

UNIVERSIDAD DE EL SALVADOR  
FACULTAD DE MEDICINA  
POSGRADOS DE ESPECIALIDADES MÉDICAS  
MEDICINA PEDIATRICA



**ACTUALIZACION EN EL DIAGNOSTICO, MANEJO INTEGRAL Y  
EVOLUCION DE LA INFECCION CONGENITA POR  
CITOMEGALOVIRUS.**

Presentado por:

Dra. Alejandrina María Claros Valle.

Para optar al título: especialista en Medicina Pediátrica

Asesor metodológico: Dr. Dr. Saúl Noé Valdez Avalos.

Asesor técnico: Dr. Carlos Ortega.

Ciudad Universitaria "Dr. Fabio Castillo Figueoa" , El Salvador, Febrero 2021

## Contenido

GLOSARIO .....	2
RESUMEN .....	3
INTRODUCCION .....	5
JUSTIFICACION.....	9
<i>OBJETIVOS</i> .....	10
METODOLOGIA .....	11
CITOMEGALOVIRUS.....	13
PREVALENCIA .....	14
PATOGENIA.....	17
MANIFESTACIONES CLINICAS .....	19
DIAGNOSTICO .....	21
DIAGNOSTICO RADIOLOGICO .....	24
TRATAMIENTO .....	25
MANEJO DE CUADRO CLINICO AGUDO Y MORTAL .....	25
VACUNA CONTRA CMV CONGENITO: .....	28
SECUELAS. ....	32
PRONOSTICO.....	35
PREVENCION .....	36
REHABILITACION .....	37
DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES.....	38
TOXOPLASMOSIS CONGENITA: .....	39
SIFILIS CONGENITA: .....	39
RUBEOLA CONGENITA: .....	39
VIRUS DEL HERPES SIMPLE:.....	41
SÍNDROME DE VARICELA CONGÉNITA: .....	41
SINDROME DE ZIKA CONGENITO:.....	42
GRAFICAS .....	43
ANALISIS Y DISCUSION .....	50
CONCLUSIONES .....	51
RECOMENDACIONES.....	52
REVISION DOCUMENTAL .....	53

## GLOSARIO

- ‡ AAP : Academia Americana de Pediatría
- ‡ BHE : Barrera Hemato Encefalica
- ‡ CDC: Center for Disease Control and Prevencion (Centro de control y prevención de enfermedades.
- ‡ CI : Coeficiente Intelectual.
- ‡ CMV : Citomegalovirus
- ‡ CMV HIG : Inmunoglobulina Hiperinmune contra Citomegalovirus
- ‡ CMVc: Citomegalovirus Congenito
- ‡ CRINA: Centro de Rehabilitación Integral para la Niñez y Adolescencia
- ‡ DBS: Dried Blood Spot. ( Mancha de sangre seca)
- ‡ ESDOMED: Estadística y Documentos Medicos
- ‡ HNM: Hospital Nacional de la Mujer María Isabel Rodríguez
- ‡ HNNBB: Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom
- ‡ HNS: Sordera Neurosensorial
- ‡ HSV: Virus del Herpes Simple
- ‡ IgM: Inmunoglobulina M
- ‡ MENA: Región Medio Oriente y Africa del Norte
- ‡ MINSAL: Ministerio de Salud de El Salvador
- ‡ NSPC: Celulas Madre Progenitoras
- ‡ PCR: Reacción en Cadena de Polimerasa
- ‡ RMN: Resonancia Magnetica Nuclear
- ‡ SIMMOW: Sistema de Morbimortalidad y Estadísticas Vitales
- ‡ TORCH: Toxoplasmosis, Otros, Rubeola, Citomegalovirus Herpes

## **RESUMEN**

**TITULO:** Actualización en el diagnóstico, manejo integral y evolución de la infección congénita por Citomegalovirus.

**INTRODUCCION:** El Citomegalovirus (CMV) es la causa más frecuente de infección congénita en todo el mundo con una incidencia en países en desarrollo de (0.6-0.7%) de todos los nacidos vivos, la carga de la enfermedad relacionada con el CMV congénito es sustancial, la principal causa No genética de la pérdida auditiva neurosensorial y una causa importante de las discapacidades del desarrollo neurológico en niños. A pesar de su significado clínico, la infección congénita por CMV pasa desapercibida porque la mayoría de los niños infectados son asintomáticos al nacer (90%), cuando es sintomática la infección por CMV puede provocar retraso del crecimiento, prematuridad, microcefalia, coriorretinitis, convulsiones y muchas otras anomalías neurológicas.

**JUSTIFICACION:** Al momento no hay un estudio nacional al respecto a este tema, con esta revisión bibliográfica se pretende dejar precedente de información actualizada sobre diagnóstico clínico, epidemiológico, de laboratorio y molecular de infección congénita por Citomegalovirus.

**OBJETIVOS:** Conocer la información bibliográfica sistematizada actualizada sobre el diagnóstico, manejo integral y evolución clínica de infección congénita por Citomegalovirus.

### **METODOLOGIA:**

Se contó con material informativos como libros de texto, revistas de divulgación o de investigación científica actualizada con vigencia no mayor a 5 años, desde una perspectiva estructurada.

Se realizó de manera sistemática la documentación encontrada se utilizara programa especial MENDELEY DESKTOP.

Se utilizó herramienta informática *Refviz*, para un análisis cualitativo de la información obtenida.

**TIPO DE ESTUDIO:** Revisión documental.

**UNIVERSO DE ESTUDIO:** se tomó en cuenta el análisis de 25 fuentes bibliográficas.

**MUESTRA:** 5 fuentes bibliográficas (cita 1, 4, 13, 14 y 25).

**RUBRICA DE INVESTIGACIÓN DOCUMENTAL:** 13 Puntos.

## **CONCLUSIONES:**

- 1.El Citomegalovirus es la causa más frecuente de infección congénita en todo el mundo <sup>1</sup>Este virus suele causar síntomas en individuos inmunes inmaduros como los neonatos <sup>3</sup>.
- 2.Los estudios europeos demostraron que valores reactivos de anticuerpo IgM e IgG, como única prueba diagnóstica, no es recomendada debido a su baja sensibilidad y especificidad 50% <sup>4</sup>
- 3.Al momento no se cuenta con una vacuna aprobada para Citomegalovirus.
- 4.Los estudios enfatizan la implementación de utilizar pruebas moleculares o cultivos virales como método de confirmación ante una sospecha clínica o radiológica de CMV congénito <sup>14</sup>.
- 5.En relación al diagnóstico radiológico el método más utilizado para detección temprana o postnatal de CMV congénito es la ultrasonografía prenatal, debido a su bajo costo y especificidad 97%. <sup>1</sup>

## **RECOMENDACIONES**

- 1.Se recomienda realizar tomar IgM para Citomegalovirus a las mujeres con alta sospecha de infección o hallazgos ultrasonográficos sugestivos a CMV.
- 2.Utilización de PCR como diagnóstico molecular en caso de alta sospecha de de CMV y pruebas serológicas negativas.
- 3.En el caso de afectación neurológica y hallazgos de CMV por ultrasonografía Trasfontanelar se sugiere tomar RMN Cerebral.

**PALABRAS CLAVE:** Citomegalovirus, Infección, congénito, Diagnóstico.

## **INTRODUCCION**

El Citomegalovirus (CMV) es la causa más común de infección congénita (perinatal) en Estados Unidos y Europa. Del 10-20% de los pacientes que sufren infección sintomática tendrán secuelas neurológicas, sensoriales, disminución o pérdida de la audición, alteraciones oculares y deterioro en las funciones motoras y cognitivas.

Es importante destacar que los neonatos con hipoacusia neurosensorial, también puede presentarse tardíamente y ser omitido por el cribado auditivo neonatal inicial. Por lo que es vital que estos niños sean identificados y seguidos de cerca durante la infancia.

Se describió de manera extensa el manejo de pacientes con CMV en su fase aguda, crónica, secuelas auditivas, neurosensoriales y el proceso de rehabilitación de los pacientes con infección congénita por citomegalovirus

Se abordó el tema de prevención y se describió los avances que se han desarrollado para la vacuna de citomegalovirus.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El Citomegalovirus (CMV) es la causa más frecuente de infección congénita en todo el mundo con una incidencia en países en desarrollo de (0.6-0.7%) de todos los nacidos vivos, la carga de la enfermedad relacionada con el CMV congénito es sustancial, la principal causa No genética de la pérdida auditiva neurosensorial y una causa importante de las discapacidades del desarrollo neurológico en niños. A pesar de su significado clínico, la infección congénita por CMV pasa desapercibida porque la mayoría de los niños infectados son asintomáticos al nacer (90%), cuando es sintomática la infección por CMV puede provocar retraso del crecimiento, prematuridad, microcefalia, coriorretinitis, convulsiones y muchas otras anomalías neurológicas. Entre el 7 y el 21% de estos niños pueden desarrollar hipoacusia neurosensorial (HNS). Se estima que la infección congénita por CMV representa alrededor del 13 al 22% de todos los casos de hipoacusia neonatal, lo que la convierte en la principal causa no hereditaria de hipoacusia congénita.

Se estima que hay más riesgo materno de adquirir ya sea primaria o recurrente de infección por dicho virus en mujeres de estatus económico bajo 45%, lo que constituye la gran mayoría de nuestra población de mujeres y recién nacidos.

La población en estudio puede mostrar mayor afectación de este virus desde el embarazo ya sea por UGS prenatal donde se podrían observar calcificaciones o por manifestaciones clínicas como la hepatomegalia, esplenomegalia, microcefalia o ictericia, siendo inclusive asintomática para la mayoría de recién nacidos, lo cual hace mayor reto al momento del diagnóstico. Al momento no existen actualmente en nuestros medios programas de cribado para la detección de niños infectados.

En relación al diagnóstico de Citomegalovirus, en El Salvador se realiza a través de IgM para CMV, no se cuenta con un abordaje diagnóstico adecuado ante la sospecha clínica de esta enfermedad pues dicha prueba tiene una menor sensibilidad y especificidad, en comparación con cultivo viral o Reacción en Cadena de Polimerasa con el cual se tendría mayor captación de casos y por ende se podría visualizar la magnitud del problema.

Es importante destacar que los neonatos con hipoacusia neurosensorial, también puede presentarse tardíamente y ser omitido por el cribado auditivo neonatal inicial. Por lo que es vital que estos niños sean identificados y seguidos de cerca durante la infancia.

## ANTECEDENTES

La siguiente actualización fue realizada, en base a un proyecto de tesis el cual originalmente proyectaba la realización de diagnóstico de Citomegalovirus a través de Reacción en Cadena de Polimerasa, a neonatos prematuros menores de 32 semanas en un periodo de junio a diciembre 2019, en el cual se encontraron solo 5 pacientes que cumplían criterios de inclusión y sin embargo todos los pacientes fueron con resultados Negativos a la prueba PCR en orina, por lo que no había manera de hacer correlación clínica con los parámetros de laboratorio del estudio inicial, probablemente debido a que el HNNBB es hospital de referencia y no tiene atención de parto y la mayoría de estos pacientes menores de 32 semanas son referidos a HNM

Además de junio a diciembre de 2019, se tiene dato de 282 neonatos que egresaron de HNNBB, de los cuales 24 fueron prematuros. Se debe tomar en cuenta que en este centro hospitalario muchos de estos prematuros fueron excluidos del estudio debido a que ya tenían más de dos semanas de vida al momento del ingreso o eran mayores de 32 semanas, lo que reducía la muestra de forma significativa y era poco probable encontrar un paciente con prueba molecular positiva.

Ante la importancia de este tema al tomar en cuenta que el CMV es una infección congénita y que en países en desarrollo tiene una incidencia de 0.6%, al momento no se tiene dato sobre incidencia a nivel nacional, su principal secuela es la sordera neurosensorial, se tomó a bien realizar una revisión bibliografía sistematizada actualizada sobre el diagnóstico clínico, epidemiológico, de laboratorio y molecular en la infección congénita por CMV.

Dentro de los resultados obtenidos por la búsqueda Sistema SIMMOW, se investigó sobre pacientes egresados en HNNBB con infección congénita por CMV no encontrándose ningún paciente egresados con dicho diagnóstico en el año 2019.

Se indaga misma información a través del SIMMOW en HNM en donde se encontró 1 paciente egresado con diagnóstico de infección Citomegalovirica congénita, de sexo femenino.



## **Análisis de datos nacionales de Citomegalovirus en población pediátrica del Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom de enero-diciembre 2019**

Ante la importancia de este tema al tomar en cuenta que el CMV es una infección congénita y que en países en desarrollo tiene una incidencia de 0.6%, al momento no se tiene dato sobre incidencia a nivel nacional, su principal secuela es la sordera neurosensorial, se tomó a bien realizar una revisión bibliografía sistematizada actualizada sobre el diagnóstico clínico, epidemiológico, de laboratorio y molecular en la infección congénita por CMV.

Al indagar sobre datos nacionales sobre el tema de Citomegalovirus se tiene que por ser parte de las infecciones congénitas como TORCH, tiene interés epidemiológico y se lleva un registro de todas las pruebas de IgM tomados a pacientes con sospecha de esta infección y con lo que se hace diagnóstico con dicha prueba.

**METODO:** Se investiga que en el año 2019 se realizaron 777 pruebas IgM para CMV, de las cuales 19 salieron positivas, es importante conocer estos datos, pues evidencia la presencia de la infección por CMV en la niñez salvadoreña. De estas 19 pruebas no salió ningún neonato positivo.

### **CONCLUSIONES:**

- ‡ La edad más frecuente de detección de Citomegalovirus se encuentra en el intervalo de 0 a 3 meses.
- ‡ El sexo más predominante en infección por CMV es Masculino.
- ‡ El departamento que más casos de CMV reportó fue San Salvador.
- ‡ Los síntomas más frecuentemente relacionados a infección por Citomegalovirus son: fiebre y hepatoesplenomegalia.
- ‡ El método diagnóstico utilizado para detección de CMV fue la IgM.
- ‡ Las enfermedades crónicas (insuficiencia renal crónica) o condiciones asociadas (cirugías, atresias biliares) eran el 47% dentro de la infección por CMV.
- ‡ La mayoría 79% no amerita tratamiento.

En el apartado anexo se grafica la información de origen nacional más detalladamente.

**FUENTE DE INFORMACION:** Laboratorio clínico HNNBB, VIGEPES 02 2019

## **JUSTIFICACION**

El Citomegalovirus (CMV) es la causa más común de infección congénita (perinatal) en Estados Unidos y Europa. Del 10-20% de los pacientes que sufren infección sintomática tendrán secuelas neurológicas, sensoriales, disminución o pérdida de la audición, alteraciones oculares y deterioro en las funciones motoras y cognitivas.

Al momento no hay un estudio nacional al respecto a este tema, con esta revisión bibliográfica se pretende dejar precedente de información actualizada sobre diagnóstico clínico, epidemiológico, de laboratorio y molecular de infección congénita por Citomegalovirus.

Se realizó una búsqueda de datos sobre neonatos con Citomegalovirus congénito mediante el sistema SIMMOW (Sistema de Morbi mortalidad en Línea) del Ministerio de Salud de El Salvador, encontrándose que para el año 2019 en el Hospital Nacional de Niños Benjamín Bloom (HNNBB) no se encontró registro de pacientes infectados por Citomegalovirus Congénito. Y se investiga en el Hospital Nacional de la Mujer Dra. María Isabel Rodríguez solo se encontró registro de paciente cuyo diagnóstico principal fue la infección Citomegalovirica Congénita (P35.1) del Sistema CIE-10 (Clasificación Internacional de las enfermedades) con lo cual nos lleva a las hipótesis de un subregistro de pacientes, sea porque estos egresaron con diagnóstico principal diferente pese a tener Citomegalovirus congénito o porque no existió pacientes con Citomegalovirus Congénito en 2019.

Además, se describió de manera extensa el manejo de estos pacientes en su fase aguda, crónica, secuelas auditivas, neurosensoriales y el proceso de rehabilitación de los pacientes con infección congénita por citomegalovirus

Se abordó el tema de prevención y se describió los avances que se han desarrollado para la vacuna de citomegalovirus. También investigó la evolución y pronóstico de los pacientes con infección por CMV el cual que dependerá del órgano afectado y tratamiento oportuno.

## OBJETIVOS

### OBJETIVO GENERAL

Conocer la información bibliográfica sistematizada actualizada sobre el diagnóstico, manejo integral y evolución clínica de infección congénita por Citomegalovirus.

### OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Determinar y analizar las estrategias de diagnóstico clínico, epidemiológico, de laboratorio y molecular en la infección congénita por Citomegalovirus.
2. Determinar y analizar las estrategias terapéuticas en el cuadro agudo, crónico, rehabilitación, secuelas auditivas y neurológicas en la infección congénita por Citomegalovirus.
3. Describir la evolución y pronóstico de pacientes con infección congénita por Citomegalovirus.

## METODOLOGIA

### 1. DEFINICION DEL PROBLEMA.

Al momento se cuenta con poca información sistematizada nacional sobre todo como diagnostico principal sobre tema de Citomegalovirus.

### 2. BUSQUEDA DE INFORMACION

Se contó con material informativos como libros de texto, revistas de divulgación o de investigación científica actualizada con vigencia no mayor a 5 años, desde una perspectiva estructurada.

### 3. ORGANIZACIÓN DE LA INFORMACION

Se realizó de manera sistemática la documentación encontrada se utilizara programa especial MENDELEY DESKTOP.

### 4. ANALISIS DE INFORMACION

Se utilizó herramienta informática *Refviz*, para un análisis cualitativo de la información obtenida.

