



Beta₂-microglobulina en líquido cefalorraquídeo de recién nacidos con infección congénita sintomática por citomegalovirus: Un indicador certero de la gravedad de la afectación del sistema nervioso central

Ana Alarcón Allen

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized neither its spreading and availability from a site foreign to the TDX service. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service is not authorized (framing). This rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

ANA ALARCÓN
TESIS DOCTORAL

**BETA₂-MICROGLOBULINA EN LÍQUIDO
CEFALORRAQUÍDEO DE LOS RECIÉN
NACIDOS CON INFECCIÓN CONGÉNITA
SINTOMÁTICA POR CITOMEGALOVIRUS:
CAPACIDAD PREDICTIVA DE LA LESIÓN DEL
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL**



UNIVERSITAT DE BARCELONA



sant Joan de Déu 
HOSPITAL MATERNOINFANTIL - UNIVERSITAT DE BARCELONA



UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAD DE MEDICINA
PROGRAMA DE DOCTORADO "MEDICINA"

Beta₂-microglobulina en líquido cefalorraquídeo de recién nacidos con infección congénita sintomática por citomegalovirus: Un indicador certero de la gravedad de la afectación del sistema nervioso central

Ana Alarcón Allen

DIRECTORES DE LA TESIS:

Dr. Alfredo GARCÍA-ALIX PÉREZ
Dr. José QUERO JIMENEZ

Barcelona, noviembre de 2011

ÍNDICE TESIS DOCTORAL: “BETA₂-MICROGLOBULINA EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO DE RECIÉN NACIDOS CON INFECCIÓN CONGÉNITA SINTOMÁTICA POR CITOMEGALOVIRUS: UN INDICADOR CERTERO DE LA GRAVEDAD DE LA AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL”

Ana Alarcón Allen

1. INTRODUCCIÓN	11
1.1. LA INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS	12
1.2. EL LCR. MARCADORES DE INFECCIÓN, INFLAMACIÓN Y DAÑO NEURONAL	32
1.3. ASPECTOS POR DILUCIDAR ACERCA DE LA LESIÓN DEL SNC ASOCIADA A LA INFECCIÓN CONGÉNITA SINTOMÁTICA POR CMV	44
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	47
3. MÉTODOS	49
3.1. POBLACIÓN, ÁMBITO Y DISEÑO DEL ESTUDIO	49
3.2. DEFINICIONES OPERATIVAS	49
3.3. ANÁLISIS DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO	50
3.4. ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN	52
3.5. SEGUIMIENTO NEUROEVOLUTIVO	53
3.6. REGISTRO DE LOS DATOS	57
3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	57
3.8. ASPECTOS ÉTICOS	57
3.9. FINANCIACIÓN	58
4. RESULTADOS	59
4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES	59
4.2. HALLAZGOS EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO	62
4.3. HALLAZGOS DE NEUROIMAGEN	68
4.4. RELACIÓN ENTRE LOS HALLAZGOS EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO Y LA NEUROIMAGEN	69
4.5. TRATAMIENTO ANTIVIRAL	71
4.6. EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO	71
4.7. MORTALIDAD Y DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS LETALES	73
4.8. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO	73
4.9. RELACIÓN ENTRE LOS HALLAZGOS EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO DURANTE EL PERIODO NEONATAL Y LA EVOLUCIÓN NEUROLÓGICA A LARGO PLAZO	80
4.10. RELACIÓN ENTRE LAS ALTERACIONES DE LA NEUROIMAGEN Y LA EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO	83
4.11. VALOR PREDICTIVO DE OTROS HALLAZGOS NEONATALES	86
4.12. VALOR DE LA COMBINACIÓN DE LOS HALLAZGOS EN LCR Y EN LA NEUROIMAGEN PARA PREDECIR EL NEURODESARROLLO A LARGO PLAZO	87
5. DISCUSIÓN	89

5.1. BETA2-MICROGLOBULINA: UN EFICIENTE BIOMARCADOR EN LCR DE LA LESIÓN CEREBRAL ASOCIADA A LA INFECCIÓN CONGÉNITA POR CMV	89
5.2. UTILIDAD DEL ANÁLISIS CITOQUÍMICO ESTÁNDAR Y DE LA CONCENTRACIÓN CITOCINAS PROINFLAMATORIAS EN EL LCR DE LOS NEONATOS CON INFECCIÓN CONGÉNITA SINTOMÁTICA POR CMV	90
5.3. ENOLASA NEURONAL ESPECÍFICA COMO MARCADOR DE DAÑO NEURAL EN LA INFECCIÓN CONGÉNITA SINTOMÁTICA POR CMV	92
5.4. ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN EN LA INFECCIÓN CONGÉNITA SINTOMÁTICA POR CMV: GAMA DE HALLAZGOS Y VALOR PREDICTIVO	92
5.5. EL ESPECTRO DE LAS ALTERACIONES EN EL NEURODESARROLLO EN LOS NIÑOS NACIDOS CON INFECCIÓN CONGÉNITA SINTOMÁTICA POR CMV	95
5.6. OTROS PREDICTORES NEONATALES DE LA EVOLUCIÓN NEUROLÓGICA A LARGO PLAZO EN LA INFECCIÓN CONGÉNITA SINTOMÁTICA POR CMV	97
6. CONCLUSIONES	99
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	101
GLOSARIO DE ABREVIATURAS	118
ARTÍCULOS PUBLICADOS	119

