

INFECCIÓN ADQUIRIDA POR CITOMEGALOVIRUS

Marta Márquez de Prado, Eva García Cantó

Unidad de Neonatología

Junio 2018

CASO CLÍNICO

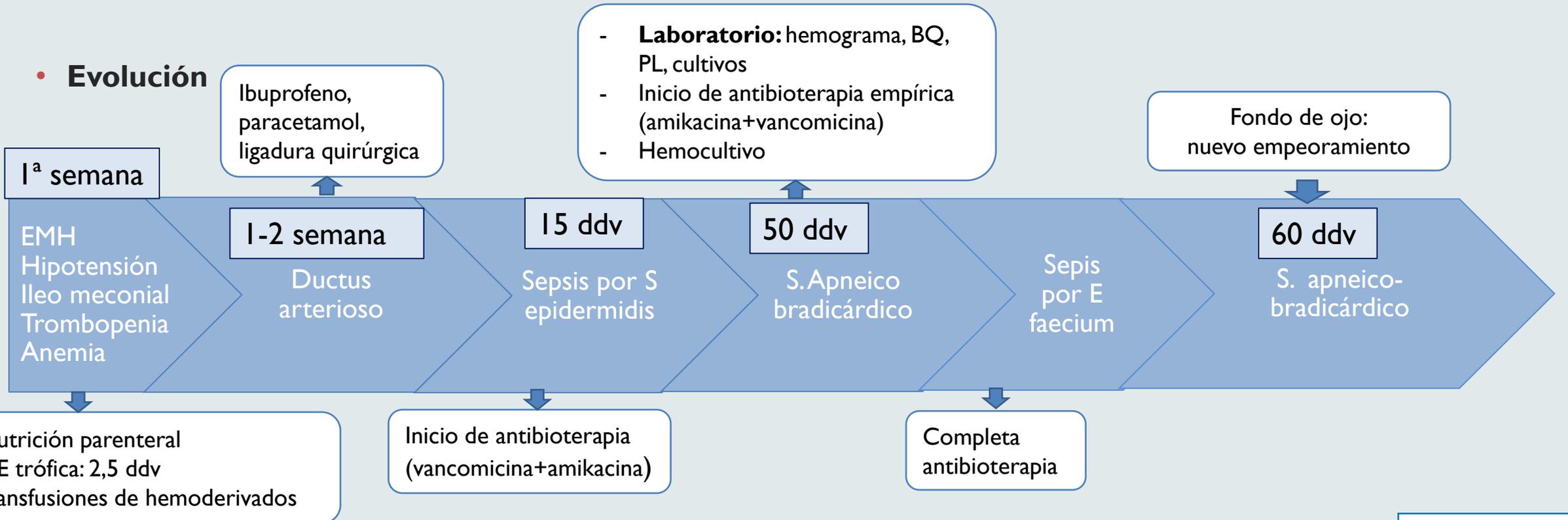
- Recién nacido varón de 490 gr (PEG) ingresado en UCIN por prematuridad extrema (23+6 sg)
- **GESTACIÓN:**
 - Mujer de 32 años 1/0/0
 - Controlada y normoevolutiva hasta semana 22+4 que presenta RPM: pauta de maduración pulmonar y antibioterapia
 - En semana 23+5 dinámica y sospecha de desprendimiento de placenta → cesárea

CASO CLÍNICO

- **Nacimiento:**
APGAR 2/6 → precisó reanimación avanzada → **intubación y VPP (FIO2 máxima 60%)**
- **Ingreso en UCI neonatal:**
 - EMH: ventilación mecánica convencional. Surfactante (1ª hora de vida)
 - Hipotensión: canalización de vías centrales. Soporte inotrópico (dopamina + dobutamina)
 - Ductus arterioso persistente con repercusión hemodinámica (clínica y ecocardiográfica):
ibuprofeno, paracetamol, ligadura quirúrgica
 - Ileo meconial: enemas de glicerina, n-acetilcisteína, enema de gastrografín
 - Sepsis tardía (S. Epidermidis): amikacina (3 días) + vancomicina (10 días)

