar al RN^(3,46,47).

La evaluación completa y detallada de laboratorio es importante para objetivar el compromiso de órgano blanco y categorizar adecuadamente en sintomático o “verdadero asintomático”. Incluye los siguientes exámenes de laboratorio:

- Hemograma completo con recuento plaquetario.
- Enzimas hepáticas: GOT, GPT, GGT, bilirrubina total y conjugada.
- Función renal (antes de iniciar la terapia): creatinemia, nitrógeno ureico, orina completa.
- Pruebas audiológicas (respuesta evocada del tronco encefálico; las otoemisiones acústicas no son suficientes para detectar la hipoacusia auditiva central en CMVc).
- Evaluación oftálmica: las alteraciones oftalmológicas se ven en un 20% de los RN con CMVc sintomático. La principal manifestación es la coriorretinitis (10%-21%).
- Ecografía encefálica. Es el estudio de primera línea para el RN con CMVc por ser de fácil acceso y alta sensibilidad. La tríada conformada por quistes germinolíticos, calcificaciones periventriculares y ventriculomegalia se observa en un tercio de estos pacientes. Con menos frecuencia se puede observar hidrocefalia, adhesiones ventriculares y quistes subependimarios o caudotálámicos. Otra lesión encontrada frecuentemente es la vasculopatía lenticuloestriada (aumento de la ecogenicidad de los vasos lenticuloestriados), por sí sola no se considera un hallazgo compatible con CMVc^(3,48).

- Resonancia magnética de cráneo. Clásicamente se realizaba a pacientes que presentaran alteraciones previamente en la ecografía; sin embargo, la evidencia muestra que existe un número no despreciable, entorno al 20%, que puede no tener lesiones evidentes en ecografía, pero sí observarse en la resonancia. La RM se puede realizar con éxito en RN sin necesidad de sedación, es muy sensible y está libre de los riesgos de la exposición radiológica que presenta la tomografía computarizada. Tiene capacidad limitada para la detección de calcificaciones cerebrales, pero tiene una sensibilidad altamente superior a la ecografía y tomografía para la detección de lesiones de sustancia blanca, alteraciones de la migración neuronal y lesiones parenquimatosas^(48,49). Los hallazgos más característicos incluyen anomalías de la sustancia blanca (42%), malformaciones del desarrollo cortical (10%) e hipoplasia cerebelar (2,8%)⁽⁴⁹⁾. Al momento actual, la ecografía encefálica sigue siendo el método de imagen más utilizado y más confiable para el diagnóstico

del CMVc.

- Punción lumbar. Los estudios han mostrado ADN de CMV detectable en el LCR, y los biomarcadores elevados como la $\beta 2$ -microglobulina sugieren un mal pronóstico. Sin embargo, otros no han mostrado valor pronóstico adicional de las muestras de LCR obtenidas en el contexto clínico, si bien puede aportar información adicional, como mencionamos anteriormente, la punción lumbar no es mandataria en estos pacientes^(3,38).

La detección de ADN CMV en LCR confirma el compromiso del SNC, pero un resultado negativo no lo descarta. Si se encuentra LCR con ADN CMV, se considera un RN sintomático y por ende requiere inicio de tratamiento.

Tratamiento

Todos los pacientes que presenten una enfermedad grave o moderada de acuerdo a las clasificaciones propuestas deberán recibir tratamiento^(3,38,39,44). En el caso de los pacientes con presentación leve, se deberá discutir cada caso de forma individualizada. En la tabla 5 se encuentran resumidas las indicaciones de tratamiento de acuerdo a diferentes guías y consensos.

El tratamiento será con valganciclovir o con ganciclovir. Se prefiere, cuando el paciente tolera la vía oral, el uso de valganciclovir. La duración del tratamiento con valganciclovir será de seis meses, ya que la evidencia respalda que un tratamiento más prolongado se asocia a mejores resultados auditivos y neurológicos al evaluarlos a los dos años^(3,44).

La dosis de tratamiento será de 16 mg/kg/dosis cada 12 horas vía oral.

En caso de utilizar ganciclovir por la gravedad del paciente, o la intolerancia digestiva, la dosis será de 6 mg/kg/dosis cada 12 horas por vía intravenosa.