### 5. TIPO DE ESTUDIO: Revisión documental.

### 6. UNIVERSO DE ESTUDIO: se tomó en cuenta el análisis de 25 fuentes bibliográficas.

### 7. MUESTRA: 5 fuentes bibliográficas (cita 1, 4, 13, 14 y 25).

### 8. RUBRICA DE INVESTIGACIÓN DOCUMENTAL: 13 Puntos.

Cantidad de información = 3

Calidad de información = 3

Conclusiones e ideas claves = 4

Presentación = 3

## Rubrica de investigación documental

<b>ASPECTOS</b>	<b>4 EXCELENTE</b>	<b>3 SATISFACTORIO</b>	<b>2 MEJORABLE</b>	<b>1 INSUFICIENTE</b>
<b>CANTIDAD DE INFORMACIÓN</b>	Utiliza numerosas y diversas fuentes de información (bibliografía, webgrafía, entrevistas...) que están relacionadas con el tema.	Utiliza numerosas y diversas fuentes de información (bibliografía, webgrafía, entrevistas...) aunque no todas aportan información relevante.	Utiliza escasas y poco diversas fuentes de información aunque todas están relacionadas con el tema.	Las fuentes consultadas son escasas, no aportan información relevante y algunas no están relacionadas con el tema.
<b>CALIDAD DE LA INFORMACIÓN</b>	Todas las fuentes son de alta calidad, fiables y actualizadas. Completa con imágenes, gráficos, dibujos... que aportan mayor información y matices al texto.	La mayoría de las fuentes de información son de calidad, fiables y están actualizadas. Completa con alguna imagen, gráfico o dibujo.	Algunas de las fuentes de información consultadas no son fiables y/o no están actualizadas. Los recursos complementarios (imagen, gráfico, dibujo) no aportan información relevante.	Las fuentes de información consultadas no son fiables y/o no están actualizadas. No aporta recursos complementarios (imagen, gráfico, dibujo) o éstos no añaden información relevante.
<b>CONCLUSIONES E IDEAS CLAVE</b>	Responde correctamente a la pregunta/reto presentada. Expresa con claridad las ideas clave del tema utilizando un vocabulario adecuado y suscita nuevos interrogantes.	Responde correctamente a la pregunta/reto presentada. Expresa sus ideas de manera clara y sencilla.	Aunque contesta a la pregunta/reto transmite las conclusiones de forma confusa e imprecisa.	No contesta correctamente a la pregunta/reto y no identifica las ideas clave del tema.
<b>PRESENTACIÓN</b>	Información muy bien organizada y redactada. Sin errores gramaticales, ortográficos ni de puntuación. Resalta las ideas principales y utiliza recursos que ayudan a la comprensión del tema.	Información bien organizada y redactada. Sin errores gramaticales, ortográficos ni de puntuación.	la información está organizada aunque en su redacción hay algún error gramatical, ortográfico o de puntuación.	La información no está organizada y en su redacción hay bastantes errores gramaticales, ortográficos y de puntuación.

## CITOMEGALOVIRUS

El Citomegalovirus humano (CMV) es la causa más frecuente de infección congénita en todo el mundo y es endémica en la población humana no tiene estacionalidad.<sup>1</sup>

Los virus son parásitos obligados que dependen de la maquinaria celular del huésped para regenerarse y fabricar sus proteínas.<sup>2</sup>

Citomegalovirus (CMV) es un miembro de la familia de Herpesviridae, junto con Epstein-Barr virus (VEB); virus del herpes simple (HSV) -1 y 2; virus de la varicela zoster (VZV)<sup>3</sup>. Todos estos virus comparten propiedades, incluido un genoma de ADN lineal bicatenario, una cápside viral de simetría icosaédrica con envoltura viral. También comparten las propiedades biológicas de latencia y reactivación, que provocan infecciones recurrentes en el hospedador.<sup>3-4</sup>

El CMV se replicará lentamente, a menudo tardando hasta 24 horas en producir el virus. No existen serotipos distintos de CMV; sin embargo, las diferencias de cepas pueden detectarse mediante análisis molecular de ADN, proporcionando una clasificación de genotipos.<sup>3</sup>

Como todos los demás virus del herpes, el CMV puede participar en procesos líticos para producir progenie viral, así como establecer infección latente que puede coexistir con el huésped durante la vida útil del huésped. El CMV es uno de los oportunistas más importantes patógenos humanos. Este virus suele causar infecciones asintomáticas en individuos sanos o inmunocompetentes, pero puede conducir a graves y potencialmente mortales complicaciones en individuos inmunes inmaduros como neonatos<sup>5</sup>.

La variación de la cepa en el CMV puede predecir la gravedad o el resultado de la enfermedad congénita del CMV. Estudios anteriores han asociado un genotipo en particular con secuelas específicas o enfermedades más graves, pero los resultados fueron contradictorios.<sup>1</sup>

En Irak se realizó detección molecular y el fenotipado del CMV aislado de recién nacidos sintomáticos con infección congénita y/o perinatal. Este estudio prospectivo comprendió 24 muestras de suero de recién nacidos sintomáticos con infección congénita / perinatal. Se extrajo ADN viral de estas muestras de suero; Se utilizó la reacción en cadena de la polimerasa anidada para amplificar el gen gB (UL55) de CMV.<sup>1</sup>

Se detectó ADN de citomegalovirus humano en 23 de 24 muestras (95,8%). Según el análisis filogenético, se identificaron tres genotipos del virus; Genotipos gB1, gB2 y gB3. El citomegalovirus humano gB3 fue el genotipo más frecuente: 14 de 24 (58,33%) entre los lactantes infectados sintomáticos, seguido de gB1

(6/24; 25%) y gB2 (4/24; 16,67%). En un solo caso se detectó una infección mixta por CMV con gB3 / gB1.<sup>1</sup>

El CMV gB3 humano fue el genotipo más predominante entre los recién nacidos sintomáticos infectados por CMV congénita / perinatalmente. No se encontró asociación entre el genotipo B3 y la presentación clínica específica.<sup>1</sup>

Varias citocinas, incluidas los marcadores proinflamatorias y antiinflamatorias, fueron encontradas elevadas en el líquido amniótico de mujeres que transmitieron el virus al feto. Niveles elevados de factor de necrosis tumoral-alfa y ligando 2 de quimiocinas (CCL2), un reclutador de monocitos, células T de memoria y células dendríticas en los sitios de inflamación, se han encontrado en placentas infectadas por CMV de bebés nacidos muertos en comparación con placentas no infectadas y aquellos infectado con otros virus o bacterias <sup>6</sup>.

La infección primaria por CMV ocurre con poca frecuencia su tasa va desde 1% al 3% en mujeres embarazadas seronegativas al CMV. Pero se sabe que las tasas de transmisión de CMVc (Citomegalovirus Congénito) va desde 30% al 40% y la enfermedad infantil (25%) son altas después de la infección materna <sup>7</sup>.

La tasa de reactivación materna sistémica del CMV en pacientes con infección crónica no se conoce; tampoco se conoce la tasa de infección por CMVc en el contexto de la reactivación materna <sup>7</sup>.

Tasas de reinfección por CMV, identificadas mediante la detección de una respuesta serológica contra una nueva cepa del virus, han sugerido que casi 1 de cada 3 mujeres seropositivas para CMV se reinfectan durante el embarazo <sup>7</sup>.

## PREVALENCIA

El Citomegalovirus humano (CMV) es un herpesvirus de alta prevalencia en todo el mundo.<sup>1-8</sup>

La seroprevalencia de CMV en todo el mundo varía sustancialmente entre y dentro de los países <sup>4-7</sup> (Figura 2). Como una regla de oro los grupos socioeconómicos más bajos tienen una mayor incidencia de exposición al CMV y los países de escasos recursos también tienen una mayor seroprevalencia niveles con infección (de 84% a 100% IgG-positivos) con frecuencia adquirido temprano en la vida <sup>9</sup>.

Estos patrones epidemiológicos tienen un impacto directo en la incidencia de infecciones y enfermedades congénitas. Por ejemplo, el entorno clásico de alto riesgo de infección congénita por CMV y particularmente la enfermedad es donde una madre seronegativa se vuelve infectada durante el embarazo (en particular, durante el primer trimestre) y transmite el virus al feto. En esta situación, la transmisión en el feto ocurre en el 30-35% de los casos y la enfermedad congénita en alrededor del 10-15% de los nacidos con infección congénita <sup>9</sup>.

Por el contrario, en mujeres que ya son seropositivas, la reactivación o la reinfección da lugar a una tasa de infección fetal de aproximadamente el 1,2%, que si bien es mucho menor que la infección primaria actúa como el principal contribuyente al número total de infecciones congénitas y enfermedad en todo el mundo <sup>9</sup>

Según los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) refieren que el CMV infecta a personas de todas las edades pero a la edad de cinco años, aproximadamente un tercio de los niños en los Estados Unidos están infectados. <sup>8-3</sup>

La infección por Citomegalovirus (CMV) y los factores epidemiológico de los estudios han demostrado que: la edad influye en la prevalencia de anticuerpos contra el CMV, geografía, situación cultural y socioeconómica y prácticas de crianza de los hijos. <sup>3</sup> En países en desarrollo, la mayoría de los niños están infectados a los tres años de edad. <sup>3</sup>, dos años antes que en países desarrollados.

La infección materna por CMV durante el embarazo suele deberse a contacto con niños pequeños, especialmente con niños que asisten a guarderías <sup>10</sup>

Aunque la infección es generalmente asintomática, puede causar una enfermedad grave en pacientes inmunodeprimidos, receptores de trasplantes y transfusiones, así como en recién nacidos. <sup>8</sup>

Sin embargo después de la infección primaria, el CMV y el sistema inmunológico del huésped alcanzan un equilibrio homeostático, donde se establece una latencia de por vida principalmente en las células del linaje mielóide <sup>8</sup>, esto podría explicar la gran prevalencia y la infección vertical.

Los estudios revisados (38 estudios) documentaron un total de 1271 fetos y bebés de ocho países, en los que sujetos de estudio eran casos confirmados de CMV con transmisión vertical del virus o casos seropositivos <sup>8</sup>. Las manifestaciones clínicas de CMV que se evaluaron mediante ecografía prenatal o complicaciones asociadas a CMVc (Citomegalovirus Congénito) posnatal. La mayoría de los estudios



provino de Israel (n = 19), donde las características clínicas primarias incluyeron ultrasonido anormal, dismorfología cerebral severa (principalmente en el primer y segundo trimestre), anomalías auditivas, así como síntomas ocultos del SNC que están asociados con trastornos neurológicos. Secuelas, abortos, muertes prematuras y malformaciones congénitas. <sup>8</sup>

“Otra complicación común del CMVc es la pérdida de audición. Un estudio retrospectivo realizado en Israel correlacionó la infección temprana por CMVc con la pérdida auditiva” <sup>8</sup>. Además, el CMVc podría provocar daño hepático, incluidas hepatitis y enfermedad colestásica. La frecuencia de la cual (6,6%) resultó ser menor de lo que se esperaba anteriormente y está muy ensombrecida por la afectación del SNC (84,6%) y la pérdida auditiva (53,8%).

“En todos los casos, sin embargo, el tratamiento antivírico rápido mostró una mejoría de los síntomas, aunque durante períodos prolongado <sup>8</sup>.

En cuanto a la mortalidad, se encontraron tasas más altas en relación con las infecciones primarias por CMVc en comparación con las infecciones recurrentes y se notificaron abortos en todas las etapas del embarazo. Además se encontró que existe una asociación entre la seropositividad y la tasa de aborto. <sup>8</sup>

Aun así, la tasa de incidencia de CMVc en la región MENA parece ser más alta que en otras poblaciones. Se notificaron una incidencia de (0,7%) nacimientos en 2005 en Israel <sup>8</sup>. Esta tasa de incidencia es similar a la encontrada en Estados Unidos (0,6-0,7%) . <sup>8-6</sup>

En países como Suecia y el Reino Unido tienen tasas de incidencia de nacimientos (0.46%) y (0.32%), respectivamente, y un estudio prospectivo de décadas en Dinamarca encontró que la tasa de incidencia era 0.4%. <sup>8</sup>

En un estudio hecho en Irak recién nacidos infectados sintomáticos, se tomaron en cuenta 24 neonatos con PCR positiva en sangre en los cuales hubo una mayor tasa de prevalencia entre los hombres (60,9%) que entre las mujeres (39,1%). <sup>1</sup>

Con relación a la infección materna en el tercer trimestre, la tasa de transmisión al feto es aproximadamente del 75% la enfermedad es poco común pero menos severa<sup>6</sup>.

La edad promedio de detección del CMV fue 13,8 días después del nacimiento y la segunda semana del período posparto. Tres neonatos (13%) nacieron con bajo peso al nacer y cuatro (17,4%) fueron recién nacidos prematuros.<sup>1</sup>

La ictericia fue la característica más común (59,1%) mostrada por los recién nacidos infectados sintomáticos, seguida de hepatoesplenomegalia (40,9%).<sup>1</sup> (Grafico 1)

## PATOGENIA

Las observaciones recientes muestran que el CMV infecta particularmente las membranas amnióticas, altera el citotrofoblasto linfangiogénesis inducida y remodelación vascular en la placenta, además detiene el correcto desarrollo de las células progenitoras del trofoblasto, interfiriendo así con las primeras etapas en el crecimiento de nuevas vellosidades<sup>9</sup>. Esto resulta en un aumento de la hipoxia, lo que en última instancia contribuye a la restricción del crecimiento fetal<sup>9</sup>.

De hecho, los estudios inmunohistoquímicos y virológicos de tejidos placentarios sugirieron que la infección placentaria grave estaba asociada con vilitis difusa y necrosis, compatible con deterioro funcional y posible daño cerebral hipóxico consecuente<sup>9</sup>.

En los seres humanos (CMV) es el mediador más prevalente de defecto intrauterino congénito inducido por infección al sistema nervioso central (SNC) es un síntoma distintivo de infección por CMV, caracterizada por ventriculoencefalitis y encefalitis nodular microglial. Informes sobre la distribución inicial de partículas de CMV y sus receptores en el la barrera hematoencefálica (BHE) son raras<sup>11</sup>.

El tamaño de la partícula viral es el factor principal para determinar el patrón del SNC. La infección seguida de la expresión de la integrina b1 en células endoteliales, pericitos, meninges, plexo coroideo y Células Madre Progenitoras Neurales (NSPC), que son las diana principales de la infección por CMV. Después de la infección inicial CMV interrumpe la integridad estructural de BHE para facilitar la propagación de partículas virales en el parénquima, entonces la inicial meningitis y vasculitis eventualmente alcanzan NSPC en las áreas densas como la zona ventricular y la zona subventricular, donde la infección viral inhibe la proliferación y diferenciación de NSPC y da como resultado la pérdida de células neuronales. Estos eventos celulares clínicamente manifiestan como malformaciones cerebrales tales como microcefalia<sup>11</sup>.

Las Células Madre Embrionarias (CME) son células pluripotentes derivadas de la masa celular interna del blastocisto, que en el ratón muestran una alta resistencia a Blastocistos de Ratón inyectado con CMV Murino de alto título (MCMV). Múltiples factores fisiológicos disminuyen la susceptibilidad de las CME pluripotente, inducido por las células madre de ratón (iPSC) a la infección por MCMV, dentro de los

factores que disminuyen la resistencia a infección por CMV son: la expresión de heparán sulfato (unión), b1-integrina (entrada), vimentina (tráfico de virus), densidad de poros nucleares (entrada nuclear), y ARN principal inmediato temprano (transcripción) que el observado en fibroblastos embrionarios de ratón <sup>11</sup>.

Los hallazgos histopatológico de cerebros de bebés sometidos a autopsia con encefalitis por CMV exhiben áreas focales de reactividad células mononucleares, gliosis reactiva, nódulos microgliales y ventriculoencefalitis caracterizada por inflamación y necrosis de las células endoteliales y subendoteliales <sup>11</sup>.

Las anomalías estructurales que se encuentran en los desórdenes de migración incluyen esquizencefalia, porencefalia, lisencefalia, agiria, macrogria, polimicrogria, paquigria, microgria y micropoligria. Estos hallazgos indican claramente que el CMV perturba la migración neuronal durante la etapa embrionaria <sup>11</sup>.

Relación entre las rutas de transmisión viral y células que expresan integrina b1 de alto nivel indican características patológicas del CMV congénito en el SNC <sup>11</sup>. La integrina b1 puede facilitar la internalización de partículas de CMV y dictar así el patrón y la expresión patológica de CMV en el SNC <sup>11</sup>.

Además existe la posibilidad de que CMV utilice múltiples receptores, como PDGFRA, factor de crecimiento epitelial receptor (EGFR), u otros, con actividad similar para ampliar su tropismo.

Algunas hipótesis apoya de que el tamaño es el factor principal que restringe la infección por CMV (tamaño de CMV 150-300nm) pero los datos sugieren fuertemente que las infecciones por CMV del SNC puede alterar la integridad estructural del BHE debido a cambios en el lumen vascular que facilita el paso de partículas virales a través de la BHE después de la infección inicial <sup>12</sup>.

La activación temprana de microglia, leucocitos periféricos infiltración y regulación transcripcional transitoria de algunas quimiocinas pueden desempeñar un papel importante en la fase de inicio de la infección intracerebral por CMV de rata durante neurodesarrollo. Sin embargo, si tales eventos son beneficioso o perjudicial para la propagación de la infección por CMV requiere más investigación <sup>12</sup>.

La infección por CMV puede inhibir la proliferación y diferenciación de células madre neurales y los productos están involucrados en la apoptosis de estas conducen al sistema nervioso a presentar trastornos del neurodesarrollo <sup>12</sup>.

Además, la sordera severa fue asociada con disfunción vestibular moderada, degeneración celular generalizada y fibrosis. Las calcificaciones han sido reportados en la cóclea y el sistema vestibular de un

paciente de 14 años con extensas secuelas por CMV lo que sugiere que los efectos citopáticos virales durante el desarrollo del sistema auditivo y disfunción vestibular, puede constituir el mecanismo de la pérdida auditiva causada por la infección por CMV<sup>12</sup>.

Órganos como páncreas, hígados, corazón y riñones pueden resolverse después de la infección, mientras que el cerebro dañado por la infección por CMV durante los puntos críticos de la embriogénesis es irreparable y da como resultado en última instancia los defectos descritos anteriormente<sup>11</sup>.

