

## Infección congénita por Citomegalovirus

**Espinosa-Sotero Ma. Del Carmen\***  
**Tecuati Herrada Blanca Luz\*\***  
**Saltigeral Simental Patricia\*\*\***

\*Médico Infectólogo Pediatra egresada del Instituto Nacional de Pediatría,  
Médico adscrito al Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital General de México O.D.  
\*\*Médico Infectólogo Pediatra egresada del Instituto Nacional de Pediatría  
\*\*\* Médico adscrito al Servicio de Infectología Pediátrica,  
Área de Infectología neonatal, Instituto Nacional de Pediatría

### RESUMEN

En la actualidad, el citomegalovirus (CMV) es el agente más frecuente de infección congénita presente al nacimiento y es la principal causa infecciosa de sordera neurosensorial y de retraso psicomotor. Tiene una distribución mundial con una prevalencia que varía entre 0.5 y 2.4% de los recién nacidos vivos. Aproximadamente, 10% de los recién nacidos infectados por CMV presentaran síntomas al nacer, mientras que 90% son asintomáticos. Las manifestaciones más frecuentes son: petequias o púrpura, hepatosplenomegalia, ictericia, hipoacusia y microcefalia. En la infección asintomática, el hallazgo y secuela permanente más importante es la hipoacusia neurosensorial. El diagnóstico de la infección congénita por CMV se basa en los hallazgos clínicos, pruebas de laboratorio, estudios de gabinete y métodos moleculares, siendo la reacción en cadena de polimerasa cuantitativa (carga viral para CMV) el estándar de oro. El ganciclovir es un nucleósido análogo de la 2'-deoxiguanosina que inhibe la replicación del virus, se utiliza en dosis de 12 mg/kg/día, dos veces al día, durante seis semanas. La recomendación es que todos los neonatos con infección congénita y afección del sistema nervioso central (SNC) reciban tratamiento con ganciclovir para prevenir el desarrollo de hipoacusia y de alteraciones del lenguaje y el aprendizaje.

**Palabras clave:** *Citomegalovirus, infección congénita, diagnóstico, tratamiento.*

### ABSTRACT

*Cytomegalovirus* (CMV) is the most common infective agent associated with congenital infections at birth. It is the main cause of neurosensorial hearing loss and psychomotor retardation. CMV infection has worldwide distribution. The prevalence in newborns has been reported between 0.5 to 2.4%. About 10% of the infected newborns have symptoms at birth, while 90% are asymptomatic. The most common clinical manifestations are petechial and purpuric lesions, hepatomegalia, splenomegalia, ictericia, hypoacusia and microcephalus. In the asymptomatic infection cases, the most common finding and permanent sequelae is the neurosensorial hypoacusia. The CMV congenital infection is diagnosed on the basis of clinical findings and lab and image tests. Quantitative polymerase chain reaction (qPCR) is the gold standard, as it allows to quantify the number of copies of viral particles in the blood of patients. Gancyclovir is a nucleoside analogue of 2'-deoxyguanosine to inhibit virus replication. It is administered at 12 mg/Kg/day, twice a day, for six weeks. It is recommended that every neonate with congenital infection and CNS involvement should receive gancyclovir treatment in order to prevent both hypoacusia and speech and learning disorders.

**Key words:** *Cytomegalovirus, congenital infection, diagnosis, treatment.*

## Introducción

De las infecciones congénitas presentes al nacimiento, el *citomegalovirus* (CMV) es el agente causal más frecuente y, es actualmente, la principal causa infecciosa de sordera neurosensorial y de retraso psicomotor.<sup>1</sup> El CMV pertenece a la familia *Herpesviridae*, familia que se caracteriza por su estado de latencia posterior a la infección primaria. Es designado como *Herpesvirus 5* y referido como  $\beta$  *Herpesviridae*, por su propiedad de infectar a las células mononucleares y linfocitos. Es el virus más grande de esta familia y contiene 230 kpb de DNA en su genoma. Está compuesto de una doble cadena de DNA que está rodeada de una matriz icosaédrica de 162 capsómeros y esta a su vez de una envoltura lipídica que contiene glucoproteínas (25 a 35) altamente inmunógenas. Se conocen varios serotipos de CMV que guardan relación con la reinfección.