Estos fármacos son generalmente seguros y bien tolerados. La ventaja de valganciclovir radica en que se utiliza por vía oral, lo que evita la necesidad de contar con una vía venosa central durante un período prolongado, disminuyendo los riesgos asociados y la estancia hospitalaria. Resulta fundamental controlar los efectos adversos asociados a los mismos, con hemograma, hepatograma y función renal, inicialmente semanales, pudiendo espaciarse después del primer mes de tratamiento. Se observa neutropenia hasta en 60% de los pacientes, ocurriendo generalmente durante el primer mes de tratamiento. Esto se informa con menos frecuencia con valganciclovir que con ganciclovir (21% en comparación con 65%)⁽³⁸⁾. La plaquetopenia, la anemia, el aumento de las transaminasas y las alteraciones de la función renal también se pueden encontrar.

Algunos autores sugieren suspender el tratamiento

Tabla 5. Comparación de las indicaciones de tratamiento de acuerdo a diferentes consensos.

	Guía Europea 2017 ⁽³⁸⁾	Guía Europea 2024 ⁽⁴⁴⁾	Rawlinson 2017 Australia ⁽⁴²⁾	Red Book AAP 2021-2024 ⁽⁶⁴⁾	Consenso Chileno 2021 ⁽³⁾
Alteración del SNC, incluyendo coriorretinitis	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Enfermedad severa	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Enfermedad moderada	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Enfermedad leve	No, valoración caso a caso	Sí, 6 semanas. No tratar al PEG aislado	No	Insuficientes datos para recomendar. Caso a caso	Área gris, considerar caso a caso
Sordera neurosensorial aislada uni o bilateral	Sí	Sí	No	No	Sí
Asintomático	No	No	No	No	No

si el número de neutrófilos desciende a menos de 500 células/mm³ y el de plaquetas por debajo de 50.000 células/mm³, o disminuirlo a mitad de dosis si se encuentran los neutrófilos por debajo de 750 células/mm³. No debería reanudarse el tratamiento mientras los neutrófilos se encuentren por debajo de 500 células/mm³, las plaquetas por debajo de 25.000/mm³ o la hemoglobina por debajo de 8,0g/dl⁽³⁾. La utilización de estimuladores de unidades formadoras de colonias de neutrófilos permite aumentar el número de éstos y mantener el tratamiento⁽³⁹⁾.

No se han evaluado los efectos secundarios a largo plazo en neonatos tratados con ganciclovir o valganciclovir⁽³⁴⁾.

Seguimiento

La sordera neurosensorial es la secuela más común de la infección por CMVc. Aproximadamente 22% a 65% de los bebés con CMVc sintomático desarrollan HNS. Se ha estimado que los RN con síntomas al nacer tienen seis veces más probabilidades que aquellos sin síntomas de desarrollar HNS^(50,51).

El 13% de los pacientes asintomáticos pueden desarrollar sordera neurosensorial y peor desarrollo neurológico. El tratamiento con ganciclovir/valganciclovir demostró mejorar dicho pronóstico⁽²⁾.

La recomendación de seguimiento auditivo se basa en estudios de vigilancia a largo plazo de HNS en CMVc. Se sugiere un seguimiento frecuente durante los primeros dos años de vida porque este es el período de mayor riesgo para el desarrollo de la pérdida auditiva asociada a CMVc y un período crítico para el desarrollo del lenguaje. El seguimiento se debe continuar hasta la primera infancia, porque el deterioro de

la audición continúa durante ésta.

Los datos del seguimiento oftalmológico, en general, se basan en pocos estudios, siendo el principal factor de riesgo de mal pronóstico visual la presencia de síntomas al nacer, especialmente el compromiso del SNC⁽⁵²⁾. Se recomienda un seguimiento oftálmico anualmente hasta los cinco años^(3,38).

Se recomienda seguimiento neurológico y del neurodesarrollo a los 3, 6, 12 y 24 meses en los RN con CMVc sintomático y en el caso de asintomáticos a los 12 y 24 meses. Se ha visto posible asociación de CMVc con trastorno del espectro autista, déficit atencional e hiperactividad, trastornos del lenguaje y otros trastornos del neurodesarrollo⁽³⁾.