## MANIFESTACIONES CLINICAS

En los niños, el espectro de enfermedades causadas por CMV puede variar desde la infección asintomática o enfermedad leve en huéspedes inmunocompetentes, a enfermedades graves y potencialmente mortales en recién nacidos y niños inmunodeprimidos.<sup>3</sup>

El diagnóstico y el tratamiento de las infecciones congénitas a menudo comienzan mientras el feto cuando todavía está en el útero, hallazgos en la ecografía prenatal que pueden sugerir CMV en el feto incluyen: calcificaciones periventriculares, ventriculomegalia, anomalías migratorias del cerebro (polimicrogiria, paquigiria y lisencefalia), microcefalia, intestino fetal hiperecogénico, restricción del crecimiento fetal, ascitis y / o derrame pleural.<sup>4</sup>

Los neonatos en base a la presencia o ausencia de síntomas se clasifican:

El término "sintomático" se refiere a recién nacidos con uno o más síntomas al nacer.<sup>4-13</sup> Los hallazgos clínicos se observan aproximadamente el 10% de los recién nacidos con CMV congénito.<sup>4-13</sup>

Petequias: 50-75% Ictericia: 40-70%

Hepatoesplenomegalia: 40-60%

Pequeño para edad gestacional: 40-50%

Microcefalia: 35-50%

Sordera neurosensorial: 35%

Letargia/hipotonía: 30%

Corioretinitis: 10-15%

Convulsiones: 5-10%

Anemia hemolítica: 5-10%

Ascitis, miocarditis, miocardiopatía, trabeculaciones ventriculares y enterocolitis son hallazgos menos comunes en recién nacidos sintomáticos.<sup>4</sup>

El término "asintomático" se refiere a recién nacidos sin síntomas aparentes al nacer, aunque algunos de estos bebés pueden desarrollar pérdida auditiva o síntomas sutiles de manera tardía en la vida.<sup>4-13</sup>

El término "asintomático con pérdida auditiva aislada" se refiere a bebés con pérdida de audición aislada al nacer, pero sin otros síntomas.<sup>4-13</sup>

En estudios de infección congénita por CMV después del advenimiento del cribado auditivo neonatal universal, la categorización de estos niños como "sintomáticos" o "asintomáticos" es inconsistente. Históricamente, a menudo se clasificaban como "asintomáticos". Porque es posible que la pérdida auditiva no se haya detectado al nacer. Sin embargo, con examen auditivo universal para recién nacidos, muchos de estos bebés acuden a atención en el período neonatal y son detectados en este periodo<sup>4</sup>.

La pérdida de audición asociada con CMV congénito sintomático suele ser progresivo (18-63%) y eventualmente se convierte en severo a profundo en el (los) oído (s) afectado (s) del 78% de los niños afectados.<sup>4</sup>

En neonatos prematuros y / o de muy bajo peso al nacer (MBPN; peso al nacer <1500 gramos) son especialmente vulnerables a la enfermedad grave incluso mortal si no es diagnosticada y tratado a tiempo. La infección puede manifestarse tan pronto como a las tres semanas y tan tarde como a las tres o seis meses de edad. La transmisión temprana del virus es un factor de riesgo para enfermedad sintomática.<sup>3</sup>

Un síndrome similar a la sepsis ocurre en aproximadamente 15% de lactantes de MBPN y prematuros menores de 32 semanas infectados y se asocia con hepatoesplenomegalia, hepatitis, neumonitis y anomalías de los recuentos sanguíneos (incluyendo linfopenia, neutropenia y / o trombocitopenia)<sup>3-4</sup>. Infección por CMV en los recién nacidos prematuros también se han asociado con enterocolitis necrotizante y mayor riesgo de retinopatía grave del prematuro.<sup>3</sup> En los recién nacido prematuros es menos probable que tenga microcefalia o calcificaciones intracraneales que los recién nacidos a término.<sup>4</sup>

## DIAGNOSTICO

La mayoría de los niños con Citomegalovirus congénito nacen de mujeres seropositivas al mismo. El Citomegalovirus humano puede transmitirse de mujeres embarazadas a su feto a través de la placenta; esta transmisión puede ocurrir incluso en el contexto de inmunidad materna preexistente.<sup>1</sup>

El cribado materno, idealmente al principio del primer trimestre, también identificar a aquellos que eran CMV-seronegativos y así permitir información que debe proporcionarse sobre higiene y comportamiento medidas para prevenir la infección por CMV. La evidencia ha demostrado que intervención basada en la identificación y asesoramiento higiénico de las mujeres embarazadas seronegativas al CMV previene significativamente infección materna.

El asesoramiento sobre higiene también puede proporcionar (como beneficiosos aún no probados) para aquellos que son seropositivos<sup>14</sup>.

Las pruebas serológicas específicas para CMV son más útiles en la primera trimestre debido al aumento de la gravedad de la enfermedad cuando la infección ocurre durante el período embrionario o fetal temprano<sup>14</sup>. La prueba cuantitativa de IgG es útil para detectar la seroconversión y la etapa de la infección. Niveles bajos de anticuerpos IgG contra CMV en las muestras de suero materno presentan desafíos para el médico: Los niveles bajos de IgG se pueden asociar con un verdadero positivo o un resultado falso positivo, por lo que se necesitan pautas claras para interpretación adecuada de los resultados de la serología<sup>14</sup>.

El cribado serológico materno puede ser falsamente tranquilizador ya que las infecciones maternas no primarias pueden ser no reconocida: en Europa, esto representa alrededor del 50% de todos casos de CMVc.<sup>14</sup>lo que indica que el otro 50% queda sin detectar.

El nuevo estándar de la OMS que se estableció para la calibración de kits de diagnóstico anticuerpos IgG para CMV con prueba de interpretación *cuantitativa* y como ayuda en la interpretación de resultados en el marco de diferentes ensayos, plataformas y entornos clínicos. El estándar CMV podría ser valioso, aunque en otros entornos, como la detección de rubéola o toxoplasmosis, el uso de un estándar para calibrar ensayos de IgG ha demostrado ser subóptimo<sup>14</sup>.

La infección por CMV congénita virológicamente comprobada se puede diagnosticar sobre la base de cualquiera de los siguientes:

Detección de CMV mediante cultivo viral en muestras de orina o saliva obtenidas en las primeras tres semanas de vida.<sup>4</sup>

Detección de CMV a través de un ensayo de Shell vial en muestras de orina o saliva obtenidas dentro de las primeras tres semanas de vida, con una prueba confirmatoria positiva (ya sea cultivo viral o PCR).<sup>4</sup>

Detección de CMV mediante PCR en muestras de orina, saliva o sangre obtenidas en las primeras tres semanas de vida, confirmadas en pruebas repetidas.<sup>4</sup>

Detección de CMV mediante PCR en la mancha de sangre seca de cribado neonatal (tarjetas Guthrie), con una prueba confirmatoria positiva (ya sea cultivo viral o PCR) si el bebé tiene menos de tres semanas de edad.<sup>4</sup>

Es preferible las muestras de orina a las muestras de saliva para las pruebas de CMV en infección congénita por CMV.

Un diagnóstico de "posible" infección congénita por CMV si se cumplen todos los criterios siguientes: uno o más signos o síntomas (previamente descritos) de CMV congénito y se han excluido otras afecciones que causan estas anomalías.

La PCR es más sensible en comparación con el cultivo rápido, puede ser más preciso proporciona y resultados cuantitativos.

La PCR muestra una alta sensibilidad, esta es ahora la opción preferida. Se han informado pruebas falsas positivas en saliva, por lo tanto, cualquier resultado de saliva positivo debe confirmarse mediante la detección de CMV en la orina<sup>14</sup>.

Cabe señalar que si el diagnóstico se realiza después de los primeros 2–3 semanas de vida, la infección puede haber sido adquirida postnatalmente y atribuible a la leche materna infectada de un seropositivo madre, en lugar de cCMV. En este caso, la infección congénita debe confirmarse mediante la detección de CMV a partir de una muestra tomado al nacer<sup>14</sup>.

Recién nacidos con infección grave por CMV, como sepsis viral, enterocolitis necrotizante, la hepatitis, la neumonitis o la trombocitopenia son típicamente virémicas y el virus CMV puede detectarse mediante PCR cuantitativa de CMV en sangre total o plasma.<sup>3</sup>

Ha habido mucho interés en el uso de gotas de sangre seca (DBS) tomadas al nacer para la detección de CMV. Sin embargo, la detección de DBS es menos sensible que las pruebas de PCR de saliva, con sensibilidad que varía entre 28 y 100% y depende del método de extracción y amplificación de ADN y el grupo de pacientes seleccionado. La reciente estandarización de la extracción de ADN viral y técnicas de PCR innovadoras han llevado a una mejor sensibilidad de detección de DBS a alrededor del 80%. Una limitación potencial en el uso de DBS es que sólo el 80-90% de los bebés con infección congénita tienen CMV detectable en la sangre poco después del nacimiento. A pesar de esto, se ha demostrado que la sensibilidad del cribado con DBS <sup>14</sup>.

La sangre con alta carga viral fue un predictor fetal y congénito sintomático, especialmente cuando la infección materna ocurrió en el primer trimestre de embarazo.

La serología para la determinación de anticuerpos IgG contra CMV no es útil para diagnosticar infección posnatal porque un resultado positivo solo puede reflejar la transferencia pasiva de anticuerpo materno contra el bebé.<sup>3</sup>

Las pruebas serológicas para anticuerpos IgM contra CMV no son recomendada como única prueba diagnóstica, porque es menos sensible y específica que los otros métodos.<sup>4</sup>

Hay infección por CMV al haber conversión de anticuerpos IgG contra CMV de negativo a positivo es la confirmación más sencilla pero es posible solo si hay muestras de suero pareadas que pueden identificar la infección durante el embarazo, un escenario poco probable <sup>6</sup>.

Si la mujer embarazada es positivo para anticuerpos IgG e IgM contra CMV cuando probado primero, se requiere una evaluación adicional<sup>6</sup>.

Se realizó un estudio prospectivo de una cohorte anidada entre abril de 2014 y febrero de 2017 en el que total de 11,753 mujeres embarazadas fueron examinadas en busca de IgG e IgM de CMV durante la primera o segundo trimestre. Todos los recién nacidos de madres con IgM o IgG positivas / dieron valores limítrofes a la seroconversión se sometió a un ensayo de reacción en cadena de la polimerasa para CMV utilizando muestras de orina para diagnosticar CMVc como método confirmatorio.<sup>15</sup>

Se obtuvieron resultados en los que la seroconversión de IgG de CMV e IgM de títulos altos durante el embarazo temprano son predictores de CMVc. El título de IgM (índice > 7,28) es un predictor de



sensibilidad relativamente baja. El cribado materno ofreció un valor predictivo positivo insuficiente para el diagnóstico CMVc, pero permitió identificar casos de CMVc asintomáticos en una etapa temprana <sup>15</sup>.

Otras hallazgos <sup>4</sup>: Transaminasas hepáticas elevadas: 50-83%

Trombocitopenia: 48-77%

Bilirrubina sérica directa e indirecta elevada: 36- 69%

## DIAGNOSTICO RADIOLOGICO

Los hallazgos sugerentes de neuroimagen incluyen calcificaciones periventriculares, vasculopatía lenticuloestriada, enfermedad de la sustancia blanca, ventriculomegalia, anomalías migratorias (p. ej., polimicrogiria) o leucomalacia peri ventricular. <sup>4-6</sup>.

A menos que se realice un cribado serológico materno de CMV, la presencia de ecografía fetal con anomalías asociadas a infección congénita por CMV durante el segundo o tercer trimestre es el resultado de la prueba que motiva a los médicos a sospechar que el feto tiene una infección congénita por CMV <sup>16</sup>.

Anomalías ecográficas fetales, que incluyen ventriculomegalia (4,5-11,6%), microcefalia (14,5%), calcificación intracraneal (0,6-17,4%), Restricción de Crecimiento Intrauterino (1,9-13%), derrame pericárdico (7,2%), ascitis (8,7%), hepatomegalia (4,3%) y ecodensidades intestinales elevadas (4,5-13%) son factores predictivos de infección congénita por CMV sintomática <sup>16</sup>.

Como se ha descrito en un estudio de cohorte prospectivo había demostrado que la presencia de las anomalías fetales por ultrasonido fue uno de los factores predictivos más importantes de CMV congénito además de la infección entre mujeres embarazadas positivas para IgM de CMV. En este estudio prospectivo, buscaba la presencia de las anomalías fetales por ultrasonido produjeron sensibilidad, especificidad, VPP y VPN de 50,0%, 97,5%, 61,1%, y 96,1%, respectivamente, para la predicción de infección congénita. De las 300 mujeres embarazadas que fueron positivas para CMV IgM, 18 (6%) tenían al menos un hallazgo ecográfico que sugería infección congénita por CMV. De las 18 mujeres embarazadas con anomalías fetales ecográficas, 11 fueron confirmados tener una infección congénita por CMV. Encontramos que los hallazgos ecográficos de ventriculomegalia, la calcificación intracraneal, la microcefalia y la hepatoesplenomegalia fueron específicas del CMV congénito <sup>16</sup>.

Además, algunos investigadores sugirieron que solo las anomalías craneales graves, como ventriculomegalia y microcefalia, se asociaron con un mal pronóstico en los lactantes supervivientes con infección congénita sintomática por CMV <sup>16</sup>.

Por el contrario, se cree que la resonancia magnética (MRI) es más sensible para detectar anomalías intracraneales asociadas con la infección congénita por CMV que las ecografías <sup>16</sup>.

## TRATAMIENTO

### MANEJO DE CUADRO CLINICO AGUDO Y MORTAL

Medidas de apoyo para el recién nacido sintomático con grave o potencialmente mortal la enfermedad puede incluir:

Provisión de oxígeno o ventilación mecánica <sup>13</sup>.

Líquidos endovenosos <sup>13</sup>.

Trasfusión de plaquetas u otros hemoderivados <sup>13</sup>.

Control de las convulsiones <sup>13</sup>.

Nutrición parenteral <sup>13</sup>.

Tratamiento antimicrobiano para infecciones bacterianas secundarias.

Los bebés infectados congénitamente con CMV pueden beneficiarse de la terapia antivirales, especialmente si el tratamiento se inicia dentro del primer mes de vida <sup>13-17</sup>.

El tratamiento puede estar justificado en prematuros o bebés de muy bajo peso al nacer (MBPN) con infección grave. La terapia antiviral también es justificada en niños inmunodeprimidos con infección por CMV. <sup>3</sup>

En 2012, la Academia Estadounidense de Pediatría (AAP) recomendó que el tratamiento con ganciclovir y valganciclovir se limitara a los recién nacidos con enfermedad congénita por CMV sintomática con afectación del sistema nervioso central (SNC) que pudieron iniciar el tratamiento dentro del primer mes de vida <sup>17</sup>. En 2015, la AAP revisó la recomendación de tratamiento antiviral basada en datos de un ensayo de fase III de tratamiento de 6 meses frente a 6 semanas con valganciclovir para bebés con enfermedad congénita por CMV sintomática con o sin compromiso del SNC que mostró una mejora modesta de la

audición y el desarrollo neurológico, los resultados a los 24 meses y con una tasa de neutropenia más baja que la observada en el estudio con ganciclovir endovenoso <sup>17</sup>.

En un estudio que se realizó 2009-2015 en donde parte de este se reportó mayor uso de valganciclovir en lugar de ganciclovir IV, porque el valganciclovir puede administrarse de forma ambulatoria y las tasas de neutropenia parecen ser más bajas que con el ganciclovir IV <sup>17</sup>.

El ganciclovir intravenoso (IV) y su profármaco disponible por vía oral valganciclovir, son los agentes antivirales de primera línea de elección para el tratamiento de la enfermedad congénita por CMV <sup>13</sup>.

Bebés que no pueden tomar medicación oral son tratados con ganciclovir intravenoso (IV) (6 mg / kg por dosis cada 12 horas) y pasan a valganciclovir (15 a 16 mg / kg por dosis cada 12 horas), una vez que están estables y toleran la alimentación oral <sup>13</sup>. La duración de la terapia suele ser de tres semanas, aunque algunos bebés pueden requerir una terapia más prolongada para resolver la enfermedad del órgano terminal y la viremia por CMV.<sup>3</sup>

En la enfermedad potencialmente mortal: generalmente usamos ganciclovir IV inicialmente para el tratamiento de infección congénita por CMV en lactantes con cualquiera de los siguientes: Síndrome similar a la sepsis viral, Neumonitis, Miocarditis, Hepatitis severa, Enterocolitis, Trombocitopenia severa y refractaria, Retinitis que amenaza la visión, Enfermedad neurológica grave <sup>13</sup>.

El tratamiento ha demostrado que ganciclovir y valganciclovir mejoran la audiología a largo plazo y resultados del neurodesarrollo <sup>13</sup>. Se realizó un ensayo clínico aleatorizado donde comparaban a 100 recién nacidos con infección congénita sintomática por CMV y afectación del SNC, durante seis semanas de terapia con ganciclovir y otro grupo sin ningún tratamiento. En los resultados mostró protección contra el desarrollo o progresión de pérdida de audición <sup>13</sup>.

Adicionalmente el tratamiento antiviral se asoció con un mejor crecimiento de la circunferencia de la cabeza e hitos del desarrollo neurológico durante los primeros 6 a 12 meses de vida <sup>13</sup>.

Los efectos adversos asociados con el tratamiento con ganciclovir y valganciclovir incluyen:

Neutropenia: ocurre en el 25-60% de los recién nacidos tratados con ganciclovir IV y aproximadamente el 20% de los lactantes tratados con valganciclovir. Rara vez es grave y generalmente se resuelve 1-7 días después de retirado el medicamento <sup>13</sup>.

Trombocitopenia (plaquetas <50.000 células / microL) tiene se ha informado que ocurre en el 6% de los bebés durante la terapia con ganciclovir <sup>13</sup>.

Hepatotoxicidad en lactantes que reciben ganciclovir, particularmente a dosis superiores a 6 mg / kg. Elevaciones leves en transaminasas (<100 unidades int. / L) son comunes, especialmente en lactantes recibir valganciclovir, porque se requiere metabolismo hepático para escindir el éster de valina del compuesto. Es indicación de suspender tratamiento al tener elevaciones de transaminasas arriba de 250u/L <sup>13</sup>.