## Epidemiología

El *citomegalovirus* es un virus endémico sin variación estacional. Estudios de seroprevalencia han mostrado que la infección por CMV ocurre en todas las poblaciones y presenta variaciones de acuerdo con las condiciones socioeconómicas y culturales, con una prevalencia más alta en poblaciones de bajo nivel socioeconómico.

En la mayoría de los países industrializados, aproximadamente 50% de los adultos tienen evidencia serológica de infección pasada, en contraste con lo que ocurre en países en vías de desarrollo, donde la prevalencia es de 90 a 100% en niños mayores y adultos. En Estados Unidos y Europa occidental, la seroprevalencia para anticuerpos totales contra CMV en mujeres jóvenes varía de menos de 50% hasta 80%. En un estudio realizado en México para conocer la prevalencia de anticuerpos contra CMV en mujeres en edad reproductiva (13 a 44 años), en una muestra de 1885 mujeres, 91.6% fueron positivas y en el grupo de 15 a 20 años de edad esta seropositividad fue menor (85.5%), siendo este el grupo de mayor riesgo para adquirir la infección primaria por CMV durante el embarazo.<sup>2</sup>

La prevalencia de la infección congénita por CMV en el mundo varía entre 0.5 y 2.4% de los recién nacidos vivos.<sup>3</sup> En México, en un estudio realizado en la ciudad de San Luis Potosí, se encontró una incidencia de infección

congénita de 0.89% de los recién nacidos.<sup>4</sup> La mayoría de los casos de infección congénita por CMV se presentan cuando la madre adquiere la infección primaria durante el embarazo, lo que ocurre entre 1 y 4% de las gestantes seronegativas. En este caso, 30 a 40% de los fetos se infecta y aproximadamente 10% presenta síntomas al nacimiento; de estos, 12% fallece y de 50 a 90% presentan secuelas permanentes.<sup>5-7</sup> La infección también puede ocurrir en mujeres previamente inmunes por reactivación o reinfección viral. En esta situación, sólo 1 a 2% de los fetos se infecta y la mayoría son asintomáticos al nacimiento y de 7 a 15% de los niños con infección asintomática presenta secuelas de la infección a largo plazo.<sup>8</sup>

## Transmisión de la enfermedad

La transmisión vertical del CMV ocurre por tres vías principales: trasplacentaria, durante el paso por el canal del parto y la adquisición posnatal, a través de la alimentación con leche materna. La vía más importante de transmisión es la trasplacentaria, porque puede condicionar infección congénita y secuelas neurológicas permanentes. Puede ocurrir en cualquier trimestre del embarazo. El mayor porcentaje de secuelas permanentes se presenta cuando la primoinfección ocurre en las primeras 20 semanas de la gestación.

Transmisión perinatal. La infección puede ocurrir entre 25 y 50% de los recién nacidos de madres seropositivas para CMV, durante el paso por el canal del parto y contacto con secreciones cervicovaginales. Entre 2 y 28% de las mujeres embarazadas seropositivas para CMV excretan CMV en las secreciones cervicales y vaginales, principalmente al final del embarazo y entre 25 y 50% de los recién nacidos expuestos a estas secreciones pueden desarrollar manifestaciones clínicas (hepatomegalia, sepsis) entre las cuatro y seis semanas de edad.<sup>7-9</sup>

Transmisión posnatal. Ocurre a través de la alimentación con leche de madres seropositivas para CMV o bien como resultado de transfusión con sangre contaminada y otros hemoderivados; existe correlación entre el volumen total de sangre transfundida y el riesgo de adquirir CMV, un 24% de los recién nacidos hijos de madres seronegativas para CMV adquiere la infección posterior a transfusiones con volumen mínimo de 50 mL de paquete globular, cuando

el donador es seropositivo y, actualmente la prevalencia se estima entre 7 y 13%.<sup>10-13</sup>

## Patogenia

Inicia con la presencia y replicación del virus en la placenta (los hallazgos patológicos típicos son villitis coriónica, zonas de necrosis y presencia de inclusiones virales en las células del estroma) y posteriormente por diseminación hematogéna, se transfiere al feto, en donde continúa su replicación en el epitelio tubular renal.<sup>14</sup>

En las etapas tempranas del embarazo, el CMV es un potencial teratógeno para el feto; en el sistema nervioso central durante las semanas 12 y 24 de la gestación produce alteraciones en la migración neuronal y como consecuencia desarrollo anormal del cerebro. En etapas tardías del embarazo, cuando el desarrollo del cerebro es completo y ocurre la mielinización, el CMV produce lesiones en la sustancia blanca sin malformación de la corteza cerebral.<sup>15-18</sup> Histológicamente, se encuentran lesiones citopáticas y presencia de inclusiones intracitoplasmáticas con áreas focales de necrosis.