Prevención

Prevención de la infección por citomegalovirus en la mujer embarazada

La primoinfección materna podría prevenirse durante el embarazo a través de educación, con medidas sencillas de higiene y mediante la identificación de poblaciones de embarazadas en riesgo como convivientes con niños menores de tres años o trabajadoras en educación inicial^(38,53).

Hay cuatro tipos de vacunas de CMV en desarrollo: vacunas a virus vivo atenuado, inactivadas, vacunas en base a vectores virales y a ácidos nucleicos ADN/ARN, y a la fecha tres con ensayos clínicos en fases iniciales en seres humanos^(54,55).

La principal dificultad para generar eficacia en una vacuna contra CMV se debe a las características propias del virus y la vacuna debe ser capaz de controlar tanto la primoinfección como los episodios de reactivación o reinfección⁽⁵⁶⁾.

Prevención de la infección fetal

La inmunización pasiva, basada en la administración de inmunoglobulina anti-CMV a mujeres con riesgo de transmitir CMV al feto, es actualmente un área de investigación clínica. Su utilidad se basa en que la presencia de anticuerpos neutralizantes disminuiría el paso del CMV por la placenta. Esto es debido a la alta concentración y avidéz de los anticuerpos de la IgG-CMV y al efecto inmunomodulador frente a la inflamación placentaria y órganos fetales generada por el CMV^(50,57,58).

Con la evidencia disponible actualmente no se puede recomendar el uso sistemático de inmunoglobulina para la prevención de la infección fetal^(59,60).

En cuanto a los fármacos antivirales para la prevención de la infección fetal, en el embarazo las alternativas se reducen por el riesgo potencial de teratogenicidad. El ganciclovir y su prodroga valganciclovir es el antiviral más eficaz en el tratamiento del CMV, pero dado que generan genotoxicidad *in vitro*, pertenecen a la categoría C de la Food and Drug Administration (FDA). No hay datos a la fecha de su uso para evitar infección fetal⁽⁶¹⁾. Aciclovir y valaciclovir presentan un perfil de seguridad adecuado para el uso durante el embarazo (categoría B, FDA) con una tasa de malformaciones fetales equivalente a la población general. El consenso chileno recomienda el tratamiento con valaciclovir frente a un caso de primoinfección demostrada en el primer trimestre, 8 g/día, 2 g c/6 horas⁽³⁾.

La pauta de dosificación de valaciclovir para prevenir complicaciones renales, aunque son infrecuentes (falla renal aguda reversible, secundaria a acumulación del fármaco y precipitación de cristales en el túbulo renal proximal), es la de 8 g/24 hs en cuatro dosis, presenta alta biodisponibilidad administrada por vía oral⁽¹⁴⁾.

El valaciclovir es recomendado para prevenir la transmisión vertical en gestantes que adquirieron la infección en el primer trimestre o en el período perigestacional y con diagnóstico serológico antes de las 14 semanas. El tratamiento debe iniciarse lo antes posible luego del diagnóstico, se debe mantener hasta el resultado de la amniocentesis, con monitorización de función renal semanal inicialmente y luego cada dos semanas hasta la finalización del tratamiento preventivo^(3,14).

Se debe realizar seguimiento con hemograma, enzimograma hepático (transaminasas) la primera semana después del inicio, y posteriormente cada dos semanas.

Las contraindicaciones para la administración del fármaco son la presencia de enfermedad hepática o re-

nal, alergia al valaciclovir, hiperémesis gravídica.

En caso de infección fetal comprobada no existen a la fecha publicaciones de estudios randomizados, controlados que evalúen este escenario de tratamiento. Se puede considerar el tratamiento con valaciclovir en casos de infección fetal demostrada, sin lesiones profundas en las neuroimágenes fetales independiente de la edad gestacional⁽³⁾. No se recomienda el uso de inmunoglobulina Ig-CMV para el tratamiento de infección fetal demostrada⁽³⁾.

Proyección a futuro

Para futuras estrategias de vacunación y prevención es esencial comprender las características virológicas, inmunológicas y otras características de riesgo asociadas con la transmisión intrauterina en mujeres con infección materna por CMV no primaria.