Nefrotoxicidad en 1% de pacientes tratados con ganciclovir y valganciclovir <sup>13</sup>.

Eventos con el catéter de vena: extravasación puede generar reacción local, úlceras y cicatrices por lo que se recomienda usar catéter de vena central <sup>13</sup>.

Los antivirales Foscarnet y Cidofovir se reservan para casos de enfermedad por CMV refractaria, resistencia al ganciclovir, toxicidad por ganciclovir y coinfección con adenovirus <sup>13</sup>.

La dosis de inducción recomendada de Foscarnet es de 60 mg / kg por dosis administrada por vía intravenosa cada ocho horas durante dos o tres semanas, seguido de terapia de mantenimiento a una dosis de 90 mg / kg por dosis una vez al día durante dos o tres semanas <sup>13</sup>.

Cidofovir: la dosis recomendada es de 5 mg / kg por dosis administrado por vía intravenosa cada siete días durante dos semanas, luego cada 2mg /kg cada semana durante cuatro semanas adicionales <sup>13</sup>.

El Letermovir, un derivado del ácido 3,4-dihidro-quinazolina-4-il-acético, inhibe el complejo de "terminasa" viral que se compone de UL56 / UL89. El complejo terminasa ayuda a empaquetar el virión de CMV en el citoplasma, y al inhibir la escisión del ADN concatémico, Letermovir previene el desarrollo y liberación de viriones infecciosos <sup>18</sup>. El desarrollo significativo más reciente ha sido la aprobación de la FDA de Letermovir para la profilaxis en la prevención de la infección por CMV basada en los resultados de un ensayo clínico multicéntrico de fase III en receptores seropositivos para CMV <sup>18</sup>.

La mayoría de los medicamentos antivirales del mercado actual se dirigen a las proteínas virales. Sin embargo, las estrategias más recientes implican dirigirse a las proteínas o vías de la célula huésped que median en la replicación viral.<sup>2</sup>

La ciclosporina A tiene una función dual en la patogénesis del Citomegalovirus. Tiene el efecto inmunosupresor que restringe la replicación del virus mediante la inhibición de la función de las células

T. También tiene un efecto anti-citomegalovirus mediado por la proteína 2 temprana intermedia. Ambas funciones involucran la vía de la ciclofilina A.<sup>2</sup>

#### VACUNA CONTRA CMV CONGENITO:

La justificación para la creación de una vacuna para CMV congénito, se basa en el desarrollo de una vacuna pueda prevenir la infección por CMVc, se vería favorecido por el conocimiento de los correlatos inmunitarios de la protección<sup>18</sup>. Sin embargo, se desconocen las respuestas inmunitarias precisas que previenen o controlan la infección por CMV en la madre o el feto en desarrollo, o que interfieren con la transmisión del virus a nivel intrauterino en la interface fetal-materna. La inmunidad materna preconcepcional proporciona sólo una protección imperfecta contra la infección congénita por CMV, como consecuencia de la reactivación del virus por latencia o sobreinfección con una cepa diferente de CMV puede ocurrir<sup>18</sup>. Aunque puede reducir significativamente el riesgo de transmisión del virus al feto en desarrollo<sup>18</sup>.

Se puede plantear la hipótesis de que una vacuna capaz de ser equivalente o de reemplazar la inmunidad proporcionada por una infección natural puede proporcionar una protección sustancial contra la infección por CMVc. A pesar de los correlatos inmunitarios mal definidos de la protección, se cree que un candidato a vacuna de CMVc eficaz necesitará estimular las respuestas inmunitarias tanto humorales como celulares<sup>18</sup>. Vacunas vivas atenuadas y con replicación defectuosa

Los primeros intentos de desarrollar una vacuna de CMVc se basaron en el uso de cepas vivas atenuadas como AD169 y Towne . Estas cepas se han pasado extensamente in vitro utilizando fibroblastos durante los cuales experimentaron muchas alteraciones del genoma, incluida la pérdida parcial de la región del genoma UL / b', que contiene genes para el tropismo de la célula huésped y la evasión del sistema inmune. Estas alteraciones del genoma hicieron que AD169 y Towne fueran defectuosos en su infectividad in vivo<sup>18</sup>.

Además, Towne no proporcionó protección a las mujeres seronegativas al CMV en edad fértil cuyos hijos iban a la guardería<sup>18</sup>. Con base en estas observaciones, se ha planteado la hipótesis de que los pasajes extensos in vitro pueden haber hecho que la cepa Towne esté demasiado atenuada para generar una inmunidad protectora sólida<sup>18</sup>. V160: cepa CMV AD169 reparada

Más recientemente, Merck, Sharpe y Dohme (Rahway, NJ) han desarrollado un derivado condicionalmente defectuoso de replicación de la cepa AD169 de CMV. Esta cepa AD169 modificada con replicación defectuosa, denominada V160, que contiene un locus génico UL131A reparado, expresa todos los antígenos del CMV relevantes, incluido el PC, por lo que su deficiencia de replicación condicional se basa en la adición de un compuesto sintético. Se demostró que V160 es tolerable e inmunogénico en adultos sanos y confería respuestas inmunitarias humorales y mediadas por células comparables a los niveles basales medidos en sujetos seropositivos. Aunque la vacuna avanza hacia un ensayo clínico de fase IIb en mujeres sanas seronegativas con exposición directa a niños pequeños (NCT03486834), un desafío importante para hacer avanzar la V160 más allá de la fase II es la necesidad de utilizar células epiteliales humanas (CE) para su producción <sup>18</sup>.

El otro impulso reciente para el desarrollo de una vacuna contra el CMV para el cCMV fue el resultados de ensayos recientes que evalúan una vacuna de subunidad de glicoproteína B (gB) ayudada con MF-59 (Sanofi Pasteur). Se eligió gB, la principal glicoproteína de superficie, ya que es un objetivo para los anticuerpos neutralizantes de CMV y se seleccionó MF-59 como adyuvante porque aumenta los niveles de anticuerpos. El primer ensayo mostró una reducción significativa en la tasa de infección de las mujeres vacunadas en comparación con el grupo de placebo de aproximadamente el 50% mientras que el segundo mostró una reducción de alrededor del 40% en la tasa de infección en mujeres jóvenes, pero esta diferencia no fue significativa <sup>19</sup>. Ambos utilizaron la infección de los participantes identificados por seroconversión y / o detección de virus como criterio de valoración <sup>19</sup>.

Otros ensayos de diferentes gB también se están preparando vacunas (GlaxoSmithKline y VBI) (registradas en ClinicalTrials.gov bajo estudio números NCT00435396 y NCT02826798, respectivamente) <sup>19</sup>.

#### The Pentamer Complex (PC)

En los últimos años, la investigación de la vacuna contra el CMV se ha reenfocado para incluir el PC de la envoltura debido al reconocimiento que mecanismo de entrada del CMV en las células epiteliales (CE), las células endoteliales y los monocitos / macrófagos, todos los tipos de células de importancia crítica para la historia natural del CMV <sup>18</sup>.

PC son extremadamente potentes para bloquear la infección in vitro por CMV, la mayoría de los anticuerpos específicos de PC tienen actividad neutralizante y constituyen la preponderancia de la

respuesta neutralizante anti-CMV en la hiperinmunoglobulina del CMV <sup>18</sup>. Por último, se ha correlacionado una respuesta retardada de anticuerpos contra el PC con la transmisión del CMV al feto. Hasta la fecha, la inmunogenicidad del PC como componente de la vacuna se ha investigado ampliamente en estudios preclínicos utilizando diferentes plataformas de vacunas, pero no se ha evaluado en ensayos clínicos <sup>18</sup>.

#### Vacunas cCMV de próxima generación

Dado el probable requisito de que una vacuna de CMVc estimule la inmunidad tanto humoral como mediada por células, la vacuna candidata ideal debería expresar las principales dianas de anticuerpos (PC y gB) para inducir la unión y la protección cruzada de anticuerpos neutralizantes para prevenir la infección por CMV de la mayoría de los tipos de células; expresar las principales dianas de inmunidad celular (pp65, IE1, IE2) para promover la destrucción de las células infectadas; tener un excelente perfil de seguridad; y utilizar una plataforma que permita una fácil ampliación para la producción a granel <sup>18</sup>.

Entre estos, el MVA es un candidato de vacuna adecuado dada la gran capacidad para genes extraños, el excelente perfil de seguridad demostrado por su larga historia como vacuna para la vacunación contra la viruela, su potente inmunogenicidad para estimular respuestas inmunitarias humorales y celulares específicas de antígeno, y su termo- estabilidad y facilidad de escalabilidad para la producción comercial <sup>18</sup>.

Se ha evaluado una variedad de vacunas experimentales contra el CMV en ensayos clínicos; sin embargo, ninguno tiene licencia. Los expertos tienen la esperanza de una vacuna contra el CMV algún día estará disponible para la prevención de la enfermedad por CMV en recién nacidos y pacientes inmunodeprimido.<sup>3</sup>

Hace más de 27 años, Martha Yow escribió un editorial en el Journal of Infectious Enfermedades tituladas “Enfermedad congénita por citomegalovirus: un problema NOW” (Yow 1989). En su artículo, describió la carga de la enfermedad y pidió el desarrollo de una vacuna. En los 27 años transcurridos desde la publicación de ese artículo, casi 1 millón de recién nacidos ha sido infectado congénitamente en los Estados Unidos y más de 100.000 fueron significativamente afectados por su infección, incluidas discapacidades neurológicas, retrasos en el desarrollo y más comúnmente déficit auditivo sensorial. En 2000, el Instituto de Medicina informó que una vacuna contra el citomegalovirus (CMV) tenía la máxima prioridad en función del ahorro de costes <sup>19</sup>.

Sin embargo, en 2016 se detalló ese ensayo, falta por lo menos entre 6 y 10 años para la disponibilidad de una vacuna contra el CMV. Está claro que parte del problema radica en la percepción y falta de concienciación del público de CMV <sup>19</sup>.

#### TRIPLEX (VECTOR DE POXVIRUS)

La vacuna *Triplex* se desarrolló para mejorar la inmunidad contra Citomegalovirus (CMV): células T específicas, además previenen la reactivación del CMV poco después del trasplante de células madre hematopoyéticas (HCT) <sup>20</sup>.

Diseño: primer ensayo de fase 2 con pacientes hospitalizados. (ClinicalTrials.gov: NCT02506933) en 3 centros HCT de EE. UU. Contaron con 102 pacientes receptores de HCT seropositivos para CMV en alto riesgo <sup>20</sup>.

Intervención: inyecciones intramusculares de Triplex o placebo se administraron los días 28 y 56 después del HCT. Triplex es un recombinante poxvirus atenuado (vaccinia Ankara modificada) que expresa antígenos inmunodominantes de CMV <sup>20</sup>.

Mediciones: Los resultados primarios fueron eventos de CMV (CMV Nivel de ADN  $\geq 1250$  UI / ml, viremia por CMV que requiere tratamiento antiviral, o enfermedad de órganos diana), mortalidad sin recaída y (grado 3 o 4) enfermedad de injerto contra huésped (EICH), todos evaluados hasta 100 días después del TCH y eventos adversos de grado 3 o 4 (EA) en las 2 semanas posteriores a la vacunación que probablemente o definitivamente atribuible a la inyección <sup>20</sup>.

Resultados: Un total de 102 pacientes (51%) recibieron la primera vacunación y 91 (89,2%) recibieron ambas vacunas (46 Triplex y 45 placebo). La reactivación de CMV ocurrió en 5 Triplex (9,8%) y 10 receptores de placebo (19,6%) (índice de riesgo, 0,46 [IC del 95%, 0,16 a 1,4]; P = 0,075). Ningún destinatario de Triplex murió de causas de no recaída durante los primeros 100 días o tuvieron EA graves, y no se observaron EA de grado 3 o 4 relacionados con la vacunación dentro de las 2 semanas posteriores a la vacunación. Incidencia de aguda grave <sup>20</sup>.

La EICH después de la inyección fue similar entre los grupos (índice de riesgo, 1,1 [CI, 0,53 a 2,4]; P = 0,23). Niveles de larga duración, pp65- las células T específicas con fenotipo de memoria efectora fueron significativamente más alto en Triplex que en los que recibieron placebo <sup>20</sup>.



Conclusión: No se identificaron problemas de seguridad asociados a la vacuna. Triplex provocó y amplificó respuestas inmunitarias específicas de CMV y menos pacientes vacunados con Triplex tenían viremia por CMV <sup>20</sup>.

## SECUELAS.

La infección por Citomegalovirus congénito (CMVc) es la causa principal de pérdida auditiva neurosensorial no hereditaria y puede causar otras discapacidades del neurodesarrollo a largo plazo, incluida la parálisis cerebral, discapacidad, discapacidad visual y convulsiones <sup>10</sup>.

La pérdida auditiva congénita (pérdida auditiva presente al nacer) es una de las afecciones crónicas más prevalentes en los niños. En la mayoría de los países desarrollados, los programas de detección de la audición neonatal permiten la detección temprana; La intervención temprana evitará retrasos en el desarrollo del habla, el lenguaje y tendrá efectos beneficiosos duraderos sobre el desarrollo social, emocional y la calidad de vida <sup>21</sup>.

Las infecciones congénitas, particularmente el Citomegalovirus, también son un factor de riesgo común de pérdida auditiva <sup>21</sup>.

La infección congénita también es un factor de riesgo importante, destacando la infección por Citomegalovirus congénito (CMV) como la causa no genética más común de hipoacusia neurosensorial 1-6% en países en desarrollo con una alta tasa de seroprevalencia materna <sup>21</sup>.

La base fisiopatológica de la hipoacusia neurosensorial después de una infección congénita por CMV no está clara. Los estudios en el hueso temporal han demostrado inflamación y edema de la cóclea y del ganglio espiral y se han encontrado antígenos virales en el ganglio espiral, el órgano de Corti, la escala media y la membrana de Reissner <sup>21</sup>. La evidencia de modelos murinos sugiere infección y citólisis directa de los componentes del laberinto, incluidas las células ciliadas <sup>21</sup>. En otro modelo murino de infección por CMV, la pérdida de audición se asoció con una pérdida de las neuronas del ganglio espiral después de la exposición experimental. Además del efecto citolítico directo de la infección viral, también hay evidencia para la lesión inmune, mediada tanto por la respuesta inmune del huésped como por la expresión de genes virales que codifican quimiocinas proinflamatorias <sup>21</sup>.

Aunque el la mayoría de los lactantes con infección congénita por CMV son normales al nacer y sobreviven sin secuelas, alrededor del 15% tendrá daños a la función auditiva, visual, cognitiva o motora con amplia variación en la gravedad de las deficiencias.<sup>6-10</sup>

Secuelas visuales y oculares a largo plazo en pacientes con infección congénita por citomegalovirus: es la infección viral congénita más común en los Estados Unidos. Las secuelas visuales y oculares en adolescentes y adultos con infección congénita por CMV no han sido bien estudiadas. Una mejor comprensión de las secuelas visuales y oculares a largo plazo puede ayudar con la detección temprana, la intervención y las adaptaciones educativas adecuadas<sup>22</sup>.

El 80% a 85% de los pacientes con infección congénita no presentan fácilmente síntomas clínicos de infección por CMV al nacer. El 15-20% restante de los pacientes con infección congénita, descritos como portadores de infección congénita por CMV sintomática, a menudo muestran una o más anomalías clínicamente observables, que incluyen microcefalia, ictericia, hepatoesplenomegalia, petequias, hipoacusia y coriorretinitis<sup>22</sup>.

Las secuelas visuales y oculares notificadas con mayor frecuencia en la infección congénita por CMV son coriorretinitis, atrofia óptica, estrabismo y deterioro visual cortical<sup>22</sup>.

Se realizó un estudio en un Hospital Privado en Houston Texas, la población comprendió 237 bebés y niños que se inscribieron en un estudio prospectivo de CMV congénito a largo plazo (The Houston Congenital CMV Longitudinal Study) desde 1982. Durante 1982-1992. Fueron evaluados para la infección congénita por CMV a través de un cultivo de orina recolectado dentro de los 3 días de vida<sup>22</sup>. Los síntomas clínicos asociados con la clasificación de infección congénita por CMV sintomática al nacer fueron bajo peso al nacer ajustado por edad gestacional (pequeño para la edad gestacional (PEG)), erupción petequiral generalizada, hepatomegalia, esplenomegalia, ictericia al nacer, microcefalia (<percentil 10 de Lubcenko) , convulsiones y trombocitopenia . La infección congénita por CMV asintomática se definió como cultivos virales de células en orina de CMV positivos, pero sin una manifestación clínica fácilmente observable de la enfermedad al nacer<sup>22</sup>.

Se encontró discapacidad visual grave en 10 (13,0%) pacientes sintomáticos y fue causada por atrofia del nervio óptico (6/10), coriorretinitis (6/10), discapacidad visual cortical (7/10) y desprendimiento crónico de retina (1 / 10). Todas las anomalías que conducen a una discapacidad visual grave se diagnosticaron antes de los 18 años tanto en el grupo sintomático como en el asintomático<sup>22</sup>.

La atrofia del nervio óptico fue una causa significativa de discapacidad visual grave en el grupo sintomático, como se observó en 8 (10,4%) pacientes sintomáticos, 0 asintomáticos y 1 (2%) de control. La atrofia del nervio óptico se diagnosticó por primera vez a la edad promedio de 5,4 años para los pacientes sintomáticos y a la edad de 8,8 años en el paciente de control <sup>22</sup>.

El estrabismo fue más común (23,4%) en los grupos sintomáticos que en los asintomáticos (1,8%) o control (3,9%) y se detectaron en las edades medias de 4,5, 10,9 y 15,8 años, respectivamente. De los pacientes sintomáticos con estrabismo, la exotropía fue cinco veces más común que la endotropía <sup>22</sup>.

El nistagmo se detectó a la edad promedio de 7,9 años y solo se encontró en pacientes sintomáticos, y estaba altamente correlacionado con la discapacidad visual cortical ( $p < 0,001$ ) y la discapacidad visual grave ( $p < 0,008$ ) <sup>22</sup>.