CASO CLÍNICO: EVOLUCIÓN

• Evolución



CASO CLÍNICO: DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL



CASO CLÍNICO: DIAGNÓSTICO

Aproximación diagnóstica en nuestro paciente

- Factores de riesgo:
 - Contexto respiratorio (DBP)
 - Sepsis reciente
 - RGE
 - Depresión farmacológica (fondo de ojo)

- **Microbiología:** sangre y orina (bacterias, hongos y virus (entre ellos, CMV))
- **Pruebas de imagen:** ecografías cerebral y abdominal y ecocardiografía. Hallazgo único: hepatomegalia
- **Hemograma:** pancitopenia
- **Bioquímica:** reactantes de fase aguda: PCR de 2,15

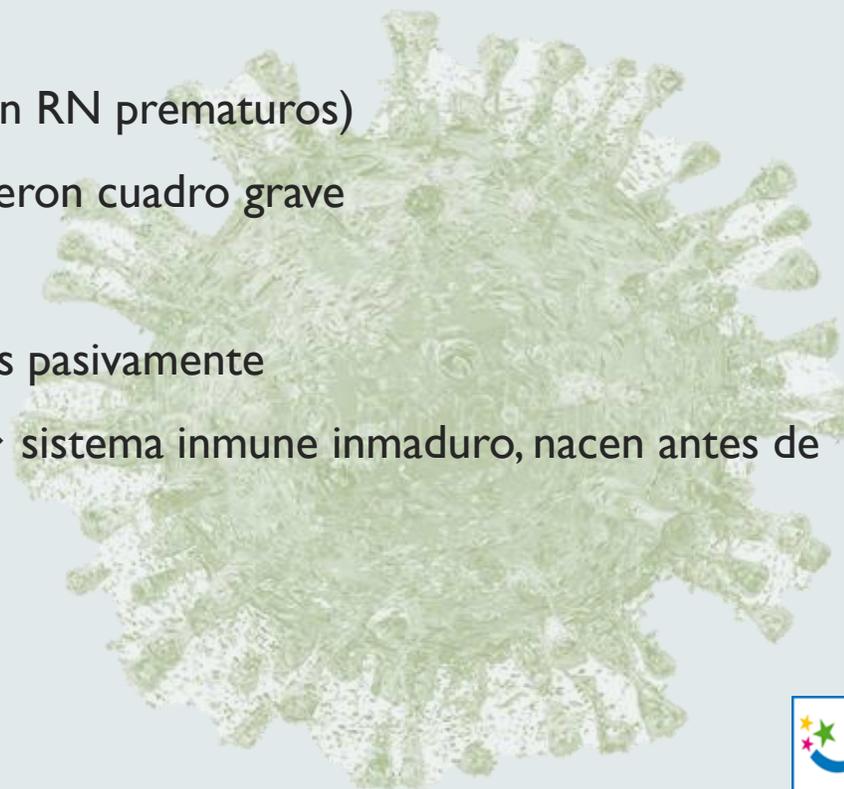
Carga viral CMV orina: >770.000 (++)
sangre: 66.300UI/mL

Carga viral de CMV en orina la 2^a semana de vida: negativo

CITOMEGALOVIRUS ADQUIRIDO

Virus DNA de la familia *herpesviridae*

- Prevalencia global en el primer año de vida: 0,1-1% (12-22% en RN prematuros)
- Prevalencia en nuestro país <1500 g = 6% y de ellos 14% tuvieron cuadro grave
- Consecuencia de una reactivación materna
- RN a término: poca repercusión → Ac protectores adquiridos pasivamente
- RN prematuros: puede ser sintomático, en ocasiones grave → sistema inmune inmaduro, nacen antes de la transferencia de Ig maternas (>28s)
- Periodo de incubación 4-12 semanas
- Infección ≠ enfermedad



TRANSMISIÓN

❑ Transmisión materna:

- **1. Tracto genital materno durante el parto** → 5-10% de madres seropositivas excretan CMV en tracto genital. Entre un 25-55% de los RN expuestos se infectan por **contacto**
- **2. Leche materna** → principal fuente de CMV
 - Tasa de virolactia 13-85% en madres CMV seropositivas y hasta 97% de DNA-lactia
 - Mecanismo de excreción desconocido
 - Reactivación en la glándula mamaria: generalmente en LM se positiviza a las 2 semanas (nivel máximo 4-8 semanas y desaparece 12 semanas post-parto) con estudio CMV orina/ sangre negativos y serología IgG positiva e IgM negativa
 - Tasa de transmisión por LM: en RNPT oscila entre 5-50%