Los programas de educación sobre el CMV son necesarios para aumentar la conciencia y proporcionar información precisa sobre el CMV, tanto a las madres como a los proveedores de atención médica. Se necesitan estudios adicionales para evaluar la efectividad de las intervenciones conductuales breves durante el embarazo para reducir los comportamientos de riesgo maternos de CMV y, por lo tanto, las infecciones por CMV⁽⁶²⁾.

Estados y numerosos hospitales han desarrollado protocolos de detección de CMV específicos dentro de los programas de detección de audición del RN.

Sin embargo, sin el cribado universal de CMV, la mayoría de los niños con CMVc se perderán y no será posible identificar a los RN con CMVc que están en riesgo de HNS de aparición tardía⁽⁶²⁾.

En la actualidad, la detección universal de CMV no se realiza de forma rutinaria. Varios estados y hospitales han propuesto la prueba de detección de CMV dirigida a los RN que fallan en la prueba de audición como una estrategia para identificar a los bebés con SNHL relacionada con el CMV al nacer. Sin embargo, los hallazgos de un gran estudio multicéntrico mostraron que solo el 57% de los bebés infectados por CMV con HNS confirmada durante la primera infancia, serían identificados mediante un enfoque de detección selectiva de CMV. Estos hallazgos argumentan a favor de la detección universal de CMV de todos los RN para la detección temprana e intervenciones oportunas. Además, un enfoque universal identificaría a los lactantes de CMVc que tienen un mayor riesgo de SNHL de aparición tardía⁽⁶²⁾.

El momento de la detección universal del CMV es ahora. Aunque se ha demostrado que la detección de CMV tanto dirigida como universal es rentable, la detección universal proporciona mayores ahorros netos

y la mayor oportunidad para la atención dirigida.

La prevalencia de la infección congénita por CMV, sus secuelas asociadas, la disponibilidad de una herramienta de detección de saliva simple, el tratamiento antiviral disponible y las terapias dirigidas para la discapacidad auditiva exigen que actuemos ahora para hacer realidad la detección universal^(63,64).

Para concluir, declaramos que el almacenamiento de larga duración de gota de sangre seca es esencial, ya que estas muestras pueden ser herramientas de diagnóstico útiles y económicas para biobancos a largo plazo que permitan el diagnóstico de las principales enfermedades infecciosas, incluido el CMV⁽³³⁾.

Conclusiones

A pesar del impacto significativo a largo plazo de la infección por CMVc hay evidencia limitada en la que basar muchas decisiones de tratamiento en la práctica clínica. En una era de detección perinatal mejorada, los fetos y los RN se someten a pruebas cada vez más frecuentes de CMV después de que se detectan anomalías durante la ecografía de rutina o la serología materna.

Tomando en cuenta su frecuencia y consecuencias incapacitantes, es llamativo que el CMVc sea menos conocido por la población general que otras afecciones con menor prevalencia, como el síndrome de Down, el síndrome de alcoholismo fetal y la espina bífida.

Esta falta de conciencia es problemática dado que actualmente la única forma de prevenir la infección fetal es mediante prácticas higiénicas cuidadosas, como lavarse las manos y evitar posibles fuentes de CMV.

El desarrollo de guías nacionales o locales para el abordaje sistemático de esta patología tanto en la mujer embarazada y el feto, como en el RN, resultan fundamentales no solo para estandarizar el cuidado y mejorar los resultados perinatales y a largo plazo, sino también para que los profesionales sanitarios tomen conciencia de la importancia de esta patología y cómo ésta, en muchos casos, puede generar morbilidad severa y mortalidad si no se tiene un alto índice de sospecha.

Resulta difícil terminar esta revisión sin referirse a la necesidad de avanzar en un programa nacional de búsqueda sistematizada de CMVc en todos los RN, o al menos inicialmente en aquellos que tengan un alto riesgo de padecerlo. Existen diversos ejemplos de screening, tanto universales como dirigidos, como el caso chileno, o algunos estados en Estados Unidos, desde donde aprender y avanzar. La evidencia, como fuera mencionado, es cada vez más contundente en la necesidad de avanzar en este sentido.