Con relación a la inteligencia, el lenguaje y el rendimiento académico a lo largo de 18 años de edad entre los niños con infección congénita por citomegalovirus identificada a través de detección de recién nacidos asintomáticos al nacer en comparación con los no infectados<sup>23</sup>.

En un estudio realizado por López et al, usaron modelos de curvas de crecimiento para analizar tendencias en el CI (a gran escala, verbal e inteligencia no verbal), vocabulario receptivo, expresivo, rendimiento académico en matemáticas y lectura. Se ajustaron modelos separados para cada resultado, modelando el cambio en puntuaciones generales con el aumento de la edad para pacientes con audición normal ( $n = 78$ ) o con hipoacusia neurosensorial (HNS) diagnosticada a los 2 años de edad ( $n = 11$ ) y controles ( $n = 40$ ) (López 2017).

Los pacientes con SNHL tenían puntajes de inteligencia y vocabulario receptivo a gran escala que fueron 7.0 y 13.1 puntos más bajos, respectivamente, en comparación con los controles, pero no se observaron diferencias en estas puntuaciones entre los pacientes con audición normal y los controles <sup>23</sup>.

No se observaron diferencias significativas en las puntuaciones de inteligencia verbal y no verbal, vocabulario expresivo y rendimiento académico en matemáticas y lectura entre pacientes con audición normal o con SNHL y controles <sup>23</sup>.

Lactantes con infección congénita por Citomegalovirus asintomática identificada a través de exámenes de detección de recién nacidos con audición normal a la edad de 2 años no parecen tener diferencias en el

coeficiente intelectual, vocabulario o puntajes de logros académicos durante la infancia, o adolescencia en comparación con niños no infectados <sup>23</sup>.

En estudios de seguimiento a largo plazo, la mayoría de los cuales se realizaron antes del tratamiento de CMV congénito sintomático se practicó de forma rutinaria, incluidas las secuelas tardías <sup>13</sup>:

Pérdida auditiva (50-58%)

Discapacidad intelectual [CI <70] (47- 55%)

Microcefalia (37%)

Estrabismo (25-30%)

Enfermedad dental (27%)

Convulsiones (23%)

Discapacidad visual cortical (14- 22%)

Coriorretinitis (20%)

Parálisis cerebral (13- 27%)

Muerte después del período neonatal (1,7- 5,8%).

La infección por CMVc está implicada en la aparición de autismo, especialmente infección por CMV durante el tercer trimestre de gestación, lo que puede aumentar el riesgo del mismo. Engman et al investigaron la incidencia de infección por CMVc en niños con autismo mediante la detección de carga de ADN de CMV en DBS y mostró que cCMV la infección puede ser una de las causas del autismo, especialmente en pacientes con discapacidad intelectual <sup>12</sup>.

## PRONOSTICO

Se encontró que los bebés prematuros con CMV perinatal tener un mayor riesgo de enfermedades asociadas con el CMV. <sup>1</sup>

Al nacer, la mayoría de los lactantes con CMV congénito son asintomáticos, pero aproximadamente el 10% tiene síntomas <sup>10</sup>.

Más del 90% de los bebés con infección congénita sintomática desarrollan secuelas neurológicas a largo plazo, problemas de visión y discapacidad del desarrollo.<sup>1</sup>

Basado en datos de estudios de seguimiento que comparan bebés infectados por CMV con bebés no infectados emparejados por edad gestacional y peso al nacer. No parece haber diferencias en el crecimiento, la audición o la parálisis cerebral.<sup>3</sup>

Los estudios son contradictorios en cuanto a si la infección por CMV posnatal temprana es adversa impacta en los resultados del neurodesarrollo a largo plazo; si hay un efecto, parece ser pequeño. En un estudio de 356 bebés prematuros que fueron examinados prospectivamente para la infección por CMV posnatal, lactantes infectados (n = 49) y los bebés no infectados (n = 307) tuvieron puntajes similares en el desarrollo neurológico pruebas realizadas entre los 24 y 30 meses de edad corregida. Entre los niños en este cohorte que se sometió a pruebas repetidas aproximadamente a los seis años de edad, media los puntajes estaban en el rango normal para niños infectados y no infectados, pero los niños infectados tenían puntuaciones de cociente de inteligencia verbal (CI) ligeramente más bajas.<sup>3</sup>

## PREVENCIÓN

Administración de Inmunoglobulina Hiperinmune CMV (CMV HIG) durante el embarazo se ha evaluado para la prevención de transmisión de CMV de la madre al feto<sup>6-13-9</sup> los resultados sobre la eficacia tienen sido controversiales<sup>6</sup>.

Además se concluyó que el tratamiento materno con Valaciclovir durante el embarazo tuvo un efecto beneficioso sobre el resultado del CMV fetal<sup>6</sup>.

Los recién nacidos no son examinados de forma rutinaria para detectar citomegalovirus (CMV). Sin embargo, dado el impacto sustancial en la salud pública del CMV congénito, la mayoría de los expertos en CMV apoyan el cribado neonatal dirigido y / o universal para CMV.<sup>4</sup>

Los objetivos del cribado neonatal incluyen la identificación temprana de bebés con síntomas sutiles que pueden beneficiarse de la terapia antiviral e identificación de bebés asintomáticos que están en riesgo de pérdida auditiva retardada y justifican una evaluación audiológica más frecuente.<sup>4</sup>

Uso de sangre CMV-seronegativa o reducida en leucocitos para prematuros extremadamente bebés, que esencialmente elimina el riesgo de CMV relacionado con la transfusión infección.<sup>3</sup>

Medidas de protección personal<sup>3-13</sup>

## REHABILITACION

Si bien el citomegalovirus (CMV) es en su mayoría inocuo para quienes son inmunocompetentes, las infecciones congénitas por CMV pueden provocar una enfermedad muy mórbida con una incidencia de 40.000 casos nuevos al año en los EE. UU <sup>24</sup>.

Aunque el 90% de los infectados de forma congénita son asintomáticos, entre el 7 y el 21% de estos niños pueden desarrollar hipoacusia neurosensorial (HNS). Se estima que la infección congénita por CMV representa alrededor del 13 al 22% de todos los casos de hipoacusia neonatal, lo que la convierte en la principal causa no hereditaria de hipoacusia congénita. Desde la década de 1970, sabemos que la hipoacusia puede presentarse de forma bilateral o unilateral, ser progresiva o fluctuante en naturaleza y variar de leve a profunda. Es importante destacar que también puede presentarse tardíamente y ser omitido por el cribado auditivo neonatal <sup>24</sup>.

Audífonos convencionales: en la mayoría de los pacientes con pérdida auditiva neurosensorial, la rehabilitación auditiva consiste en audífonos convencionales. Incluso en algunos pacientes con pérdida auditiva conductiva, los audífonos son el tratamiento principal, especialmente cuando las opciones médicas o quirúrgicas no son factibles <sup>21</sup>.

Implantes cocleares: para los pacientes con pérdida auditiva neurosensorial de leve a grave, los audífonos convencionales pueden proporcionar una excelente rehabilitación auditiva. Sin embargo, una vez que la pérdida auditiva se vuelve de severa a profunda, estas tecnologías ya no brindan una claridad de sonido adecuada para una comprensión significativa del habla y se prefiere la implantación coclear <sup>21</sup>.

La implantación coclear es ahora el estándar de atención para los niños con pérdida auditiva congénita profunda cuyos padres eligen utilizar la comunicación oral. Con la disponibilidad del cribado y la detección temprana, la edad de la primera implantación ha disminuido progresivamente y muchos niños ahora se colocan con un implante antes de su primer cumpleaños <sup>21</sup>. Dado que la implantación coclear bilateral ha demostrado ser superior a la implantación coclear unilateral en términos de resultados de vocabulario, percepción del habla y localización del sonido, un número creciente de países ofrece reembolsos por un segundo implante en niños <sup>21</sup>.

Dada la importancia de la audición para el desarrollo de la comunicación y el comportamiento, se espera que estos niños afectados, al igual que otros niños con pérdida auditiva, se beneficien de las estrategias de rehabilitación <sup>24</sup>. Numerosos estudios han establecido la implantación coclear (IC) como la estrategia para restaurar la audición a las personas sordas con CMVc. Una revisión de Shin et al. en 2011 examinó las intervenciones médicas y quirúrgicas (incluidos los implantes cocleares) para la pérdida auditiva asociada con CMVc <sup>24 -21</sup>.

La rehabilitación de la sordera mediante implantación coclear es un enfoque válido para mejorar la audición y el habla en esta población. Los estudios adicionales deben evaluar los resultados después de la rehabilitación entre la pérdida auditiva relacionada con CMV y no relacionada con CMV <sup>24</sup>.

Los niños con infección congénita por CMV requieren un seguimiento especial con audiometría en serie, incluso si la audición es normal al nacer, debido a que tienen un riesgo sustancial de pérdida auditiva de aparición tardía o progresiva<sup>21</sup>.

## DIAGNOSTICOS DIFERENCIALES

Las infecciones adquiridas en el útero o durante el proceso de nacimiento son una causa importante de mortalidad fetal y neonatal y un factor importante que contribuye a la morbilidad de la niñez temprana y tardía. El recién nacido infectado puede mostrar un crecimiento anormal, anomalías del desarrollo o múltiples anomalías clínicas y de laboratorio <sup>10</sup>. El concepto original de las infecciones perinatales TORCH era agrupar cinco infecciones con presentaciones similares, que incluían erupciones cutáneas y hallazgos oculares. Estas cinco infecciones son:

- Toxoplasmosis
- Otro(sífilis)
- Rubéola
- Citomegalovirus (CMV)
- Virus del herpes simple (HSV)

El acrónimo TORCH es bien reconocido en el campo de la medicina neonatal / perinatal. Sin embargo, existen otras causas bien descritas de infección en el útero, incluidos los enterovirus, el virus varicela-

zoster y el parvovirus B19. Por lo tanto, se ha propuesto ampliar la categoría "otros" para incluir patógenos adicionales

#### TOXOPLASMOSIS CONGENITA:

Es causada por el parásito protozooario *Toxoplasma gondii*. La infección primaria durante el embarazo puede resultar en una enfermedad congénita.

La mayoría de los bebés con toxoplasmosis congénita son asintomáticos o no presentan anomalías aparentes al nacer. Aunque la enfermedad subclínica es la regla, los signos presentes al nacer pueden incluir fiebre, erupción maculopapular, hepatoesplenomegalia, microcefalia, convulsiones, ictericia, trombocitopenia y, en raras ocasiones, linfadenopatía generalizada. La llamada tríada clásica de toxoplasmosis congénita consiste en coriorretinitis, hidrocefalia y calcificaciones intracraneales <sup>10</sup>.

Los lactantes con toxoplasmosis congénita subclínica que no reciben tratamiento tienen un mayor riesgo de secuelas a largo plazo. El hallazgo tardío más común es la coriorretinitis. Lo que puede provocar la pérdida de la visión. La discapacidad intelectual (retraso mental), sordera, convulsiones y espasticidad también se pueden observar en una minoría de niños no tratados <sup>10</sup>.

#### SIFILIS CONGENITA:

Ocurre cuando la espiroqueta *Treponema pallidum* se transmite de una mujer embarazada a su feto. La infección puede provocar muerte fetal, hidropesía fetal o prematuridad y morbilidad a largo plazo asociada<sup>10</sup>.

La incidencia de sífilis congénita refleja la tasa de sífilis en mujeres en edad fértil. Muchos casos congénitos se desarrollan porque la madre no recibió atención prenatal, no recibió tratamiento con penicilina o recibió un tratamiento inadecuado antes o durante el embarazo <sup>10</sup>.

La mayoría de los recién nacidos con sífilis congénita son asintomáticos al nacer. La infección manifiesta puede manifestarse en el feto, el recién nacido o más tarde en la infancia. Las manifestaciones clínicas posteriores al nacimiento se dividen arbitrariamente en precoces ( $\leq 2$  años de edad) y tardías ( $> 2$  años).

#### RUBEOLA CONGENITA:

El agente causal es el virus de la Rubeola, de la familia *Togaviridae*, puede causar una enfermedad leve y autolimitada; su mayor impacto ocurre durante el embarazo, cuando puede tener efectos devastadores en el feto en desarrollo.



El síndrome de rubéola congénita (SRC) es poco común en los países desarrollados con programas establecidos de vacunación contra la rubéola. Ya no es endémica en los Estados Unidos, aunque cada año se notifican al Registro Nacional de Rubéola Congénita un promedio de cinco a seis casos, generalmente en lactantes cuyas madres emigraron de países sin programas de vacunación contra la rubéola <sup>10</sup>.

Las manifestaciones clínicas del SRC incluyen sordera neurosensorial, cataratas, malformaciones cardíacas (p. Ej., Conducto arterioso persistente, hipoplasia de la arteria pulmonar), secuelas neurológicas y endocrinológicas. Las manifestaciones neonatales pueden incluir retraso del crecimiento, enfermedad ósea radiolúcida (no patognomónica de rubéola congénita), hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, lesiones cutáneas purpúricas (Clásicamente descritas como lesiones de "arándano muffin") que representan hematopoyesis extramedular) e hiperbilirrubinemia <sup>10</sup>.

## VIRUS DEL HERPES SIMPLE:

La infección por el virus del herpes simple (VHS) genital durante el embarazo representa un riesgo significativo para el feto en desarrollo y el recién nacido. La mayoría de los casos de infección por VHS neonatal se adquieren de forma perinatal. El VHS se transmite a un bebé durante el nacimiento, principalmente a través del tracto genital materno infectado <sup>10</sup>.

La infección por HSV en los recién nacidos generalmente se desarrolla en uno de tres patrones, que ocurren con aproximadamente la misma frecuencia:

Localizado en la piel, ojos y boca.

Enfermedad localizada del sistema nervioso central (SNC)

Enfermedad diseminada que afecta a múltiples órganos

Las manifestaciones iniciales de la enfermedad del SNC con frecuencia son inespecíficas e incluyen inestabilidad de temperatura, dificultad respiratoria, mala alimentación y letargo; pueden progresar con bastante rapidez a hipotensión, ictericia, coagulación intravascular diseminada, apnea y shock. Lesiones cutáneas vesiculares puede estar presente o no y desarrollarse tarde en algunos pacientes; la ausencia de lesiones cutáneas complica el reconocimiento de la infección.

La infección intrauterina por HSV es rara y generalmente es el resultado de la viremia materna asociada con la infección primaria por HSV durante el embarazo. Los bebés nacidos vivos con infección congénita por VHS pueden presentar una triada característica de vesículas cutáneas, ulceraciones o cicatrices; daño ocular; y manifestaciones graves del SNC, que incluyen microcefalia o hidranencefalia <sup>10</sup>.

## SÍNDROME DE VARICELA CONGÉNITA:

La mayoría de los casos de síndrome de varicela congénita ocurren en bebés cuyas madres se infectaron entre las 8 y 20 semanas de gestación. Los hallazgos característicos en los recién nacidos pueden incluir:

Cicatrices cutáneas, que pueden estar deprimidas y pigmentadas en una distribución dermatómica.

Cataratas, coriorretinitis, microftalmos, nistagmo

Extremidades hipoplásicas

Atrofia cortical y convulsiones.

#### SINDROME DE ZIKA CONGENITO:

La infección congénita por el virus del Zika está asociada con anomalías congénitas graves; el mayor riesgo de secuelas fetales graves es la infección del primer trimestre. Las principales características clínicas del síndrome de Zika congénito incluyen:

Microcefalia

Desproporción facial

Hipertonía / espasticidad e hiperreflexia. Convulsiones

Irritabilidad

Artrogriposis

Anomalías oculares

Hipoacusia neurosensorial

Anormalidades neurorradiológicas (p. Ej., Calcificaciones intracraneales, ventriculomelia.

Las características del síndrome de Zika congénito se han descrito en informes de casos y series de casos pequeñas. Sin embargo, el espectro completo del síndrome aún está evolucionando <sup>10</sup>.

## GRAFICAS

### Determinar y analizar las estrategias de diagnóstico clínico, epidemiológico, de laboratorio y molecular en la infección congénita por citomegalovirus

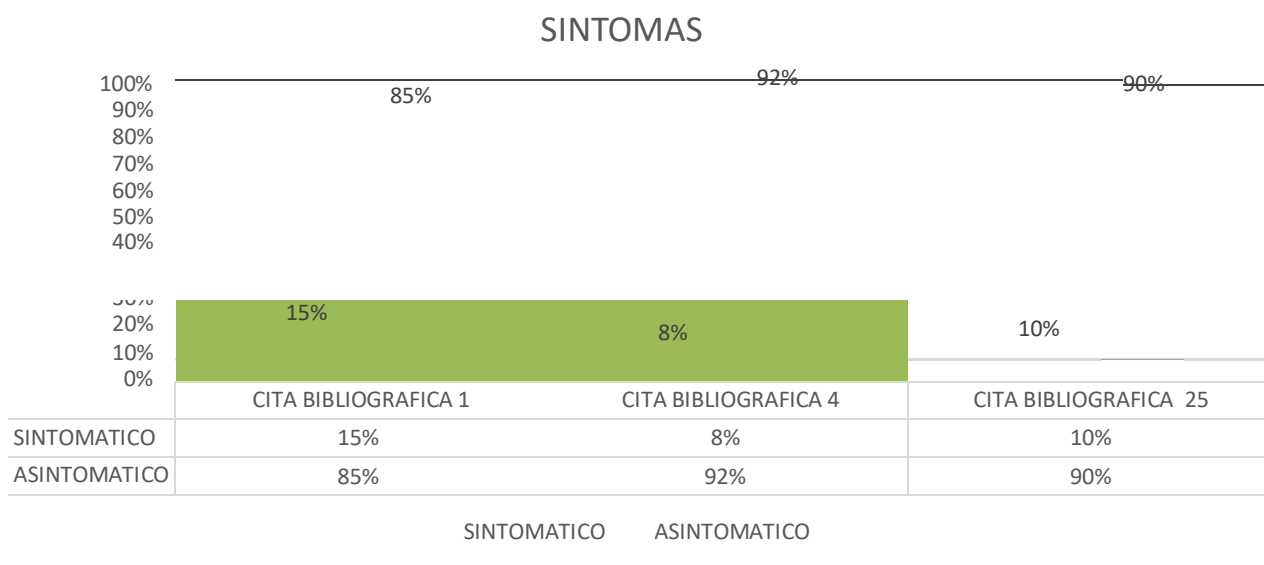
N = Numero de neonatos incluidos en los estudios.