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. LA INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS

El citomegalovirus (CMV) es un virus de la familia *Herpesviridae* específico de la especie humana. La infección por CMV se caracteriza por la presencia de inclusiones intranucleares y citoplasmáticas en células de gran tamaño (citomegálicas) (**figura 1**). Se encuentra ampliamente diseminada en la especie humana, siendo mayor su prevalencia en los países en vías de desarrollo y en los estratos socioeconómicos desfavorecidos de los países más desarrollados. La prevalencia de la seropositividad frente a CMV aumenta con la edad, aunque los patrones de adquisición de la infección varían entre poblaciones de acuerdo a factores geográficos, étnicos y socioeconómicos.¹ Según un estudio epidemiológico llevado a cabo en nuestro país, la seropositividad a CMV ha disminuido en los últimos años, siendo la tasa global actual de 57% y observándose un aumento en la seroprevalencia con la edad.² En la historia natural de la infección humana por CMV, después de la infección primaria, la excreción viral persiste durante semanas, meses o incluso años antes de que el virus quede en estado latente. Los episodios de infección recurrente, con reinstauración de la eliminación del virus, son frecuentes, in-

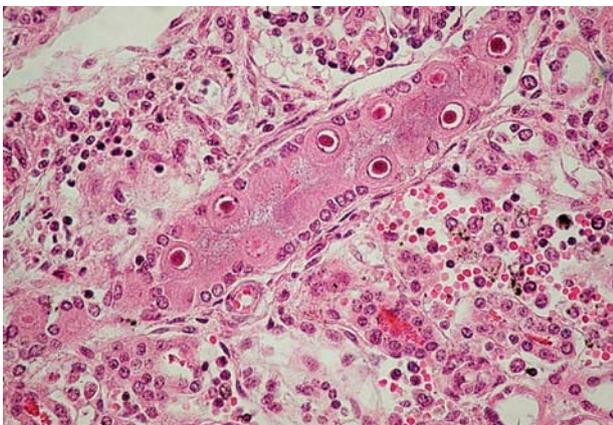


Figura 1. Tinción de hematoxilina-eosina de células tubulares renales infectadas por CMV en un recién nacido fallecido con infección congénita por CMV. Obsérvense las inclusiones nucleares

cluso años después de la primoinfección. La infección recurrente se debe en la mayoría de los casos a una reactivación de los virus latentes, aunque también es posible una reinfección por un virus antigénicamente diferente. En el huésped inmunocompetente, la infección por CMV es generalmente asintomática. Por el contrario, en inmunodeprimidos, como pacientes con SIDA o transplantados, el CMV puede causar infecciones con traducción clínica de diversa gravedad, en ocasiones amenazantes para la vida. Cuando la infección por CMV ocurre durante el embarazo, puede ocasionar serias repercusiones en el feto.

La infección congénita por CMV resulta de la transmisión transplacentaria del virus. Es la infección congénita más frecuente y afecta aproximadamente al 1% de los recién nacidos.^{1,3} La mayoría de estos recién nacidos tienen una infección asintomática, mientras que alrededor del 10% de los casos presentan síntomas al nacimiento. Estos recién nacidos con infección congénita sintomática por CMV tienen un mayor riesgo de presentar afectación del sistema nervioso central (SNC) y secuelas a largo plazo, tales como sordera neurosensorial, déficit cognitivos y motores, convulsiones y déficit visuales.

Otros niños adquieren una infección perinatal por CMV durante el parto, por el contacto con el tracto genital materno, o durante las primeras semanas de vida, a través de la leche materna, o menos frecuentemente a través de transfusiones de hemoderivados o por contacto con fluidos biológicos de personas infectadas.^{1,4} La infección perinatal por CMV en recién nacidos a término sanos no suele tener repercusión clínica. Esto se debe a que la mayoría de estas infecciones resultan de una reactivación del virus en la madre, por lo que estos niños nacen con anticuerpos protectores adquiridos de forma pasiva transplacentaria. Por el contrario, los recién nacidos prematuros de muy bajo peso tienen un sistema inmunitario inmaduro y nacen antes de la transferencia de la mayoría de las inmunoglobulinas (Ig) pro-

tectoras maternas, que ocurre después de las 28 semanas de gestación. Por lo tanto, estos niños son susceptibles a la infección postnatal por CMV, fundamentalmente a través de la leche materna, y esta infección puede tener en ellos un curso sintomático, en ocasiones grave, en forma de hepatitis, neutropenia, trombocitopenia, síndrome séptico, neumonitis o enteritis. A diferencia de la infección congénita, la infección postnatal por CMV no ha mostrado tener efectos negativos sobre la audición ni el desarrollo neurológico a largo plazo.