Referencias bibliográficas

1. Marsico C, Kimberlin D. Congenital cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment. *Ital J Pediatr* 2017; 43(1):38. doi: 10.1186/s13052-017-0358-8.
2. Dendi Á, Mattos M, Sobrero H, Moraes M. Serie de casos de pacientes con infección congénita a citomegalovirus sintomática en el Servicio de Recién Nacidos del Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Arch Pediatr Urug* 2019; 90(6):328–34. doi: 10.31134/ap.90.6.5.
3. Izquierdo G, Sandoval A, Abarzúa F, Yamamoto M, Rodríguez J, Silva M, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y manejo de la infección por citomegalovirus en la mujer embarazada y el recién nacido. *Rev Chil infectol* 2021; 38(6):824–56. doi: 10.4067/s0716-10182021000600824.
4. Pignatelli S, Dal Monte P, Rossini G, Landini M. Genetic polymorphisms among human cytomegalovirus (HCMV) wild-type strains. *Rev Med Virol* 2004; 14(6):383–410. doi: 10.1002/rmv.438.
5. Manicklal S, Emery V, Lazzarotto T, Boppana S, Gupta R. The “silent” global burden of congenital cytomegalovirus. *Clin Microbiol Rev* 2013; 26(1):86–102. doi: 10.1128/CMR.00062-12.
6. Zuhair M, Smit G, Wallis G, Jabbar F, Smith C, Devleeschauwer B, et al. Estimation of the worldwide seroprevalence of cytomegalovirus: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol* 2019; 29(3):e2034. doi: 10.1002/rmv.2034.
7. Renzette N, Bhattacharjee B, Jensen J, Gibson L, Kowalik T. Extensive genome-wide variability of human cytomegalovirus in congenitally infected infants. *PLoS Pathog* 2011; 7(5):e1001344. doi: 10.1371/journal.ppat.1001344.
8. Binder T, Siegert W, Kruse A, Oettle H, Wilborn F, Peng R, et al. Identification of human cytomegalovirus variants by analysis of single strand conformation polymorphism and DNA sequencing of the envelope glycoprotein B gene region-distribution frequency in liver transplant recipients. *J Virol Methods* 1999; 78(1-2):153–62. doi: 10.1016/s0166-0934(98)00173-6.
9. Gilbert C, Handfield J, Toma E, Lalonde R, Bergeron M, Boivin G. Human cytomegalovirus glycoprotein B genotypes in blood of AIDS patients: lack of association with either the viral DNA load in leukocytes or presence of retinitis. *J Med Virol* 1999; 59(1):98–103.
10. Bale J, Murph J, Demmler G, Dawson J, Miller J, Petheram S. Intrauterine cytomegalovirus infection and glycoprotein B genotypes. *J Infect Dis* 2000; 182(3):933–6. doi: 10.1086/315770.
11. Barbi M, Binda S, Caroppo S, Primache V, Didò P, Guidotti P, et al. CMV gB genotypes and outcome of vertical transmission: study on dried blood spots of congenitally infected babies. *J Clin Virol* 2001; 21(1):75–9. doi: 10.1016/s1386-6532(00)00188-8.
12. Bhutta Z. Neonatal infections. *Curr Opin Pediatr* 1997; 9(2):133–40. doi: 10.1097/00008480-199704000-00003.
13. Dietrich M, Schieffelin J. Congenital Cytomegalovirus Infection. *Ochsner J* 2019; 19(2):123–130. doi: 10.31486/toj.18.0095.
14. Goncá A, López M, Guirado L. Protocolo: infecciones torch y parvovirus b19 en la gestación. Barcelona: Universitat de Barcelona, Hospital Sant Joan de Déu, Hospital Clínic, 2021.
15. Chatzakis C, Ville Y, Makrydimas G, Dinas K, Zavlanos A, Sotiriadis A. Timing of primary maternal cytomegalovirus infection and rates of vertical transmission and fetal consequences. *Am J Obstet Gynecol* 2020; 223(6):870–883.e11. doi:

10.1016/j.ajog.2020.05.038.