E = Estudios sobre neonatos con CMV

TABLA 1

CITA BIBLIOGRAFICA	N/E	SINTOMATICO	ASINTOMATICO
CITA 1	N=24	15%	85%
CITA 4	E=37	8%	92%
CITA 25	No dato	10%	90%

GRAFICA 1 SINTOMAS DE CMV



Fuente:

CITA 1: Alwan SN, Shamran HA, Ghaib AH, Kadhim HS, Al-Mayah QS, AL-Saffar AJ, et al. Genotyping of cytomegalovirus from symptomatic infected neonates in Iraq. *Am J Trop Med Hyg.* 2019;100(4):957–63.

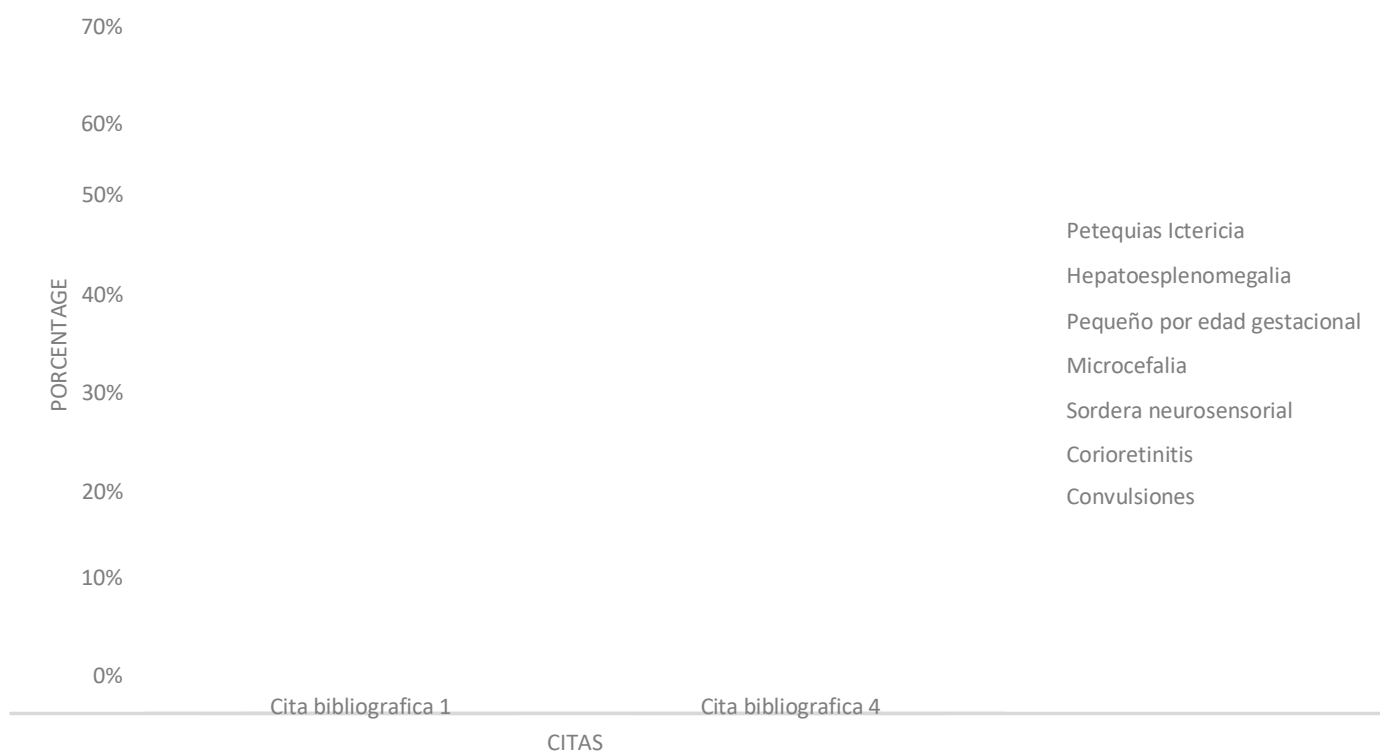
CITA 4: Demmler GJ. Congenital cytomegalovirus infection: Clinical features and diagnosis. *Uptodate.* 2015;1–38.

CITA 25: MINISTERIO DE SALUD EL SALVADOR. Guías clínicas para la atención hospitalaria del neonato. 2011;24–35. Available from: <http://www.salud.gob.sv>

TABLA 2: MANIFESTACIONES CLINICAS

Manifestaciones clínicas	N/E	Petequias	Ictericia	Hepatomegalia esplenomegalia	Pequeño por edad gestacional	Microcefalia	Sordera neurosensorial	Corioretinitis	Convulsiones
Cita bibliográfica 1	N=24	28%	60%	40%	15%	23%	0	5%	9%
Cita bibliográfica 4	E=37	50%	40%	40%	40%	35%	35%	10%	5%

GRAFICA 2: MANIFESTACIONES CLINICAS CMV



**Fuente:**

CITA 1: Alwan SN, Shamran HA, Ghaib AH, Kadhim HS, Al-Mayah QS, AL-Saffar AJ, et al. Genotyping of cytomegalovirus from symptomatic infected neonates in Iraq. *Am J Trop Med Hyg.* 2019;100(4):957–63.

CITA 4: Demmler GJ. Congenital cytomegalovirus infection: Clinical features and diagnosis. *Uptodate.* 2015;1–38.

TABLA 3: DIAGNOSTICO CMV

Determinar y analizar las estrategias de diagnóstico clínico, epidemiológico, de laboratorio y molecular en la infección congénita por citomegalovirus.				
DIAGNOSTICO	Cita Bibliográfica 4	Cita Bibliográfica 14	Cita Bibliográfica 25	Número de criterios cumplidos por cada Cita bibliográfica
Prenatal 1. IgM e IgG Madre 2. Cultivo 3. USG	SI	SI	SI	3/3
	SI	SI	SI	3/3
	SI	SI	SI	3/3
Postnatal 1. Síntomas 2. IgM	SI	SI	SI	3/3
	SI	SI	SI	3/3
Radiológico 1. USG TF 2. RX CRANEO 3. TAC 4. RMN	SI	SI	SI	3/3
	NO	NO	SI	1/3
	NO	NO	SI	1/3
	SI	SI	NO	2/3
Serológico Ig M/ IgG	SI	SI	SI	3/3
Molecular PCR	SI	SI	NO	2/3
Cultivo Viral	SI	SI	SI	3/3

CITA 4: Demmler GJ. Congenital cytomegalovirus infection: Clinical features and diagnosis. Uptodate. 2015;1–38.

CITA 14: Lazzarotto T, Blázquez-Gamero D, Delforge ML, Foulon I, Luck S, Modrow S, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection: A Narrative Review of the Issues in Screening and Management From a Panel of European Experts. Front Pediatr. 2020;8(January).

CITA 25: MINISTERIO DE SALUD EL SALVADOR. Guías clínicas para la atención hospitalaria del neonato. 2011;24–35. Available from: <http://www.salud.gob.sv>

(LA CITA BIBLIOGRAFICA 25 NO CUENTA CON NUMERO DE PACIENTES ,NI NUMERO ESTUDIOS MULTICENTRICOS DEBIDO A QUE ES UNA GUIA CLINICA, SE UTILIZO SOLO PARA FINES COMPARATIVOS DE INDOLE ACADEMICO)

TABLA 4: TRATAMIENTO CMV

Cita Bibliografica 3	Cita Bibliografica 13	Cita Bibliografica 25
<ul style="list-style-type: none"> <li>• N= no dato</li> <li>• Tratamiento agudo para paciente critico y con potencial de muerte</li> <li>• Recomienda uso de tratamiento de Ganciclovir 6mg/kg/ dosis cada 12 horas enovenoso y Valganciclovir 16mg/kg/ dosis oral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N= 100 neonatos</li> <li>• Tratamiento agudo para paciente critico y con riesgo potencial de muerte.</li> <li>• Recomienda uso deGanciclovir 6mg/kg/ dosis cada 12 horas enovenoso y Valganciclovir 16mg/kg/ dosis oral</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• N = no datos</li> <li>• Solo recomienda Ganciclovir 8-12 mg/Kg/día intravenoso dividido entre cada 8-12 horas</li> <li>• duracion 6 semanas</li> </ul>

CITA 3: Demmler-Harrison GJ, Edwards MS, Weisman LE, Armsby C. Overview of cytomegalovirus infections in children. UpToDate [Internet]. 2018;(Cmv):1–20. Available from: [https://www-uptodate-com.atalca.idm.oclc.org/contents/overview-of-cytomegalovirus-infections-in-children?search=Overview of cytomegalovirus infections in children&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-uptodate-com.atalca.idm.oclc.org/contents/overview-of-cytomegalovirus-infections-in-children?search=Overview+of+cytomegalovirus+infections+in+children&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

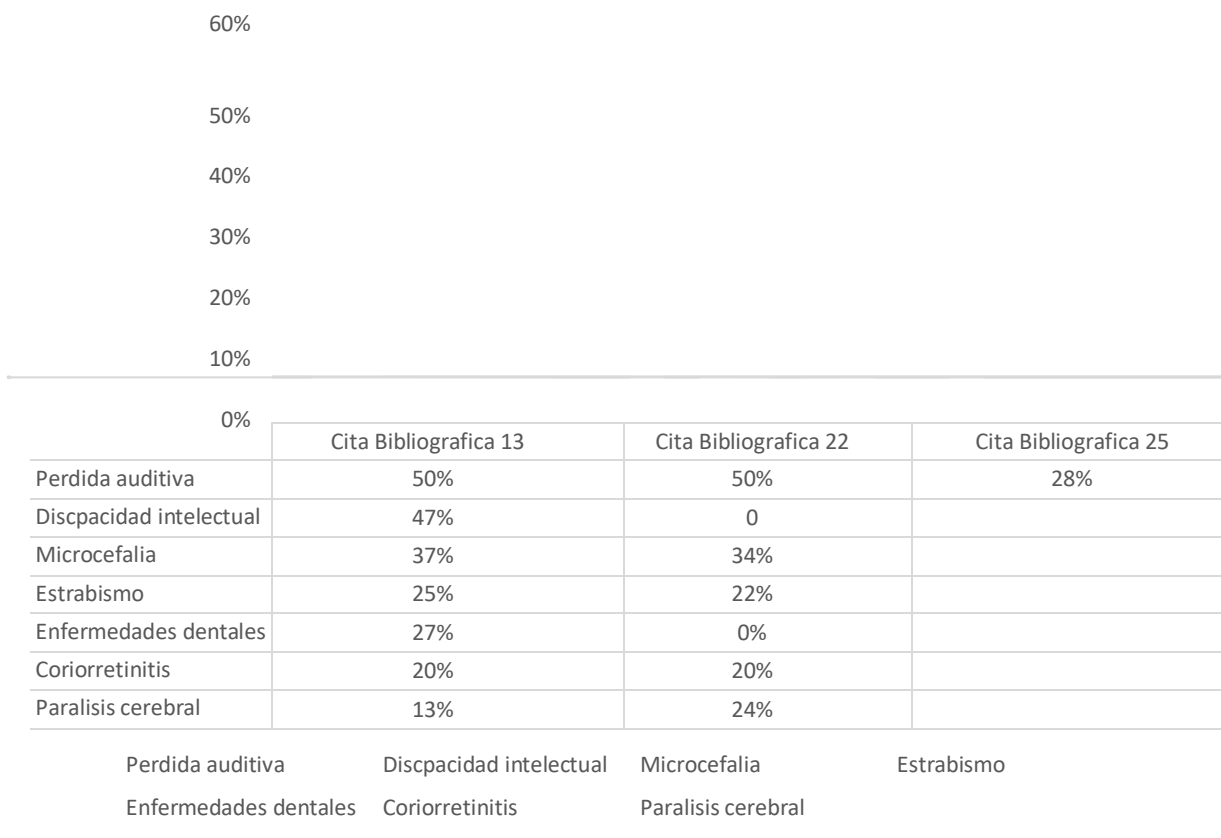
CITA 13: Demmler-Harrison GJ. Congenital cytomegalovirus infection: Management and outcome. UpToDate.com [Internet]. 2015;1–13. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/congenital-cytomegalovirus-infection-management-and-outcome>

CITA 25: MINISTERIO DE SALUD EL SALVADOR. Guías clínicas para la atención hospitalaria del neonato. 2011;24–35. Available from: <http://www.salud.gob.sv>

(LA CITA BIBLIOGRAFICA 25 NO CUENTA CON NUMERO DE PACIENTES ,NI NUMERO ESTUDIOS MULTICENTRICOS DEBIDO A QUE ES UNA GUIA CLINICA, SE UTILIZO SOLO PARA FINES COMPARATIVOS DE INDOLE ACADEMICO)

### GRAFICA 3: SECUELAS AUDITIVAS NEUROLOGICA

#### SECUELAS DE CMV



CITA 13: Demmler-Harrison GJ. Congenital cytomegalovirus infection: Management and outcome. UpToDate.com [Internet]. 2015;1–13. **N= 100**

CITA22: Jin HD, Demmler-Harrison GJ, Coats DK, Paysse EA, Bhatt A, Edmond JC, et al. Long-term Visual and Ocular Sequelae in Patients with Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(9):877–82. **N=237**

CITA 24: Fletcher KT, Horrell EMW, Ayugi J, Irungu C, Muthoka M, Creel LM, et al. The Natural History and Rehabilitative Outcomes of Hearing Loss in Congenital Cytomegalovirus: A Systematic Review. *Otol Neurotol.* 2018;39(7):854–64 **E=25.**



**Describir la evolución y pronóstico de pacientes con infección congénita por Citomegalovirus.**

**TABLA 5: PRONOSTICO DE PACIENTES CON CMV**

Cita Bibliografica 3 N= No dato	Cita Bibliografica 22 N=237	Cita Bibliografica 25 N= No dato
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Niveles ligeramente bajos de CI</li> <li>•En bebes no infectados vrs infectados niveles similares en el neurodesarrollo</li> <li>•Existio asociacion entre CMV y broncodisplasia pulmonar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Discapacidad intelectual</li> <li>•Perdida auditica</li> <li>•Paralisis cerebral</li> <li>•Autismo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Sordera neurosensorial</li> <li>•Anomalías del</li> <li>•Coriorretinitis</li> <li>•Atrofia del nervio óptico</li> <li>•Retraso mental</li> <li>•Microcefalia</li> <li>•Convulsiones</li> <li>•Parálisis</li> </ul>

---

CITA 3: Demmler-Harrison GJ, Edwards MS, Weisman LE, Armsby C. Overview of cytomegalovirus infections in children. UpToDate [Internet]. 2018;(Cmv):1–20. Available from: [https://www-uptodate-com.atalca.idm.oclc.org/contents/overview-of-cytomegalovirus-infections-in-children?search=Overview of cytomegalovirus infections in children&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-uptodate-com.atalca.idm.oclc.org/contents/overview-of-cytomegalovirus-infections-in-children?search=Overview+of+cytomegalovirus+infections+in+children&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)

Cita 22: Jin HD, Demmler-Harrison GJ, Coats DK, Paysse EA, Bhatt A, Edmond JC, et al. Long-term Visual and Ocular Sequelae in Patients with Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2017;36(9):877–82.

CITA 25: MINISTERIO DE SALUD EL SALVADOR. Guías clínicas para la atención hospitalaria del neonato. 2011;24–35. Available from: <http://www.salud.gob.sv>

(LA CITA BIBLIOGRAFICA 25 NO CUENTA CON NUMERO DE PACIENTES ,NI NUMERO ESTUDIOS MULTICENTRICOS DEBIDO A QUE ES UNA GUIA CLINICA, SE UTILIZO SOLO PARA FINES COMPARATIVOS DE INDOLE ACADEMICO)

TABLA 6: Pronóstico y tratamiento

SECUELA ASOCIADA CMV	RECIBIO TRATAMIENTO	NO RECIBIO TRATAMIENTO
Pérdida auditiva	Mejoría en audiología a largo plazo	Empeoramiento de la audición
Neurodesarrollo	Mejor desarrollo neurológico	Sin cambios
Perímetro Cefálico	Aumento de PC en los 6 primeros meses	Sin cambios
Hitos del desarrollo	Mejoría en los 6 primeros meses	Deterioro de hitos de desarrollo

---

Fuente: cita 13 Demmler-Harrison GJ. Congenital cytomegalovirus infection: Management and outcome. UpToDate.com [Internet]. 2015;1–13. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/congenital-cytomegalovirus-infection-management-and-outcome>

**N=100**

## ANALISIS Y DISCUSION

### **1. Determinar y analizar las estrategias de diagnóstico clínico, epidemiológico, de laboratorio y molecular en la infección congénita por citomegalovirus:**

El diagnóstico clínico se basa en las siguientes características más frecuentes: Petequias, Ictericia, Hepatoesplenomegalia. Y las menos frecuentes: Coriorretinitis, Convulsiones y Anemia hemolítica.<sup>4</sup> Se ha demostrado que el sexo más predominante para infección por CMV es el masculino con 60.9% versus sexo femenino en un 39.1%. La edad promedio de detección de CMV es de 13.6 días <sup>1</sup>.

El diagnóstico de laboratorio de Citomegalovirus congénito se realiza a través IgG <sup>1</sup>, la infección por CMV congénita virológicamente comprobada se puede diagnosticar con los siguientes: 1) Cultivo viral.<sup>4</sup> o 2) Por Ensayo de Shell vial con una prueba confirmatoria positiva (ya sea cultivo viral o PCR).<sup>4</sup> Ambas en muestras de orina o saliva obtenidas en las primeras tres semanas de vida.

El diagnóstico radiológico más sensible para CMV es la RMN Cerebral, pero la Ultrasonografía transfontanelar es útil y más accesible <sup>16</sup>.