A nivel óptico, se encuentran inclusiones virales en las células epiteliales de los conductos semicirculares, membrana vestibular y cóclea, lo que resulta en hipoacusia o sordera neurosensorial.<sup>19</sup>

## Manifestaciones clínicas

Un 10% de los recién nacidos infectados por CMV presentan síntomas al nacer, mientras que 90% son asintomáticos. Las manifestaciones más frecuentes son: petequias o púrpura, hepatoesplenomegalia, ictericia, hipoacusia y microcefalia. Además, 40% de los recién nacidos pueden tener bajo peso para la edad gestacional y 35% son pretérmino. Un hallazgo muy sugestivo de infección congénita por CMV aunque poco frecuente, es la presencia de focos de eritropoyesis extramedular a nivel subdérmico, que da lugar a un exantema papular purpúrico con lesiones de 2 a 10 mm de diámetro distribuidos por toda la superficie corporal conocido como “blueberry muffin baby”.<sup>20</sup>

La infección congénita por CMV es causa de múltiples manifestaciones irreversibles del SNC como microcefalia y

calcificaciones intracraneales, usualmente con distribución periventricular y con menor frecuencia parenquimatosa, encefalitis, crisis convulsivas, retraso psicomotor, déficit visual y auditivo. Los hallazgos clínicos y de laboratorio se resumen en las tablas 1 y 2.<sup>20-21</sup>

El examen oftalmológico puede mostrar hemorragias en retina, cicatrices de coriorretinitis o coriorretinitis activa que se presenta en 25% de los recién nacidos con infección sintomática y en 2% de los asintomáticos.

La hipoacusia se presenta en aproximadamente 40.7-65% de los recién nacidos con infección congénita sintomática, comúnmente es bilateral, neurosensorial y progresiva. La hipoacusia puede estar presente desde el nacimiento o detectarse en etapas posteriores, también se presenta en 7 a 15% de los recién nacidos asintomáticos en los que frecuentemente es unilateral y progresiva.<sup>22-23</sup>

**Tabla 1.** Hallazgos clínicos al nacimiento en 106 pacientes con infección congénita por CMV.<sup>20-21</sup>

Hallazgos clínicos	Porcentaje
Prematurez	34
Peso bajo para edad gestacional	50
Petequias	76
Ictericia	67
Hepatomegalia	60
Púrpura	13
Alteraciones neurológicas	68
Microcefalia	53
Letargia/Hipotonía	27
Pobre succión	19
Crisis convulsivas	7

## Pruebas de laboratorio

La evaluación de la infección sintomática por CMV incluye:

Biometría hemática. En orden de frecuencia puede haber: trombocitopenia (<100,000 plaquetas/mm<sup>3</sup>) en 77%; anemia hemolítica en 51%; anemia en 7% y linfocitos atípicos de 7 a 15%.<sup>20-21</sup>

Pruebas de funcionamiento hepático. Elevación de la bilirrubina directa en 70 a 80% de los casos. Elevación de transaminasas (ALT >80 UI/L) en 79% de los recién nacidos infectados sintomáticos.<sup>20-21</sup>

En el líquido cefalorraquídeo es característico encontrar durante la primera semana de vida un incremento de las proteínas en relación con los parámetros normales para la edad en 46 a 50% de los casos.

**Tabla 2.** Hallazgos de laboratorio al nacimiento en 106 pacientes con infección congénita por CMV.<sup>20-21</sup>

Hallazgos de laboratorio	Porcentaje
ALT elevada (>80 UI/L)	79
Trombocitopenia	
< 100,000/mm <sup>3</sup>	77
<50,000/mm <sup>3</sup>	53
Bilirrubina directa >2 mg/dL	81
Bilirrubina directa >4 mg/dL	69
Hemólisis	51
Proteinorraquia >120 mg/dL	46

### Infección asintomática

La infección asintomática se presenta en más de 90% de los recién nacidos; el hallazgo y secuela permanente más importante es la hipoacusia neurosensorial que se presenta en 7 a 15% y es progresiva. De los recién nacidos con audición normal, entre 11 y 18% desarrollarán hipoacusia entre los dos y seis años de edad.<sup>22-24</sup>