16. Cofre F, Delpiano L, Labraña Y, Reyes A, Sandoval A, Izquierdo G. Síndrome de TORCH: enfoque racional del diagnóstico y tratamiento pre y post natal. Recomendaciones del Comité Consultivo de Infecciones Neonatales Sociedad Chilena de Infectología, 2016. *Rev Chilena Infectol* 2016; 33(2):191-216. doi: 10.4067/S0716-10182016000200010.
17. Nigro G, Anceschi M, Cosmi E. Clinical manifestations and abnormal laboratory findings in pregnant women with primary cytomegalovirus infection. *BJOG* 2003; 110(6):572-7.
18. Revello M, Vauloup C, Grangeot L, van Helden J, Dickstein Y, Lipkin I, et al. Clinical evaluation of new automated cytomegalovirus IgM and IgG assays for the Elecsys® analyser platform. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2012; 31(12):3331-9. doi: 10.1007/s10096-012-1700-0.
19. Sellier Y, Guillemot T, Ville Y, Leruez M. Comparison of the LIAISON® CMV IgG Avidity II and the VIDAS® CMV IgG Avidity II assays for the diagnosis of primary infection in pregnant women. *J Clin Virol* 2015; 72:46-8. doi: 10.1016/j.jcv.2015.08.018.
20. Costa C, Alonzo I. Infecciones congénitas, valor del ultrasonido. En: De Agostini M, Alonzo I. Guías para la aplicación clínica del ultrasonido obstétrico y ginecológico. Montevideo: SEGU, 2017:65-79.
21. Leruez M, Ren S, Magny J, Jacquemard F, Couderc S, Garcia P, et al. Accuracy of prenatal ultrasound screening to identify fetuses infected by cytomegalovirus which will develop severe long-term sequelae. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2021; 57(1):97-104. doi: 10.1002/uog.22056.
22. Khalil A, Sotiriadis A, Chaoui R, da Silva F, D'Antonio F, Heath P, et al. ISUOG practice guidelines: role of ultrasound in congenital infection. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2020; 56(1):128-51. doi: 10.1002/uog.21991.
23. Malinger G, Lev D, Lerman T. Imaging of fetal cytomegalovirus infection. *Fetal Diagn Ther* 2011; 29(2):117-26. doi: 10.1159/000321346.
24. Malinger G, Lev D, Zahalka N, Ben Z, Watemberg N, Kidron D, et al. Fetal cytomegalovirus infection of the brain: the spectrum of sonographic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003; 24(1):28-32.
25. Vintzileos A, Campbell W, Nochimson D, Weinbaum P. Degree of oligohydramnios and pregnancy outcome in patients with premature rupture of the membranes. *Obstet Gynecol* 1985; 66(2):162-7.
26. Doneda C, Parazzini C, Righini A, Rustico M, Tassis B, Fabbri E, et al. Early cerebral lesions in cytomegalovirus infection: prenatal MR imaging. *Radiology* 2010; 255(2):613-21. doi: 10.1148/radiol.10090749.
27. Salomon L, Alfievic Z, Da Silva F, Deter R, Figueras F, Ghi T, et al. ISUOG practice guidelines: ultrasound assessment of fetal biometry and growth. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 53(6):715-23. doi: 10.1002/uog.20272.
28. Borrell A, Borobio V, Sabrià J, Miró I. Protocolo: amniocentesis. Barcelona: Universitat de Barcelona, Hospital Sant Joan de Déu, Hospital Clínic, 2018.
29. Borrell A. Guía clínica: cordocentesis. Barcelona: Hospital Clínic de Barcelona, Institut Clínic de Ginecologia, Obstetricia y Neonatología, Servicio de Medicina Materno-Fetal, Área de Medicina Fetal, Unidad Clínica de Diagnóstico Prenatal, 2010.
30. Enders M, Daiminger A, Exler S, Ertan K, Enders G, Bald R. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection in 115 cases: a 5 years' single center experience. *Prenat Diagn* 2017; 37(4):389-98. doi: 10.1002/pd.5025.