### **2. Determinar y analizar las estrategias terapéuticas en el cuadro agudo, crónico, rehabilitación, secuelas auditivas y neurológicas en la infección congénita por citomegalovirus.**

Los neonatos con infección congénita por CMV son 90% asintomáticos y solo recibirán cuidados de rutina, el 10% de estos pueden llegar a manifestar síntomas y un pequeño porcentaje nacerá crítico y requerirá manejo de cuidados intensivos <sup>13</sup>

En 2012, la Academia Estadounidense de Pediatría (AAP) recomendó que el tratamiento con Ganciclovir y Valganciclovir se limitara a los recién nacidos con enfermedad congénita por CMV sintomática con afectación del sistema nervioso central (SNC) que pudieron iniciar el tratamiento dentro del primer mes de vida <sup>17</sup>.

En cuanto a las estrategias terapéuticas del CMV Crónica estas van dirigidas a las secuelas auditivas y neurológicas junto con la rehabilitación de las mismas, las cuales consisten en: Audífonos convencionales e implantación coclear es ahora el estándar de atención para los niños con pérdida auditiva congénita profunda <sup>21</sup>.

### **3.0 Describir la evolución y pronóstico de pacientes con infección congénita por citomegalovirus**

En seguimientos a largo plazo antes del tratamiento de CMV congénito sintomático se encontró las siguientes secuelas tardías: Pérdida auditiva (la más frecuente) Discapacidad intelectual, Microcefalia, Estrabismo, Enfermedad dental, Convulsiones, Discapacidad visual cortical, Coriorretinitis, Parálisis cerebral, y Muerte después del período neonatal. La infección por CMVc está implicada en la aparición de autismo, especialmente en la infección por CMV durante el tercer trimestre de gestación. Todas las anomalías que conducen a una discapacidad visual grave se diagnosticaron antes de los 18 años tanto en el grupo sintomático como en el asintomática

## CONCLUSIONES

- 1) El Citomegalovirus es la causa más frecuente de infección congénita en todo el mundo <sup>1</sup>. Y en nuestro país parece tener el mismo comportamiento.
- 2) Este virus suele causar síntomas en individuos inmunes inmaduros como los neonatos <sup>3</sup>.
- 3) Los estudios Europeos demostraron que valores reactivos de anticuerpos IgM e IgG, como única prueba diagnóstica, no es recomendada debido a su baja sensibilidad y especificidad 50% <sup>4</sup>
- 4) En El Salvador se realiza abordaje diagnóstico a través de estas pruebas.
- 5) Los estudios enfatizan la implementación de utilizar pruebas moleculares o cultivos virales como método de confirmación ante una sospecha clínica o radiológica de CMV congénito <sup>14</sup>.
- 6) En relación al diagnóstico radiológico el método más utilizado para detección temprana o postnatal de CMV congénito es la ultrasonografía prenatal (ecografía fetal) o ultrasonografía transfontanelar, debido a su bajo costo y especificidad 97%. <sup>16</sup>
- 7) El esquema utilizado en los estudios es más corto y combina dos antirretrovirales, debido a los efectos adversos reportados en ambos pero predominantemente en Ganciclovir y para disminuir el riesgo de infecciones nosocomiales por la larga permanencia de catéter venoso.
- 8) Al momento no se cuenta con una vacuna contra Citomegalovirus.

## RECOMENDACIONES

- Se recomienda realizar tomar IgM para Citomegalovirus a las mujeres con alta sospecha de infección o hallazgos ultrasonográficos sugestivos a CMV.
- Utilización de PCR como diagnóstico molecular en caso de alta sospecha de CMV y pruebas serológicas negativas.
- En el caso de afectación neurológica y hallazgos de CMV por ultrasonografía Trasfontanelar se sugiere tomar RMN Cerebral.
- Se recomienda actualizar guías nacionales MINSAL sobre manejo, tratamiento y seguimiento de CMV.

## REVISIÓN DOCUMENTAL

1. Alwan SN, Shamran HA, Ghaib AH, Kadhim HS, Al-Mayah QS, AL-Saffar AJ, et al. Genotyping of cytomegalovirus from symptomatic infected neonates in Iraq. *Am J Trop Med Hyg.* 2019;100(4):957–63.
2. Abdullah AA, Abdullah R, Nazariah ZA, Balakrishnan KN, Abdullah FFJ, Bala JA, et al. Cyclophilin a as a target in the treatment of cytomegalovirus infections. *Antivir Chem Chemother.* 2018;26:1–21.
3. Demmler-Harrison GJ, Edwards MS, Weisman LE, Armsby C. Overview of cytomegalovirus infections in children. *UpToDate* [Internet]. 2018;(Cmv):1–20. Available from: [https://www-uptodate-com.atalca.idm.oclc.org/contents/overview-of-cytomegalovirus-infections-in-children?search=Overview of cytomegalovirus infections in children&source=search\\_result&selectedTitle=1~150&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-uptodate-com.atalca.idm.oclc.org/contents/overview-of-cytomegalovirus-infections-in-children?search=Overview%20of%20cytomegalovirus%20infections%20in%20children&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1)
4. Demmler GJ. Congenital cytomegalovirus infection: Clinical features and diagnosis. *Uptodate.* 2015;1–38.
5. Liu G, Hai R, Liu F. Detection of congenital cytomegalovirus in newborns using nucleic acid amplification techniques and its public health implications. *Virol Sin.* 2017;32(5):376–86.
6. Pass RF, Arav-Boger R. Maternal and fetal cytomegalovirus infection: Diagnosis, management, and prevention. *F1000Research.* 2018;7(0):1–14.
7. Permar SR, Schleiss MR, Plotkin SA. Advancing Our Understanding of Protective Maternal Immunity as a Guide for Development of Vaccines To Reduce Congenital Cytomegalovirus Infections. *J Virol.* 2018;92(7):1–11.
8. Mana H Al, Yassine HM, Younes NN, Al-Mohannadi A, Al-Sadeq DW, Alhababi D, et al. The current status of cytomegalovirus (CMV) prevalence in the MENA region: A systematic review. *Pathogens.* 2019;8(4):1–24.
9. Emery VC, Lazzarotto T. Cytomegalovirus in pregnancy and the neonate. *F1000Research.* 2017;6(0):1–9.
10. Johnson KE, Editors S, Weisman LE, Edwards MS, Editor D, Armsby C. Overview of TORCH Infections. *UpToDate.* 2015;(Cmv):1–19.
11. Kawasaki H, Kosugi I, Meguro S, Iwashita T. Pathogenesis of developmental anomalies of the central nervous system induced by congenital cytomegalovirus infection. *Pathol Int.* 2017;67(2):72–82.
12. Zhang XY, Fang F. Congenital human cytomegalovirus infection and neurologic diseases in newborns. *Chin Med J (Engl).* 2019;132(17):2109–18.
13. Demmler-Harrison GJ. Congenital cytomegalovirus infection: Management and outcome. *UpToDate.com* [Internet]. 2015;1–13. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/congenital-cytomegalovirus-infection-management-and-outcome>

14. Lazzarotto T, Blázquez-Gamero D, Delforge ML, Foulon I, Luck S, Modrow S, et al. Congenital Cytomegalovirus Infection: A Narrative Review of the Issues in Screening and Management From a Panel of European Experts. *Front Pediatr*. 2020;8(January).
15. Torii Y, Yoshida S, Yanase Y, Mitsui T, Horiba K, Okumura T, et al. Serological screening of immunoglobulin M and immunoglobulin G during pregnancy for predicting congenital cytomegalovirus infection. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):1–7.
16. Tanimura K, Yamada H. Potential biomarkers for predicting congenital cytomegalovirus infection. *Int J Mol Sci*. 2018;19(12).
17. Leung J, Dollard SC, Grosse SD, Chung W, Do TQ, Patel M, et al. Valganciclovir Use Among Commercially and Medicaid-insured Infants With Congenital CMV Infection in the United States, 2009–2015. *Clin Ther*. 2018;40(3):430–439.e1.
18. Diamond DJ, Larosa C, Chiuppesi F, Contreras H, Wussow F, Bautista S, et al. *Transplant and Congenital Infection*. Vol. 17. 2019. 889–911 p.
19. Bernstein DI. Congenital Cytomegalovirus : a “ Now ” Problem — No Really , Now. *Am Soc Microbiol*. 2017;24(1):24–6.
20. Aldoss I, la Rosa C, Baden LR, Longmate J, Ariza-Heredia EJ, Rida WN, et al. Poxvirus vectored cytomegalovirus vaccine to prevent cytomegalovirus viremia in transplant recipients: A phase 2, randomized clinical trial. *Ann Intern Med*. 2020;172(5):306–16.
21. Korver AMH, Smith RJH, Camp G Van, Schleiss MR, Bitner-Glindzicz M a K, Lustig LR, et al. Congenital hearing loss HHS Public Access. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2018;3(0):1–37. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5675031/pdf/nihms890984.pdf>
22. Jin HD, Demmler-Harrison GJ, Coats DK, Paysse EA, Bhatt A, Edmond JC, et al. Long-term Visual and Ocular Sequelae in Patients with Congenital Cytomegalovirus Infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2017;36(9):877–82.
23. Lopez AS, Lanzieri TM, Claussen AH, Vinson SS, Turcich MR, Iovino IR, et al. Intelligence and academic achievement with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 2017;140(5).
24. Fletcher KT, Horrell EMW, Ayugi J, Irungu C, Muthoka M, Creel LM, et al. The Natural History and Rehabilitative Outcomes of Hearing Loss in Congenital Cytomegalovirus: A Systematic Review. *Otol Neurotol*. 2018;39(7):854–64.
25. MINISTERIO DE SALUD EL SALVADOR. Guías clínicas para la atención hospitalaria del neonato. 2011;24–35. Available from: <http://www.salud.gob.sv>

# ANEXOS



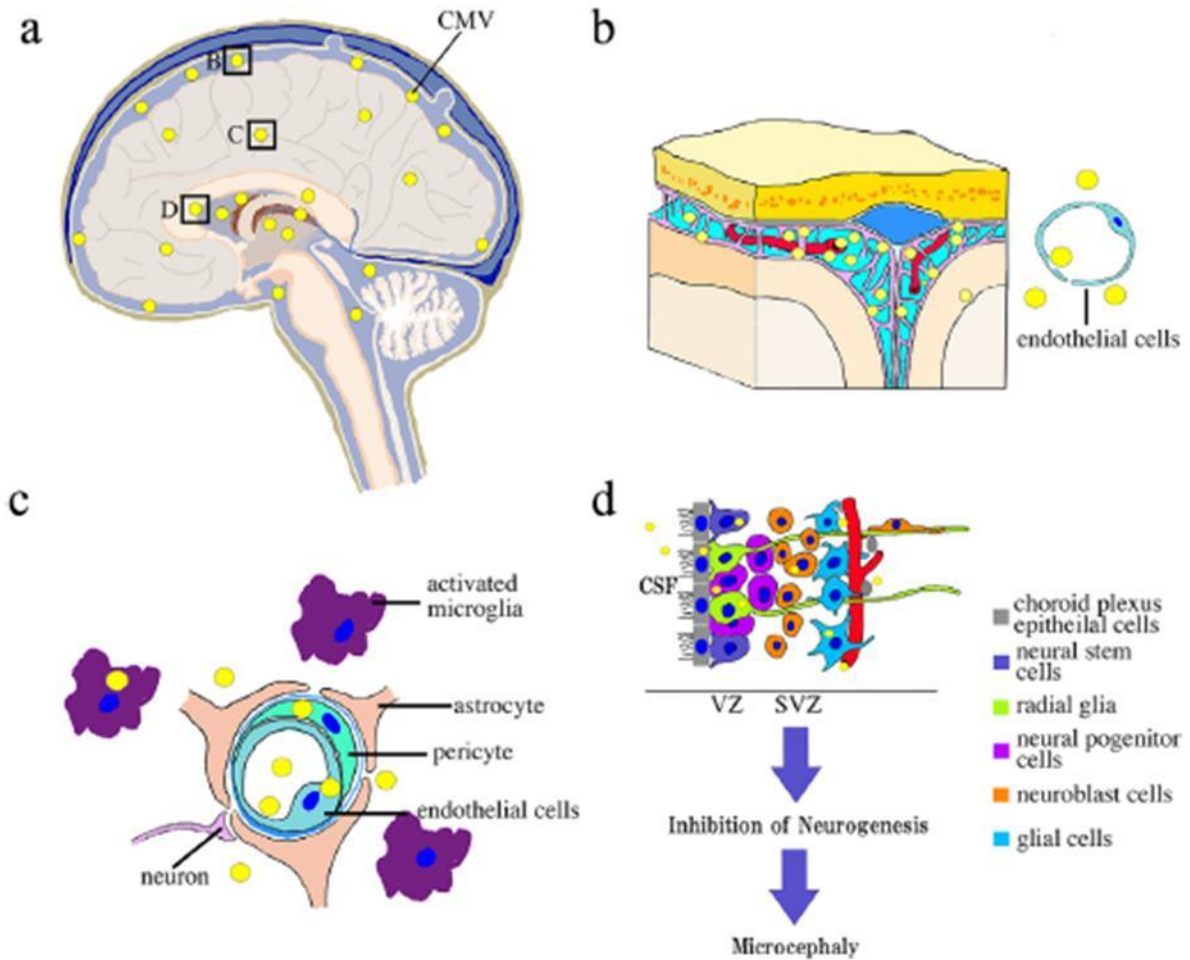


Figura 1: Representación esquemática de la asociación entre la distribución del virus y la patogenia congénita del citomegalovirus (CMV). 1. El CMV llega al cerebro en desarrollo por diseminación hematogena o por medio del LCR. (b) Los vasos de las meninges y el plexo coroideo constan únicamente de células endoteliales (derecha). Las partículas de CMV (círculo amarillo) se extravagan fuera del vaso y al LCR (izquierda). (c) Vasos sanguíneos parenquimatosos consisten en células endoteliales, pericitos y pies de astrocitos. En casos graves, la infección por HCMV puede extenderse al parénquima. (d) Ambos la meningitis (b) y vasculitis (c) alcanzan la zona ventricular (VZ) y las zonas subventriculares (SVZ) con densas poblaciones de CPNM. Coroides plexo, células epiteliales, CPNM, glía radial, células gliales y vasos dentro del cerebro fetal son susceptibles a la infección por MCMV, que inhibe Proliferación y diferenciación de NSPC en células neuronales y gliales, lo que resulta en la pérdida de células neuronales. Estos eventos celulares pueden causar que el cerebro malformaciones que se manifiestan como microcefalia <sup>13</sup>

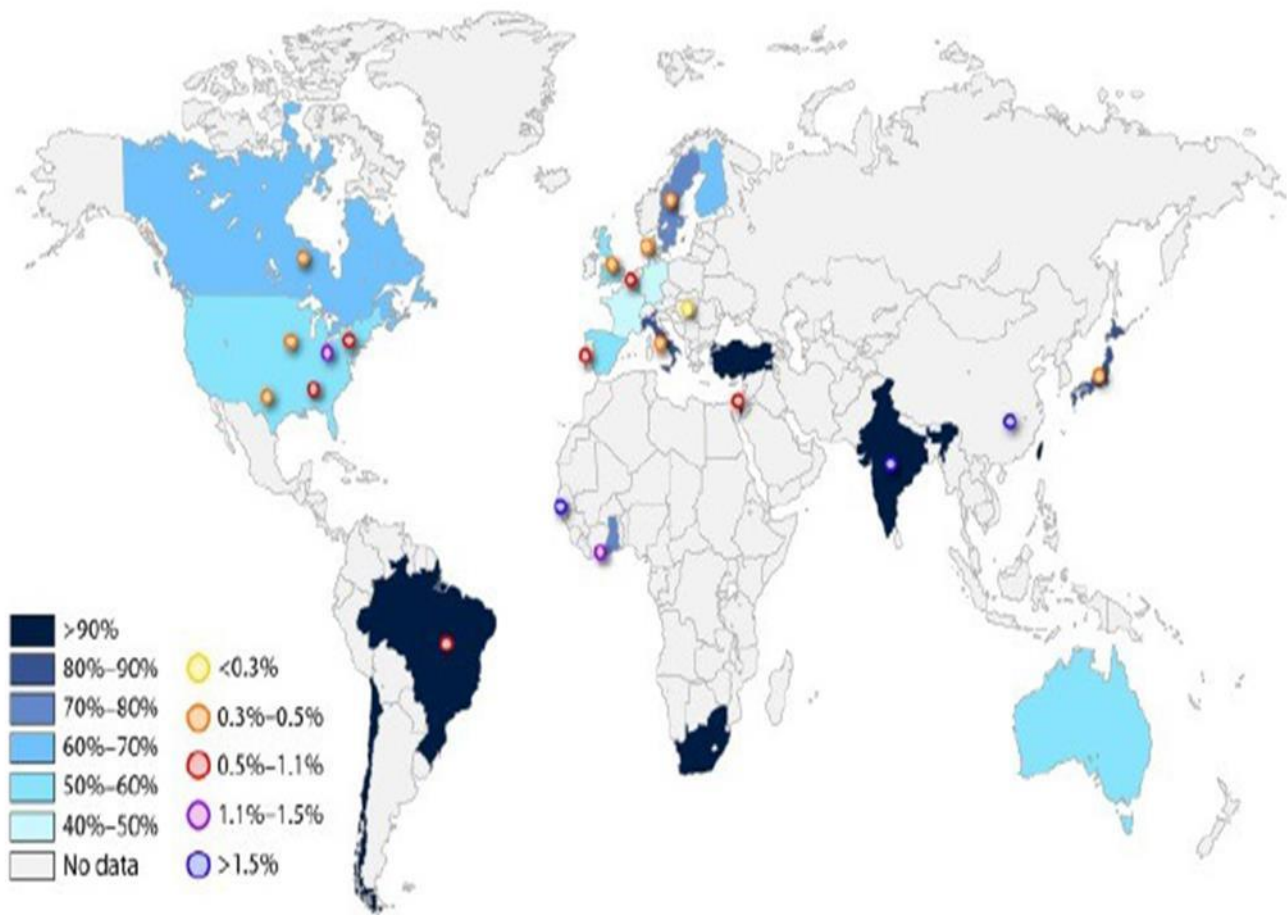


Figura 2: Niveles de seroprevalencia global por citomegalovirus (CMV) e incidencia de infección congénita por CMV. CMV mundial tasas de seroprevalencia entre mujeres en edad reproductiva y prevalencia al nacer de la infección congénita por CMV (reproducida de 1). CMV las tasas de seroprevalencia se muestran en diferentes tonos de color y las tasas de prevalencia de nacimiento por CMV congénito se muestran mediante círculos.<sup>9</sup>