Aproximadamente, 5% de los recién nacidos con infección asintomática tienen microcefalia y defectos neuromusculares y 2% cursan con coriorretinitis.<sup>21-25</sup>

### Diagnóstico prenatal

Los métodos disponibles son: cultivo viral, prueba de detección rápida por inóculo de orina en células MRC-5 (Shell vial) y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), estos se realizan en líquido amniótico y en muestras de vellosidades coriónicas de mujeres que adquieren la infección primaria por CMV durante el embarazo. Otros métodos útiles son las pruebas serológicas y el ultraso-

nido prenatal. El diagnóstico de infección fetal se puede realizar 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 semana 19 o 20.<sup>26</sup> El mejor método diagnóstico es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que tiene una sensibilidad de 90 a 98% y especificidad de 92 a 98%,<sup>26-27</sup> por lo que un resultado positivo prácticamente confirma la infección fetal, mientras que un resultado negativo la hace poco probable. Cuando la infección es asintomática, habitualmente la carga viral es por debajo de 10<sup>3</sup> copias/mL. La presencia de más de 10<sup>5</sup> copias/mL tiene una alta especificidad en el diagnóstico de la infección congénita sintomática.<sup>26</sup>

Una vez que se establece el diagnóstico de infección fetal, se recomienda un control ultrasonográfico estrecho, principalmente si la infección ocurrió en el primer trimestre de embarazo, ya que es el periodo de mayor riesgo de afección para el neonato. Los hallazgos ultrasonográficos compatibles con infección congénita por CMV son: 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.<sup>28-30</sup>

A pesar de los avances en el diagnóstico prenatal hay controversias, ya que no existen marcadores pronósticos prenatales y no se recomienda el tratamiento antiviral durante el embarazo y la mayoría de los recién nacidos infectados con CMV son asintomáticos.

### Diagnóstico al nacimiento

El diagnóstico de infección congénita por CMV se confirma mediante el aislamiento del virus en orina o saliva dentro de las primeras dos o tres semanas de vida ya que después de este tiempo es posible aislar el virus en recién nacidos infectados por vía perinatal o posnatal y es difícil determinar si la infección es congénita o no.

El cultivo viral convencional se utiliza poco porque los resultados tardan más de dos semanas. La detección del virus en orina mediante el cultivo (Shell-vial) tiene la ventaja de proporcionar resultados más rápido (24 a 48 horas) que el cultivo convencional. No están disponibles en nuestro medio.

**Serología.** Están disponibles varias pruebas serológicas para determinar la presencia de anticuerpos IgG e IgM contra CMV, como fijación de complemento, hemaglutinación, inmunofluorescencia indirecta entre otras. El método que más se utiliza en México es el de ELISA, el cual tiene una sensibilidad que varía de 30 a 89%, por lo que un resultado negativo no descarta la infección.

Los anticuerpos IgG son trasferidos por vía trasplacentaria y cuando no hay infección en el feto, disminuyen al primer mes de vida y desaparecen entre el cuarto y noveno mes, lo cual depende del título inicial. Cuando son producidos por el recién nacido, como consecuencia de infección por CMV, permanecen por más tiempo y en títulos séricos mayores que los de la madre. En el recién nacido se puede hacer un diagnóstico de presunción al encontrar un aumento de cuatro veces en los títulos de IgG en dos muestras pareadas.

Debido a que los anticuerpos IgM no atraviesan la placenta, su presencia en el recién nacido con sospecha de infección congénita por CMV es sugestiva de la misma. Es importante considerar que puede haber resultados falsos negativos por competencia entre los altos niveles de anticuerpos IgG maternos y los bajos niveles de IgM fetal y falsos positivos en presencia de factor reumatoide.

**Determinación de antígeno pp65.** La determinación de antígeno pp65 (proteína de la matriz viral) es de poca utilidad para el diagnóstico de infección congénita por CMV. En los recién nacidos sintomáticos la prueba puede ser positiva en 90.5% de los casos y en los asintomáticos en 76.6%, en comparación con la PCR que es positiva en 100% de los sintomáticos y de asintomáticos.

Actualmente, la reacción en cadena de polimerasa cuantitativa (carga viral para CMV) es el estándar de oro para el diagnóstico. Se detecta una región constante del genoma como Apo B, la cual nos permite detectar la presencia de este virus y cuantificarlo.