31. La Torre R, Nigro G, Mazzocco M, Best A, Adler S. Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease. *Clin Infect Dis* 2006; 43(8):994-1000. doi: 10.1086/507634.
32. Grannum P. Ultrasound examination of the placenta. *Clin Obstet Gynaecol* 1983; 10(3):459-73.
33. Pellegrinelli L, Alberti L, Pariani E, Barbi M, Binda S. Diagnosing congenital Cytomegalovirus infection: don't get rid of dried blood spots. *BMC Infect Dis* 2020; 20(1):217. doi: 10.1186/s12879-020-4941-z.
34. Shahar K, Pardo J, Peled O, Krause I, Bilavsky E, Witztzer A, et al. Valaciclovir to prevent vertical transmission of cytomegalovirus after maternal primary infection during pregnancy: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020; 396(10253):779-85. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31868-7.
35. Pinninti S, Ross S, Shimamura M, Novak Z, Palmer A, Ahmed A, et al. Comparison of saliva PCR assay versus rapid culture for detection of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34(5):536-7. doi: 10.1097/INF.0000000000000609.
36. De Monte A, Cannavo I, Caramella A, Ollier L, Giordanengo V. Validation de la technique de PCR en temps réel réalisée avec la trousse Abbott RealTime CMV sur automate m2000 pour la détection du cytomégalovirus dans les urines. *Ann Biol Clin (Paris)* 2016; 74(2):244-50. doi: 10.1684/abc.2016.1129.
37. Boppana S, Ross S, Shimamura M, Palmer A, Ahmed A, Michaels M, et al. Saliva polymerase-chain-reaction assay for cytomegalovirus screening in newborns. *N Engl J Med* 2011; 364(22):2111-8. doi: 10.1056/NEJMoa1006561.
38. Luck S, Wieringa J, Blázquez D, Henneke P, Schuster K, Butler K, et al. Congenital cytomegalovirus: a European expert consensus statement on diagnosis and management. *Pediatr Infect Dis J* 2017; 36(12):1205-13. doi: 10.1097/INF.0000000000001763.
39. Moraes M, Gesuele J, Rodríguez A, Vaz Ferreira C, Buonomo F, Ghione A, et al. Infección congénita por citomegalovirus. Primer reporte nacional de tratamiento con valganciclovir vía oral en recién nacidos. *Arch Pediatr Urug* 2013; 84(4):275-80.
40. Boppana S, Ross S, Novak Z, Shimamura M, Tolan R, Palmer A, et al. Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 2010; 303(14):1375-82. doi: 10.1001/jama.2010.423.
41. Ohyama S, Fujioka K, Fukushima S, Abe S, Ashina M, Ikuta T, et al. Diagnostic value of cytomegalovirus igm antibodies at birth in pcr-confirmed congenital cytomegalovirus infection. *Int J Mol Sci* 2019; 20(13):3239. doi: 10.3390/ijms20133239.
42. Rawlinson W, Boppana S, Fowler K, Kimberlin D, Lazzarotto T, Alain S, et al. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis* 2017; 17(6):e177-88. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30143-3.
43. Korndewal M, Oudesluis A, Kroes A, van der M, de Melker H, Vossen A. Long-term impairment attributable to congenital cytomegalovirus infection: a retrospective cohort study. *Dev Med Child Neurol* 2017; 59(12):1261-8. doi: 10.1111/dmcn.13556.
44. Leruez M, Chatzakis C, Lillier D, Blázquez D, Alarcon A, Bourgon N, et al. Consensus recommendation for prenatal, neonatal and postnatal management of congenital cytomegalovirus infection from the European congenital infection initiative (ECCI). *Lancet Reg Health Eur* 2024; 40:100892. doi:

- 10.1016/j.lanep.2024.100892.
45. Alarcón A, Baquero F. Revisión y recomendaciones sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección posnatal por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)* 2011; 74(1):52.e1-13. doi: 10.1016/j.anpedi.2010.05.024.
46. Alarcón J, Alarcón Y, Hering E, Buccioni R. Curvas antropométricas de recién nacidos chilenos. *Rev Chil Pediatr* 2008; 79(4):364-72. doi: 10.4067/S0370-41062008000400003.
47. Pittaluga E, Díaz V, Mena P, Corvalán S. Curva de crecimiento intrauterino para prematuros entre 23 a 36 semanas de edad gestacional. *Rev Chil Pediatr* 2002; 73(2):135-41. doi: 10.4067/S0370-41062002000200005.
48. Blázquez D, Soriano M, Martínez A, Baquero F, Frick M, Noguera A, et al. Role of magnetic resonance imaging and cranial ultrasonography in congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2019; 38(11):1131-7. doi: 10.1097/INF.0000000000002455.
49. Capretti M, Lanari M, Tani G, Ancora G, Sciutti R, Marsico C, et al. Role of cerebral ultrasound and magnetic resonance imaging in newborns with congenital cytomegalovirus infection. *Brain Dev* 2014; 36(3):203-11. doi: 10.1016/j.braindev.2013.04.001.
50. Swanson E, Schleiss M. Congenital cytomegalovirus infection: new prospects for prevention and therapy. *Pediatr Clin North Am* 2013; 60(2):335-49. doi: 10.1016/j.pcl.2012.12.008.
51. Dreher A, Arora N, Fowler K, Novak Z, Britt W, Boppana S, et al. Spectrum of disease and outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2014; 164(4):855-9. doi: 10.1016/j.jpeds.2013.12.007.
52. Capretti M, Marsico C, Guidelli S, Ciardella A, Simonazzi G, Galletti S, et al. Neonatal and long-term ophthalmological findings in infants with symptomatic and asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2017; 97:59-63. doi: 10.1016/j.jcv.2017.11.001.
53. Walker S, Palma R, Wood E, Shekleton P, Giles M. Cytomegalovirus in pregnancy: to screen or not to screen. *BMC Pregnancy Childbirth* 2013; 13:96. doi: 10.1186/1471-2393-13-96.
54. Lanzieri T, Gastañaduy P, Gambhir M, Plotkin S. Review of mathematical models of vaccination for preventing congenital cytomegalovirus infection. *J Infect Dis* 2020; 221(Suppl 1):S86-S93. doi: 10.1093/infdis/jiz402.
55. Esposito S, Chiopris G, Messina G, D'Alvano T, Perrone S, Principi N. Prevention of congenital cytomegalovirus infection with vaccines: state of the art. *Vaccines (Basel)* 2021; 9(5):523. doi: 10.3390/vaccines9050523.
56. Gerna G, Fornara C, Furione M, Lilleri D. Congenital human cytomegalovirus infection: a narrative review of maternal immune response and diagnosis in view of the development of a vaccine and prevention of primary and non-primary infections in pregnancy. *Microorganisms* 2021; 9(8):1749. doi: 10.3390/microorganisms9081749.
57. Benoist G, Leruez M, Magny J, Jacquemard F, Salomon L, Ville Y. Management of pregnancies with confirmed cytomegalovirus fetal infection. *Fetal Diagn Ther* 2013; 33(4):203-14. doi: 10.1159/000342752.
58. Leruez M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2017; 38:97-107. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.10.005.
59. Schwab I, Nimmerjahn F. Intravenous immunoglobulin therapy: how does IgG modulate the immune system? *Nat Rev Immunol* 2013; 13(3):176-89. doi: 10.1038/nri3401.
60. Nigro G, Adler S, La Torre R, Best A. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005; 353(13):1350-62. doi: 10.1056/NEJMoa043337.
61. Jacquemard F, Yamamoto M, Costa J, Romand S, Jaqz E, Dejean A, et al. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG* 2007; 114(9):1113-21. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01308.x.
62. Fowler K, Boppana S. Congenital cytomegalovirus infection. *Semin Perinatol* 2018; 42(3):149-54. doi: 10.1053/j.semperi.2018.02.002.
63. Ronchi A, Shimamura M, Malhotra P, Sánchez P. Encouraging postnatal cytomegalovirus (CMV) screening: the time is NOW for universal screening! *Expert Rev Anti Infect Ther* 2017; 15(5):417-9. doi: 10.1080/14787210.2017.1303377.
64. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Cytomegalovirus infection. En: American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases. Red Book: 2021-2024 report of Committee on Infectious Diseases. 32 ed. Itasca, IL: AAP, 2021:294-300.

Correspondencia: Dra. Florencia Clavijo.
Correo electrónico: florenciavijob@gmail.com

Disponibilidad de datos

El conjunto de datos que apoya los resultados de este estudio NO se encuentra disponible en repositorios de acceso libre.

Contribución de los autores

Todos los autores de este manuscrito han contribuido a la concepción y revisión crítica, y realizaron la aprobación final de la versión a publicar.

Helena Sobrero, ORCID 0000-0002-6142-0717.
Álvaro Dendi, ORCID 0000-0002-6776-7818.
Florencia Clavijo, ORCID 0000-0001-5291-5737.
Luis Gómez, ORCID 0000-0002-4770-1571.
Mario Moraes, ORCID 0000-0002-5174-2405.
Giannina Izquierdo, ORCID 0000-0002-1513-0161.