Principales factores de riesgo para la transmisión a través de LM:

- Detección precoz del virus el LM (1ª semana)
- DNA- lactia elevada a las 4 semanas
- Excreción viral prolongada en LM

TRANSMISIÓN

- **3. Transfusión sanguínea** → mayor riesgo a mayor número de transfusiones y de donantes
- **4. Fluidos biológicos de personas infectadas** → sobre todo saliva y orina. Importancia de la transmisión nosocomial



CLÍNICA

- **Clínica**

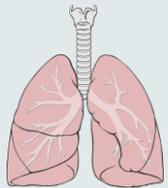
- Mayoría asintomático (Ac transferidos)
- RN prematuro → menor cantidad de Ac → infección sintomática
- Edad media de positivización: 47 días

- **FR sintomatología**

- Prematuridad/bajo peso
- Transmisión postnatal temprana



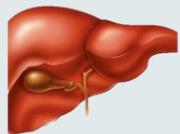
CLÍNICA



- **Respiratoria:** neumonitis (afebril, secreción vías altas, taquipnea, tos, aumento de necesidades de O₂, apneas, necesidad de ventilación asistida)
Rx: atrapamiento aéreo, infiltrados perihiliares, atelectasias



- **Neurológica:** meningitis aséptica



- **Hepatopatía:** hepatitis, hepatoesplenomegalia, ictericia leve, aumento moderado de transaminasas (máximo a las 2-3 s) aunque puede ser grave con hipertensión portal y evolución a cirrosis

CLÍNICA



- **Enteritis** : distensión y dolor abdominal, vómitos, diarrea acuosa, en ocasiones sangrado (diagnóstico diferencial con enterocolitis necrotizante)



- **Apariencia séptica:** apnea, bradicardia...



- **Hematológico:** trombopenia, neutropenia, (causa más frecuente de neutropenia prolongada en lactante), anemia, linfocitosis, incluso síndrome hemofagocítico

Mortalidad : solo 4 casos en la literatura

DIAGNÓSTICO

- **Microbiológico:**



Aislamiento de virus o identificación de genoma mediante PCR

- **Serología:**



Anticuerpos anti CMV igG (paso trasplacentario) o IgM

(su ausencia no descarta infección y la presencia no confirma con seguridad)

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- **Exploración física** completa
- **AS:** hemograma + bioquímica (PCR y función hepática)
- **Virología:**
 - . Serología CMV sangre y orina
 - . PCR cuantitativa CMV sangre y orina
 - . Antigenemia CMV (si PCR cuantitativa no disponible)
 - . PCR CMV en leche materna y secreción vaginal
 - . Según clínica: PCR CMV en LCR, heces , lavado broncoalveolar o material de biopsia
- **Radiografía de tórax** si deterioro respiratorio
- **Radiografía de abdomen** si clínica digestiva
- **Ecografía de abdomen** si hepatoesplenomegalia, hepatitis o colestasis

Comparación entre las diversas técnicas diagnósticas

Prueba diagnóstica	Serología	Técnicas Amplificación genómica (PCR)		Test Antigenemia	Cultivo	
		PCRc	PCRq		Cultivo convencional	Cultivo Shell vial
Técnica	Miden Ac anti CMV IgM e IgG Interpretación en un contexto clínico	----- Detección DNA viral, mediante amplificación y visualización banda en geles de agarosa	----- Detección DNA viral con sistema automatizado copias genoma/ml	Mide el Ag viral dentro neutrófilos (proteína pp65) Resultado en 24horas	----- En fibroblastos humanos	----- Centrifugación a baja velocidad y detección de antígenos precoces de CMV
Ventajas	- IgG + confirma infección pasada -Test de avidéz de Ac	-Buena S y E -Mejor S que cultivo	-Cuantifica carga viral: marcador pronóstico -Mejor S que PRCc y que cultivo		- Todo tipo de muestra. - Útil en inf.congénita y enf.invasora	- Resultados en 2-3 días
Desventajas	-Ac IgM: Falsos +/- persiste meses ¿Inf.previa o actual? - Ac IgG: ¿maternos? - Precisa muestras pareadas ↑x 4 - Poco útil Inmuno-deficientes	-Subjetiva. -No distingue ADN latente de replicación viral activa -NO cuantifica carga viral		-Menor estabilidad muestra -Precisa mayor volumen muestra - Carece S si leucocitos <1000 cel/μl	- Tarda 1 a 6 sem hasta observar efectos citopáticos - S varía con el tipo de muestra, menor en sangre -Interferencia en muestras orina* -Poco útil en Inmuno-deficientes	- S varía con el tipo de muestra, menor en sangre



CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

1. Seroconversión IgM CMV junto con cultivo/PCR + en orina a partir de las 2 semanas de vida (para descartar falsos + de IgM)
2. Cultivo/PCR CMV negativo en orina/sangre las dos primeras semanas y positivo posteriormente
3. Cultivo/PCR CMV positivo a partir de las 2 semanas de vida y PCR negativa en sangre seca de pruebas metabólicas



Resultado
positivo

- Confirma infección congénita
- E=99-100%

Resultado
negativo

- Apoyaría infección adquirida
- Sensibilidad del 28-100%

**Importancia del cribado
sistemático de CMV en
orina los primeros días
de vida**

INDICACIONES DE CRIBADO DE CMV EN ORINA EN EL RN

CMV congénita

1. Datos de infección materna por CMV, VIH+ o tratamiento inmunosupresor
PCR orina la 1ª semana



- Fondo de ojo, eco cerebral, PEATC
- Seguimiento neurológico, oftalmológico y audiológico cada 6 m durante 4 años

CMV adquirida

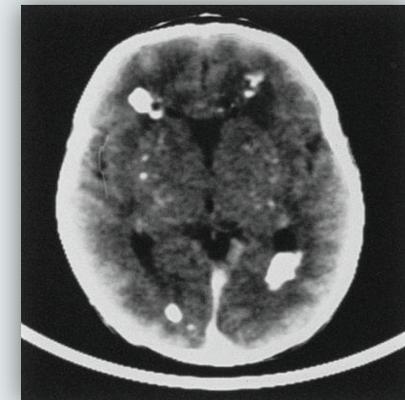
1. Prematuros de < 32 semanas/ bajo peso (<1500 g)
Serología en madres + PCR CMV en primera semana de vida y a las 4-6 semanas
2. RN transfundidos
PCR CMV en orina a las 4 semanas postransfusión
3. Agravamiento clínico en prematuro estable con cultivos bacterianos negativos
PCR CMV en orina
4. Microcefalia
5. CIR asimétrico (PEG III)
6. A valorar en: eco cerebral anómala o trombopenia (<100.000 plaquetas)



DIAGNÓSTICO. OTROS DATOS ORIENTATIVOS

Infección postnatal:

- Inicio de síntomas tras 2 semanas de vida
- Neumonitis/enteritis
- Virus en BAL/bx intestinal si clínica sugestiva
- Aumento de carga viral en sangre/orina o de antigenemia en 2 muestras sucesivas
- Investigación de una fuente de infección postnatal (leche materna)



Infección congénita:

- Afectación cerebral: microcefalia, calcificaciones cerebrales o coriorretinitis



TRATAMIENTO

¿Cuándo tratar?

Sintomático (síndrome séptico, neumonitis, hepatitis, enterocolitis hemorrágica, meningoencefalitis)

Inmunodeprimidos

No recomendable:

Asintomático a pesar de carga viral elevada

¿Cómo tratar?

• Ganciclovir iv

1. Dosis: 6 mg/kg/dosis cada 12h durante al menos 2 semanas. Si mejoría, valorar prolongar 1-2 semanas o continuar con Valganciclovir oral (mínimo 2-4 semanas más)
2. Mecanismo de acción: viroestático
3. Efectos beneficiosos: mejoría clínica, acorta curso natural de enfermedad
4. Efectos adversos: granulocitopenia hasta 2/3 de tratados durante 6 semanas

• Valganciclovir :

1. Dosis: 16 mg/kg/dosis cada 12h vía oral
2. Profarmaco del ganciclovir. Biodisponibilidad del 60% por vía oral
3. Efectos secundarios: neutropenia, anemia, diarrea...
4. No estudios de farmacocinética en prematuro