## Estudios de gabinete

Los hallazgos a la exploración física y resultados de laboratorio, pueden proveer de información suficiente para el diagnóstico de una infección congénita sintomá-

tica por CMV, sin embargo, la realización de estudios de imagen y neuroimagen son esenciales para la documentación de los efectos de CMV a diferentes órganos y sistemas.

**Radiografía PA de tórax.** La presencia de estertores crepitantes diseminados puede corresponder con un proceso neumónico por CMV, que es resultado de la aspiración de líquido amniótico al nacimiento; esta neumonía se conoce como neumonía alba y corresponde en las imágenes de rayos X a un infiltrado broncoalveolar difuso bilateral.<sup>31</sup>

El ultrasonido abdominal es útil para determinar las características, tamaño y ecogenicidad del hígado y del bazo.<sup>31</sup>

Los estudios de neuroimagen proveen información útil respecto a los efectos del CMV sobre el sistema nervioso central en desarrollo y la probabilidad de secuelas. Se encuentran entre ellos: la radiografía simple de cráneo, ultrasonido transfontanelar, tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear.

**Radiografía simple de cráneo.** En la radiografía simple de cráneo antero-posterior y lateral podemos observar calcificaciones intracraneales, sin embargo, en el momento actual si se encuentran disponibles la tomografía axial computarizada, es mejor realizar esta última.

**Ultrasonido transfontanelar.** La importancia de la ecografía transfontanelar en el recién nacido con sospecha de infección por CMV es que es un estudio no invasivo y de fácil disponibilidad. Debe tenerse especial atención a la presencia de vasculopatía lenticulostriada, calcificaciones parenquimatosas o periventriculares, quistes germinolíticos o periventriculares, el grado de dilatación ventricular o hipoplasia cerebelar.<sup>32</sup> Los hallazgos reportados por ultrasonido, deben ser corroborados por tomografía axial computada.

**Tomografía axial computada (TAC).** Hasta en 70% de los recién nacidos con infección sintomática por CMV se reportan imágenes anormales en la TAC. De estas anormalidades, 77% corresponden a calcificaciones intracerebrales. Entre otros hallazgos se reportan dilata-

tación ventricular, atrofia cortical que se observa hasta en 10% de los casos.<sup>33</sup> En el momento actual, la TAC sigue siendo el estudio de neuroimagen de elección en la infección sintomática por CMV; además de que se ha sugerido como predictor de retraso mental con sensibilidad de 100% y de discapacidad motora.<sup>32-33</sup>

Resonancia magnética nuclear: Barkovich y Lindan fueron los primeros en reportar por resonancia magnética alteraciones secundarias a infección sintomática por CMV en recién nacidos y lactantes. Estas alteraciones corresponden a displasias neocorticales como lisencefalia, y polimicrogiria, otras alteraciones como la displasia del hipocampo, hipoplasia cerebelosa y anomalías en la mielinización.<sup>32</sup> Sin embargo, su sensibilidad para la detección de calcificaciones periventriculares es menor que la de la tomografía axial computada, por lo que ésta última es el estudio de elección en el recién nacido con sospecha de infección sintomática por CMV. La RMN es el estudio de elección cuando se sospechan displasias neocorticales y defectos en la migración neuronal.<sup>32</sup>

Potenciales auditivos evocados de tallo. Los potenciales auditivos evocados de tallo cerebral son útiles para conocer el estado del aparato auditivo periférico en las hipoacusias de conducción y neurosensoriales, así como para valorar la vía auditiva troncoencefálica en los trastornos del SNC. En el recién nacido la vía auditiva periférica alcanza su maduración definitiva al final de la gestación, así como la porción central de la vía auditiva. La historia natural de la infección por CMV, sea esta sintomática o asintomática, es la progresión de la hipoacusia, por lo que su seguimiento es muy importante ya que puede tener un establecimiento tardío en 18% de los casos y se puede detectar hasta los seis años de edad; en 50% de los casos el deterioro es progresivo.<sup>34</sup> La importancia de reconocer a los recién nacidos con factores de riesgo para el desarrollo de hipoacusia neurosensorial ha sido un constante esfuerzo, tomando en cuenta la repercusión de esta sobre el desarrollo del lenguaje, lectura y comunicación; así como para poder limitar a futuro secuelas irreversibles y potencialmente progresivas.<sup>35</sup>

Secuelas de la infección congénita por CMV. Tablas 3 y 4.