DATOS ESTADISTICOS NACIONALES ACERCA DE  
CITOMEGALOVIRUS

TABLA 7: DATOS ESTADITICOS EDAD/ SEXO/ Y MUNICIPIO DE PROCEDENCIA

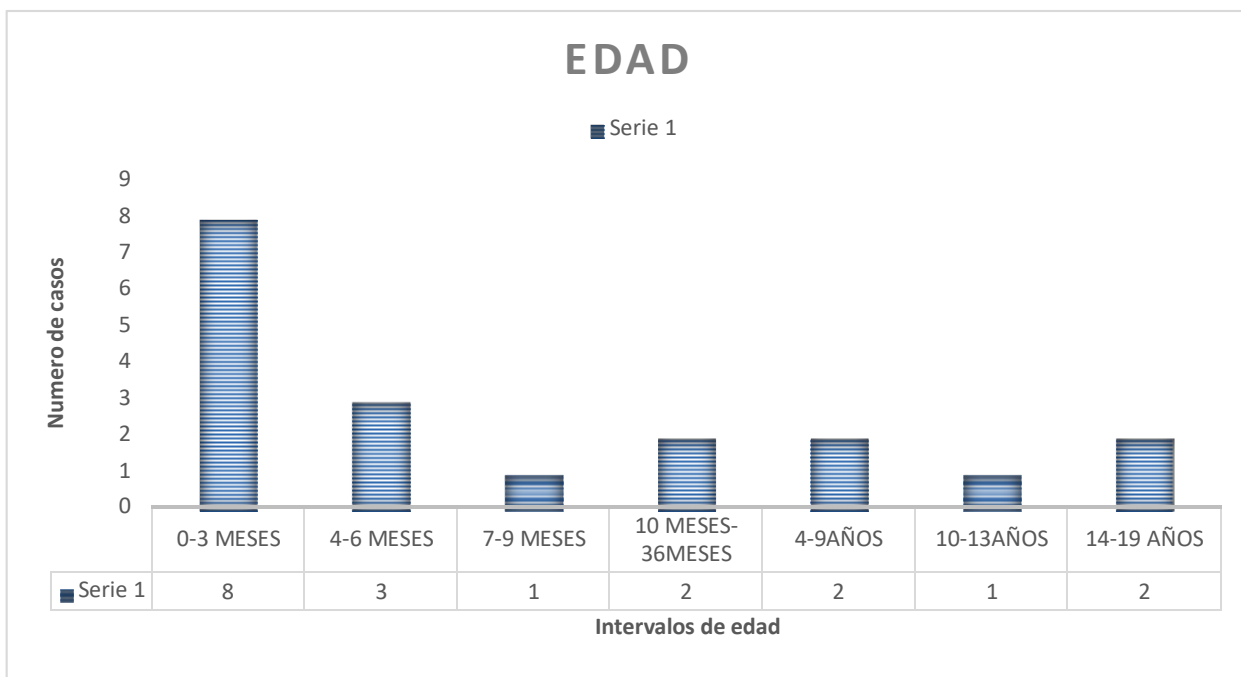
+

CORRELATIVO N=19	EDAD	SEXO	MUNICIPIO DE PROCEDENCIA
1	19 años	M	San Salvador
2	16 años	F	San Salvador
3	3 años	M	San Salvador
4	7 años	M	San Vicente
5	12 años	F	San Salvador
6	3 meses	F	Ahuachapán
7	2 meses	F	Cuscatlán
8	4 meses	M	La Paz
9	6 meses	F	San Salvador
10	7 meses	F	Cabañas
11	4 meses	M	San Salvador
12	2 meses	M	Sonsonate
13	3 meses	M	San Miguel
14	2 meses	F	Santa Ana
15	2 meses	M	San Vicente
16	2 meses	M	San Salvador
17	2 meses	M	La Libertad
18	5 años	F	Cuscatlán
19	2 años	M	San Salvador

---

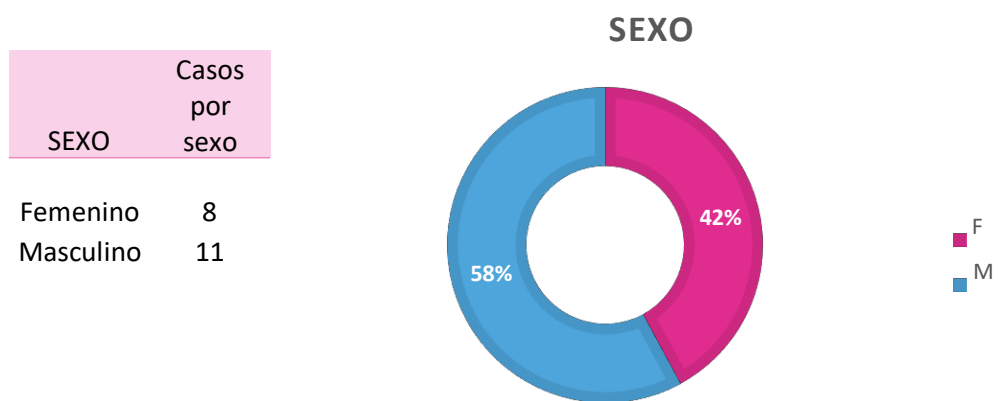
Fuente: Laboratorio clínico HNNBB, VIGEPES 02 2019

GRAFICA 4: EDAD MÁS FRECUENTE EN NIÑOS CON IGM POSITIVA  
 PARA CMV.



Fuente: Laboratorio clínico HNNBB, VIGEPES 02 2019

GRAFICA 5: SEXO MÁS FRECUENTE EN NIÑOS CON IGM POSITIVA PARA CMV.



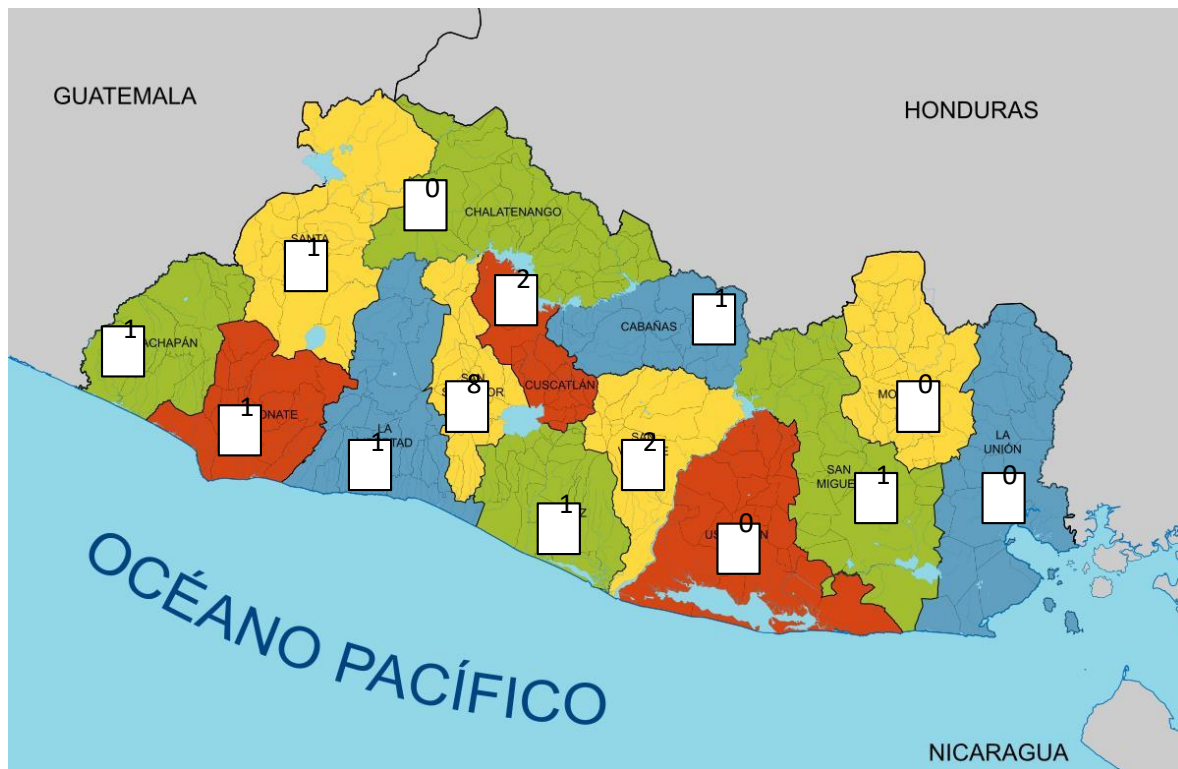
---

Fuente: Laboratorio clínico HNNBB, VIGEPES 02 2019

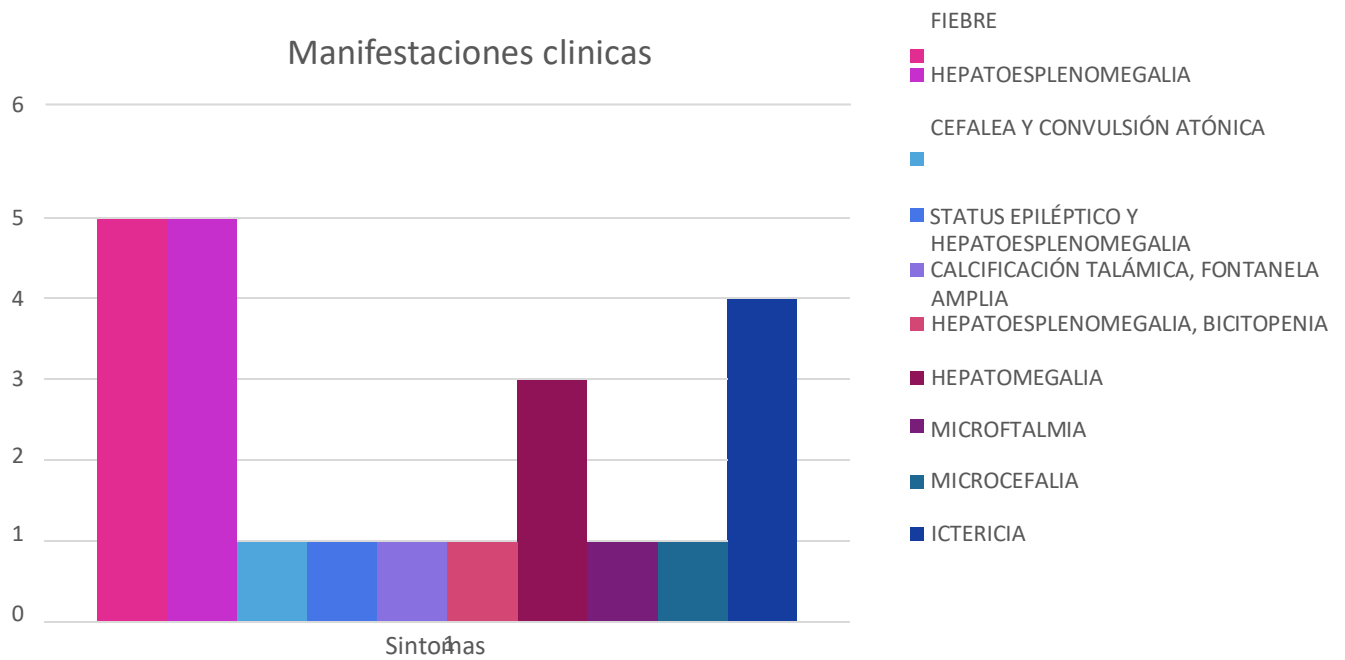
GRAFICA 6: MUNICIPIOS DE PROCEDENCIA DE NIÑOS CON IGM POSITIVA PARA CMV.



Fuente: Laboratorio clínico HNNBB, VIGEPES 02 2019



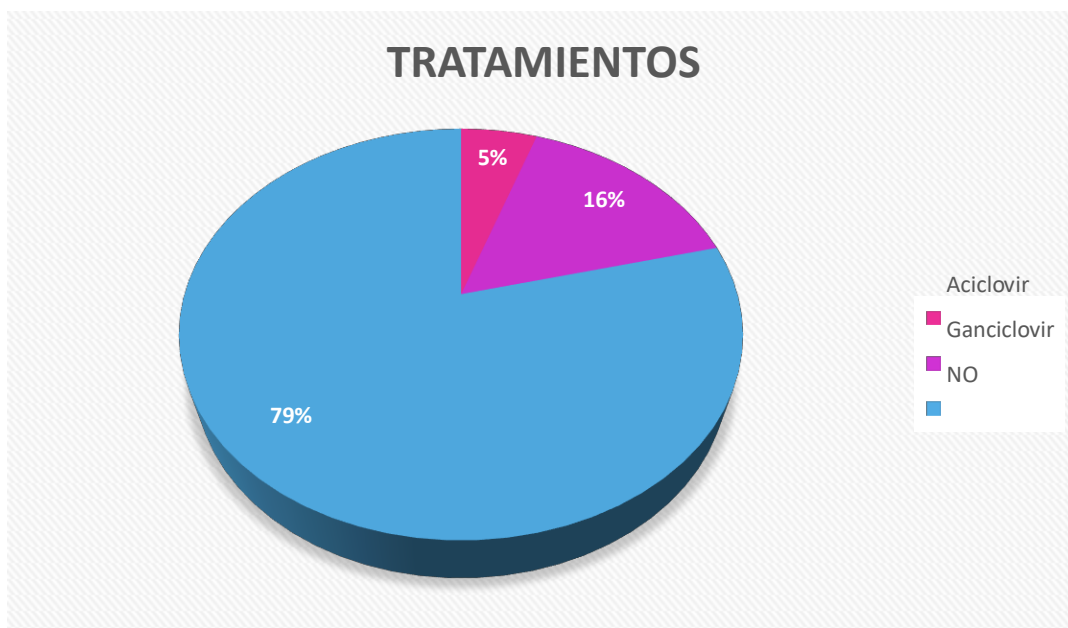
GRAFICA 7: MANIFESTACIONES CLINICAS DE NIÑOS DE EL SALVADOR CON IGM POSITIVA PARA CMV



Fuente: Laboratorio clínico HNNBB, VIGEPES 02 2019

GRAFICA 8: TRATAMIENTO DE NIÑOS DE EL SALVADOR CON IGM POSITIVA PARA CMV

TRATAMIENTO	CASOS TRATADOS
Aciclovir	1
Ganciclovir	3
NO	15



---

Fuente: Laboratorio clínico HNNBB, VIGEPES 02 2019



---

TABLA 8: DATOS ESTADISTICOS NACIONALES ACERCA DE INFECCION POR  
CMV CARACTERISTICAS CLINICAS, DIAGNOSTICO, TRATAMIENTO Y  
SECUELAS

N°	SINTOMA	DIAGNOSTICO INICIAL	TRATAMIENTO	TRANSFUSION SANGUINEA	SECUELAS	SEGUIMIENTO
1.	FIEBRE	Insuficiencia renal crónica	NO	SI más de 2	Retraso mental leve	SI
2.	FIEBRE	Insuficiencia renal crónica más trasplante renal	Aciclovir	SI Más de 2	Conjuntivitis alérgica	SI
3.	CEFALEA Y CONVULSIÓN ATÓNICA	Quiste aracnoideo temporal izquierdo	NO	NO	Quiste aracnoideo temporal izquierdo	NO
4.	STATUS EPILEPTICO Y HEPATOESPLENOMEGALIA	Insuficiencia renal crónica, hidrocefalia	NO	SI múltiple más de 2	Insuficiencia hepática	SI
5.	FIEBRE MÁS HEPATOESPLENOMEGALIA	Hepatopatía en estudio	NO	SI MAS DE 2	Hepatopatía	SI
6.	CALCIFICACIÓN TALÁMICA, FONTANELA AMPLIA	Sospecha de TORCH	NO	NO	Calcificación Talámica	SI
7.	HEPATOESPLENOMEGALIA, BICITOPENIA	Gastroenteritis aguda	Ganciclovir	SI MAS DE 2	Hipoacusia bilateral	SI
8.	FIEBRE	síndrome de Batter	NO	SI MAS DE 2	Retraso del crecimiento	SI
9.	HEPATOMEGALIA	DENGUE GRAVE	NO	SI MAS DE 2	NO	NO
10.	MICROFTALMIA	MICROFTALMIA	NO	NO	Microftalmias	SI
11.	MICROCEFALIA	Microcefalia, epilepsia focal enia (Plaquetopenia/ neutropenia)	NO	NO	Microcefalia	SI
12.	ICTERICIA	ATRESIA VIAS BILIARES	NO	SI MAS DE 2	NO	SI
13.	ICTERICIA PERSISTENTE	ESTATUS EPILEPTICO, IRA, MEGAURETER	Ganciclovir	SI	Cirrosis Hepática	SI
14.	FIEBRE	Neumonía adquirida en la comunidad	NO	SI MAS DE 2	NO	NO
15.	ICTERICIA/HEPATOMEGALIA	Atresia vías biliares/ cirugía de Kasai	Ganciclovir	SI MAS DE	Hepatopatía	SI
16.	ICTERICIA	Hepatopatía en estudio	NO	SI MAS DE 2	Cirrosis hepática	SI
17.	HEPATOMEGALIA	Histoplasmosis	NO	NO	NO	NO
18.	HEPATOESPLENOMEGALIA	Pancitopenia	NO	SI MAS DE 2	FALLECIDO	NO
19.	HEPATOESPLENOMEGALIA		NO	SI MAS DE 2	FALLECIDO	NO

Fuente: Laboratorio clínico HNNBB, VIGEPES 02 2019