• Otros tratamientos:

- IGIV: disminuye el riesgo de infección en RN prematuros de bajo peso o RN con inmunodeficiencias. **Escasa evidencia**
- Foscanet: inhibe la DNP-polimerasa del virus. Indicado si resistencia al Ganciclovir, SIDA y afectación neurológica. Limita su nefrotoxicidad

Control de **hemograma semanal:**

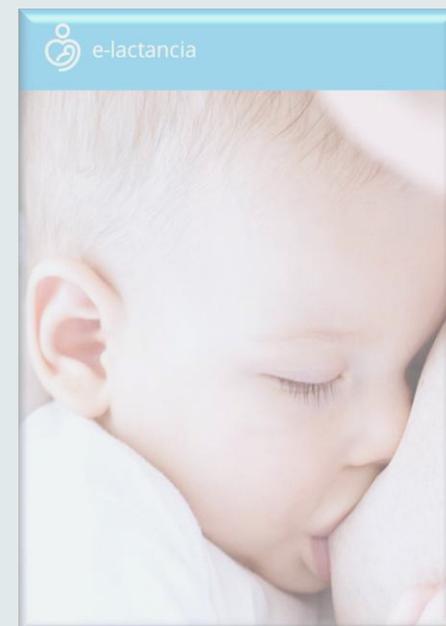
N < 500/mm³ = suspender transitoriamente tratamiento/ valorar añadir Factor Estimulador de las Colonias de Granulocitos

PREVENCIÓN



- **Leche materna:**
 - **Congelación** de leche humana (-18° -20° durante 24 horas) reduce la infectividad 90-100%, aunque no elimina completamente el riesgo
 - **Pasteurización Holder** (62.5° durante 30 minutos) elimina el CMV, pero altera propiedades inmunológicas

Controversia en el tratamiento de la LM contra el CMV. En los bancos de leche la leche donada se congela, pasteuriza y se vuelve a congelar, y así se evita de manera segura su transmisión



PREVENCIÓN

- **Transfusiones:**
 - Filtro de leucocitos
 - Hemoderivados de donantes CMV negativos
 - Políticas de reducción del número de transfusiones y de donantes
 - Sangre leucodeplecionada ($< 1.000.000$ leucocitos/bolsa) recomendado en RN de $<$ de 1.000 g
- **Nosocomial:** lavado de manos (agua/jabón y soluciones alcohólicas)



SECUELAS

- Pocos estudios en RN prematuros
- Mayor riesgo los RN prematuros de <2000gr con excreción temprana del virus
- **Trabajos recientes:**
 1. No se han encontrado secuelas a nivel de **hipoacusia neurossensorial** en la infección postnatal
 2. **Neurodesarrollo:** pocos estudios a largo plazo, no parece haber efecto negativo sobre el desarrollo neurológico



- **Secuelas neurológicas a largo plazo**

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

Revisión y recomendaciones sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección posnatal por citomegalovirus

A. Alarcón Allen* y F. Baquero-Artigao, Grupo de estudio de la infección por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica[◇]

Servicio de Neonatología, Hospital Sant Joan De Déu, Esplugues De Llobregat, Barcelona, España

Tabla 3 Resumen de los estudios que reportan secuelas neurológicas a largo plazo en RN con infección posnatal por CMV