**Tabla 3.** Secuelas en niños con infección congénita por CMV, de acuerdo al tipo de infección materna

Secuela	Infección primaria (% con secuelas)	Reinfección (% con secuelas)
Hipoacusia neurosensorial	15	5
Sordera bilateral	8	0
IQ <70	13	0
Coriorretinitis	6	2
Otras secuelas neurológicas	6	2
Microcefalia	5	2
Crisis convulsivas	5	0
Retraso psicomotor	1	0
Sin secuelas	25	8

**Tabla 4.** Secuelas en pacientes con infección congénita por CMV de acuerdo a la presentación clínica

Secuela	Sintomático %	Asintomático %
IQ <70	55	3.7
Microcefalia	37.5	1.8
Crisis convulsivas	23.1	0.9
Paresia/Parálisis	12.5	0
Hipoacusia neurosensorial	58	7.4
Hipoacusia bilateral	37	2.7
Coriorretinitis	20.4	2.5

## Tratamiento

De acuerdo a los estudios realizados por Kimberlin todos los neonatos con infección congénita y afectación del SNC deben recibir tratamiento con ganciclovir en dosis de 12 mg/kg/día en dos dosis diarias por vía intravenosa durante seis semanas para prevenir el desarrollo de hipoacusia y de alteraciones en el lenguaje. Estos estudios demostraron que previene el deterioro de la función audi-

tiva y mejora los potenciales evocados auditivos a los 6 y 12 meses de vida (84%). No se observó deterioro auditivo en ningún niño tratado con ganciclovir a los seis meses de seguimiento, en comparación con 41% de los controles ( $p<0.01$ ). También se evidenció mayor incremento en la circunferencia cefálica en los pacientes tratados con ganciclovir (3.6 cm) comparados con los pacientes que no recibieron ganciclovir (2.5 cm) a las seis semanas de seguimiento ( $p<0.01$ ).<sup>36</sup> En los pacientes que presenten coriorretinitis o neumonitis como parte de la infección congénita por CMV se debe administrar ganciclovir.<sup>1</sup> Las únicas excepciones son los niños con hipoacusia profunda bilateral, insuficiencia renal (creatinina plasmática mayor a 1.5 mg/dL) o afectación estructural grave en el SNC especialmente hidro-anencefalia.<sup>36</sup>

La resistencia del CMV al ganciclovir es un problema importante que puede emerger durante el tratamiento, sin embargo, no se han reportado casos en neonatos con CMV congénito; esta se puede presentar en pacientes inmunocomprometidos previamente tratados con ganciclovir. Esta resistencia ocurre por una mutación en el gen UL97, en el cual se encuentra codificada la enzima encargada de la fosforilación del ganciclovir para que se convierta en un metabolito activo.<sup>37</sup>

El efecto adverso más frecuente de ganciclovir es la neutropenia, que se presenta en 63% de los casos. Esta puede estar en relación con la dosis pero también con la idiosincrasia del paciente y es reversible una vez que se suspende el tratamiento. La neutropenia grave puede requerir la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos e incluso la disminución de la dosis o la suspensión temporal del tratamiento.<sup>36</sup> Por lo tanto, se recomienda realizar biometría hemática semanal durante el tratamiento. Otros efectos adversos secundarios a mielosupresión son: leucopenia, trombocitopenia y anemia. También se ha descrito daño hepatocelular, fiebre, náusea, vómito, diarrea y disminución del recuento de espermatozoides y atrofia testicular y ovárica.<sup>36</sup>

El valganciclovir es un profármaco de ganciclovir cuya biodisponibilidad es de aproximadamente 60%. Un estudio reciente de farmacocinética en neonatos ha establecido que dosis de 16 mg/kg por vía oral son equivalentes a 6 mg/kg de ganciclovir intravenoso. Los

efectos secundarios más frecuentes son: neutropenia que se presenta en 38% de los pacientes, anemia y diarrea. Se recomienda biometría hemática semanal durante el primer mes y posteriormente quincenal hasta el final del tratamiento.<sup>38</sup> El valganciclovir por vía oral es bien tolerado en neonatos e inhibe la replicación viral de forma prolongada, incluso en prematuros de muy bajo peso. Aún no se recomienda su uso rutinario en niños.<sup>39</sup>