Estudio	Límites PN/EG (media)	N.º de casos	Diseño	Periodo de seguimiento	Resultados
Stagno et al, 1980 ³⁴	RN a término	39	Seguimiento prospectivo	Media 51 meses	No diferencias en alteraciones auditivas, visuales ni en evaluaciones psicométricas
Kumar et al, 1984 ⁸⁵	EG no descrita. PN 3.160 g	10	Prospectivo caso-control	Media 9,1 años (7,6–10,7 años)	No diferencias en alteraciones auditivas, neurológicas, cognitivas, del comportamiento ni del habla y el lenguaje
Gentile et al, 1989 ⁸⁶	RN a término	16	Prospectivo caso-control		No diferencias en alteraciones auditivas, visuales ni intelectuales
Paryani et al, 1985 ⁸⁷	RN prematuros o enfermos 9, <1.000 g; 25, 1.000–2.000 g; 21, >2.000 g	55	Prospectivo caso-control (pareados por PN, EG, sexo, VM<o> 1 semana)	3 años	No diferencias en SNS, microcefalia ni secuelas neurológicas. Posible propensión a secuelas neurológicas en <2.000g y excreción temprana de CMV (<8 semanas)
Johnson et al, 1986 ⁸⁸	RN prematuros o enfermos (subgrupo del estudio anterior)	40	Prospectivo caso-control	3 años	No diferencias en SNS
Vollmer et al, 2004 ⁸⁹	<1.500 g/ <32 s (1.020 g/ 27,6 s)	22	Prospectivo caso-control (pareados por EG, PN, sexo, HIV, duración VM)	2–4,5 años	No diferencias en SNS, examen neurológico, desarrollo motor, ni del habla y el lenguaje
Jim et al, 2004 ¹¹	<1.500 g/ <35 s (1.200 g/ 30 s)	6	6 RN con CMV posnatal comparados con 34 RN no infectados nacidos de madres CMV+ (no diferencias en EG, PN y sexo)	6 meses edad posmenstrual	No diferencias en perímetro craneal, índice de desarrollo mental y psicomotor, parálisis cerebral ni déficit auditivo
Miron et al, 2005 ¹⁴	<1.500 g/ <30 s (1.109 g/ 28,2 s)	4	Seguimiento prospectivo	2 años	Audición y evolución neurológica normales
Takahashi et al, 2007 ⁹⁰	622 g/ 23 s	1	Reporte de un caso	30 meses	Resolución de clínica y marcadores virológicos. Pérdida auditiva inicial con recuperación posterior. Evolución neurológica normal
Capretti et al, 2009 ¹⁹	<1.500 g/ <33 s (1.094 g/ 28,7 s)	9	Seguimiento prospectivo	2 años edad posmenstrual	Audición, visión y desarrollo psicomotor normales
Fischer et al, 2009 ⁹¹	780 g/ 24,6 s	1	Reporte de un caso	18 meses edad posmenstrual	Alteraciones moderadas en SB en RNM. Hipoacusia transitoria. Retraso psicomotor leve

CMV: citomegalovirus; HIV: hemorragia intraventricular; PN/EG: peso al nacimiento/edad gestacional; RNM: resonancia nuclear magnética; SB: sustancia blanca; SNS: sordera neurosensorial; VM: ventilación mecánica.

CASO CLÍNICO: EVOLUCIÓN

Favorable → mejoría (48h) y resolución (7d) analítica y clínica
↓↓ carga viral de CMV

1. No **efectos secundarios** de tratamiento:
neutropenia, anemia y trombopenia (G y VG), y diarrea (VG)
2. Ecografía, fondo de ojo normales
3. Pendiente de PEATC y otoemisiones acústicas

CONCLUSIONES I

- La infección adquirida por CMV, a diferencia de la congénita, no suele asociarse a enfermedad significativa en el RN a término
- Los RN prematuros, sin embargo, son susceptibles de una infección de curso sintomático y en ocasiones grave
- La principal vía de transmisión es la **leche materna**
- La posibilidad de infección posnatal por CMV no es una justificación para dejar de recomendar la LM en estos pacientes

CONCLUSIONES II

- Suele ser asintomática, pero **se sospechará** siempre que estemos ante:
 - RN prematuro
 - Con LM o que haya recibido transfusiones
 - Deterioro a las 3-4 semanas de vida
 - Neutropenia, trombopenia, hepatoesplenomegalia, hipertransaminasemia
- El **diagnóstico** debe confirmarse con la PCR en orina/sangre a partir de las 2 semanas de vida
- El **tratamiento** debe reservarse para los casos sintomáticos en RN prematuros y de bajo peso

CONCLUSIONES III

- En la infección adquirida sintomática puede administrarse pauta de tratamiento con:

Ganciclovir endovenoso durante 2 semanas seguida de **Valganciclovir** oral 4 semanas

- La PCR cuantitativa CMV: útil para la **monitorización de la respuesta al tratamiento**. Deben realizarse controles de hemograma/transaminasas para vigilancia de efectos secundarios
- Estudios recientes parecen indicar que la infección adquirida por CMV **no tiene efectos negativos en el neurodesarrollo ni aumenta el riesgo de sordera neurosensorial**