Actualmente Kimberlin y cols. están realizando un estudio fase III para evaluar la seguridad y eficacia de ganciclovir vs. valganciclovir en neonatos con CMV congénito. El objetivo primario del estudio es comparar el impacto en la evolución de la hipoacusia y el desarrollo neurológico de neonatos con CMV congénito sintomático, tratando durante seis semanas con ganciclovir por vía intravenosa *versus* seis meses de valganciclovir por vía oral.<sup>40</sup>

## Seguimiento

El seguimiento se recomienda tanto en los recién nacidos sintomáticos como asintomáticos. El seguimiento se resume en la tabla 5.<sup>41</sup>

**Tabla 5.** Seguimiento del Recién nacido con infección sintomática y asintomática

Evaluación	Edad
Audiológica	RN, 3, 6, 9, 12, 18, 24, 30 y 36 meses, anual hasta la edad escolar
Oftalmológica	RN, 12 meses, 3 años
Neurológica y del neurodesarrollo	En cada visita hasta la edad escolar

## Prevención

Actualmente no hay medidas eficaces para prevenir la infección congénita por CMV. Algunas recomendaciones prácticas son: a) evitar el riesgo ocupacional en mujeres embarazadas y b) tener precaución en el manejo de las secreciones de donde se ha aislado el virus.<sup>32</sup>

Se encuentran en investigación las siguientes vacunas contra CMV: CMV Towne 125 de virus vivos atenuados, vacuna glucoproteína B realizada por tecnología recom-

binante con nuevo adyuvante; canary pox, que utiliza un vector por tecnología recombinante de g B o antígeno ppb5 y Chimeric CMV con virus vivos atenuados con porciones de las cepas Towney Toledo del CMV.

### Correspondencia:

#### Dra. Ma. del Carmen Espinosa Sotero

Hospital General de México,  
Servicio de Infectología Pediátrica.  
Dr. Balmis 148, Colonia Doctores, México, D.F.  
Tel: (55) 27-89-20-00 ext. 1489

Correo electrónico: carmenespinosa6@hotmail.com

### REFERENCIAS

1. Malm G, Engman ML. Congenital cytomegalovirus infections. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:154-9.
2. Echániz-Aviléz G, Tamayo-Lagorreta E, et al. Prevalencia de anticuerpos contra citomegalovirus en mujeres en edad reproductiva. *Rev Salud Pub* 1993;35:20-26.
3. Dollard SC, Grosse SD, Ross DS .New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2007;17:353-63.
4. Noyola ED. Congenital cytomegalovirus infection in San Luis Potosí, México. *Pediatr Infect Dis J*, January 2003;22:1.
5. Ahlfors K, Ivarsson SA, Johnsson T, Svanberg L. Primary and secondary maternal cytomegalovirus infections and their relation to congenital infection. Analysis of maternal sera. *Acta Paediatr Scand* 1982;71:109-13.
6. Hagay ZJ, Biran G, Ornoy A, Reece EA. Congenital cytomegalovirus infection: a long-standing problem still seeking a solution. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:241-5.
7. Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome *JAMA* 1986;256:1904-8.
8. Stagno S, Pass RF, Dworsky ME. Congenital cytomegalovirus infection, the relative importance of primary and recurrent maternal infection. *N Engl J Med* 1982;306:945-9.
9. Alford CA, Stagno S, Pass RF, Britt WJ. Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis* 1990;12(Suppl.7):745-51.
10. Wu J, Tang ZY, Wu YX, Li WR. Acquired cytomegalovirus infection of breast milk in infancy. *Chin Med J* 1989;102:124-8.
11. Dworsky M, Yow M, Stagno S, Pass RF, Alford C. Cytomegalovirus infection of breast milk and transmission in infancy. *Pediatrics* 1983;72:295-9.
12. Minamishima I, Ueda K, Minematsu T, Minamishima Y, Umemoto M, Take H, et al. Role of breast milk in acquisition of cytomegalovirus infection. *Microbiol Immunol* 1994;38:549-52.
13. Ahlfors K, Ivarsson SA. Cytomegalovirus in breast milk of Swedish milk donors. *Scand J Infect Dis* 1985;17:11-3.
14. Muhlemann K, Miller RK, Metlay L, Menegus MA. Cytomegalovirus infection of the human placenta: an immuno-cytochemical study. *Hum Pathol* 1992;23:1234-7.
15. Sugita K, Ando M, Makino M, Takanashi J, Fujimoto N, Niimi H. Magnetic resonance imaging of the brain in congenital rubella virus and cytomegalovirus infections. *Neuroradiology* 1991;33:239-42.
16. Malm G, Grondahl E, Lewensohn-Fuchs I. Congenital cytomegalovirus infection: a retrospective diagnosis in a child with pachygryria. *Pediatr Neurol* 2000;22:407-8.
17. Van der Knaap M, Vermeulen G, Barkhof F, Hart AA, Loeber JG, Weel JF. Pattern of white matter abnormalities at MR imaging: use of polymerase chain reaction testing of Guthrie cards to link pattern with congenital cytomegalovirus infection. *Radiology* 2004;230:529-36.
18. Gressens P. Pathogenesis of migration disorders. *Curr Opin Neurol* 2006;19:135-40.
19. Stagno S, Reynolds DW, Amos CS, et al: Auditory and visual defects resulting from symptomatic and subclinical congenital cytomegaloviral and toxoplasma infections. *Pediatrics* 1977;59:669-678.
20. Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:93-99.
21. Shannon AR, Boppana SB. Congenital Cytomegalovirus Infection: Outcome and Diagnosis. *Semin Pediatr Infect Dis* 2004;16:44-49.
22. Williamson WD, Demmler GJ, Pert T AK, et al. Progressive hearing loss in infants with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 1992;90:862-866.
23. Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, et al. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 1997; 130:624-630.
24. Hicks T, Fowler KB, Richardson M, et al: Congenital cytomegalovirus infection and neonatal auditory screening. *J Pediatr* 1993;123:779-782.
25. Demmler GJ. Congenital Cytomegalovirus Infection and Disease. *Seminar Pediatr Infect Dis* 1999;110:195-200.
26. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2008;41:192-7.
27. Lazzarotto T, Gabrielli L, Lanari M, Guerra B, Bellucci T, Sassi M, et al. Congenital cytomegalovirus infection:

- Recent advances in the diagnosis of maternal infection. *Hum Immunol* 2004;65:410–5.
28. Adler SP, Nigro G, Pereira L. Recent advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infections. *Semin Perinatol* 2007;31:10–8.
29. Lipitz S, Achiron R, Zalel Y, Mendelson E, Tepperberg M, Gamzu R. Outcome of pregnancies with vertical transmission of primary cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 2002;100:428–33.
30. Malinge G, Lev D, Zahalka N, Ben Aroia Z, Watemberg N, Kidron D, et al. Fetal cytomegalovirus infection of the brain: the spectrum of sonographic findings. *Am J Neuroradiol* 2003;24:28–32.
31. De Vries Jennifer, et al. The ABCs of CMV. *Advances in Neonatal Care* 2007;7:248–255.
32. De Vries LS, et al. The spectrum of cranial ultrasound and magnetic resonance imaging abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. *Neuropediatrics* 2004;35:1131–19.
33. Boppana SB, Fowler KB, et al. Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 1997;99:4094–14.
34. Madden C, Wiley S, et al. Audiometric, clinical and educational outcomes in a pediatric symptomatic congenital cytomegalovirus (CMV) population with sensorineural hearing loss. *Int Jour of Pediat Otorh* 2005;69:1191–1198.
35. Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: Symptoms at birth and outcome. *J ClinVirol* 2006;35:216–20.
36. Kimberlin DW, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: A randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003;143:16–25.
37. Schleiss MR. Antiviral Therapy of Congenital Cytomegalovirus Infection. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2004;16:50–59.
38. Valcytes®. Ficha técnica o resumen de las características del producto. (Citado 10 mayo 2009). Disponible en: URL: [http://www.rochetrasplantes.com/web/pdf/fi-txa\\_valcyte08.pdf](http://www.rochetrasplantes.com/web/pdf/fi-txa_valcyte08.pdf).
39. Meine Jansen CF, Toet MC, et al. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with valganciclovir. *J Perinat Med* 2005;33:364–6.
40. Nassetta L, Kimberlin D, Whitley R. Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for future therapeutic strategies. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2009; 63:862–867.
41. Gandhi RS, Fernandez-Alvarez JR, Rabe H. Management of congenital cytomegalovirus infection: an evidence-based approach. *Acta Paediatrica* 2010;99:509–515.