El presente trabajo tiene como población de estudio a los recién nacidos con infección congénita sintomática por CMV. Consecuentemente, a partir de este momento, esta introducción se referirá exclusivamente a la infección congénita o intrauterina por CMV, centrándose particularmente en la afectación del SNC.

1.1.1. EPIDEMIOLOGÍA Y TRANSMISIÓN

La infección congénita por CMV parece resultar de una viremia materna, seguida de infección placentaria y diseminación hematogena en el feto. La infección por CMV es la infección congénita más frecuente en países desarrollados, con una prevalencia que oscila entre el 0,3% y el 2,4% de los recién nacidos.⁵ Las tasas son más altas en Estados Unidos y menores en Europa, donde se sitúan entre el 0,3% y el 0,6%.^{5,6,7,8,9}

La infección materna primaria se transmite al feto con una mayor tasa de ataque y suele dar lugar a una infección intrauterina más severa.¹⁰ El riesgo de infección congénita por CMV tras la infección primaria materna se ha estimado entre un 30% y un 40%.^{11,12,13} La infección congénita por CMV puede resultar también de la infección materna recurrente (reactivación o reinfección), sobre todo en poblaciones con tasas de seroprevalencia elevadas.^{13,14,15,16,17,18,19,20} El riesgo de infección congénita es de alrededor del 1% en niños nacidos de madres portadoras de anticuerpos frente a CMV antes del embarazo.^{13,17,18} La inmunidad preconcepcional frente al CMV en es-

tos casos proporciona una protección contra la infección fetal severa.¹⁰ No obstante, existen varios casos publicados de infección congénita sintomática por CMV tras infecciones maternas recurrentes.^{15,17,19,21,22,23} La transmisión intrauterina de CMV de madres inmunes a sus recién nacidos y la presencia en estos de una infección sintomática se ha relacionado con la reinfección por una cepa diferente de CMV, reconocida por la adquisición de nuevas especificidades de los anticuerpos (Ac) contra epítopos de la glicoproteína H de la nueva cepa de CMV.¹⁸

La infección fetal por CMV clínicamente significativa, particularmente con secuelas neurológicas, ocurre generalmente en el primer trimestre de la gestación. No obstante, también puede existir afectación del SNC en la infección gestacional tardía.^{11,12,24,25,26,27} Pass y colaboradores estudiaron el riesgo de secuelas neurológicas en 74 niños con infección congénita por CMV en función del momento de la infección materna durante la gestación.²⁷ En el grupo de 34 niños en los que la infección materna ocurrió en el primer trimestre del embarazo, ocho (23%) presentaron sordera neurosensorial, en comparación con uno solo de los 40 pacientes (2,5%) en los que la infección tuvo lugar más tarde en la gestación. ($P=0,01$, riesgo relativo 9,6). Se observó al menos una secuela neurológica (sordera, retraso mental, parálisis cerebral, convulsiones, coriorretinitis) en 11/34 (32%) casos de infección en el primer trimestre, comparados con 6/40 (15%) casos de infección más tardía ($P=0,07$, riesgo relativo 2,2). Ninguno de los casos con infección tardía presentaron más de una secuela, en contraste con cuatro (11%) de los casos con infección en el primer trimestre ($P=0,004$).

1.1.2. NEUROPATOLOGÍA

Los hallazgos neuropatológicos de la infección congénita por CMV son el resultado del daño producido por el virus en el SNC en desarrollo, por mecanismos de dos tipos: (1) in-

flamatorios o destructivos y, (2) de alteración en el proceso de desarrollo.^{28,29,30,31,32}

Las lesiones cerebrales asociadas a la infección congénita por CMV se distribuyen preferencialmente en las paredes de los ventrículos cerebrales, debido a una predilección por la capa germinal. También son comunes las lesiones en la sustancia blanca, el córtex cerebral, el cerebelo, el tronco del encéfalo y la médula espinal. La intensidad de los cambios tisulares varía desde la presencia de alguna célula agrandada con cuerpos de inclusión intranucleares a nivel subependimario hasta una necrosis de todos los elementos celulares asociada a inflamación, proliferación glial y calcificación extensas, todo ello de predominio periventricular.

Las inclusiones citomegálicas se encuentran en astrocitos, microglía, células ependimarias, células leptomeníngicas, epitelio vascular y/o neuronas. Las células con inclusiones tienen el núcleo y el citoplasma agrandados. Las inclusiones intranucleares son de gran tamaño y generalmente únicas. Son aciófilas y PAS-negativas. Pueden ir acompañadas de múltiples inclusiones citoplasmáticas agregadas, de menor tamaño, basófilas y de tinción PAS positiva.

La microcefalia es un hallazgo común, y parece deberse a los efectos encefaloclasticos



Figura 2. Hallazgos macroscópicos en un corte coronal del cerebro de un recién nacido fallecido con infección congénita sintomática por CMV. Se observa ventriculomegalia y calcificaciones periventriculares extensas, así como corticales. Nótese también el reducido tamaño del cerebro y la simplificación del patrón de giración cortical.

Tabla 1. Hallazgos clínicos de la infección congénita sintomática por CMV

Signos clínicos	Frecuencia (%)
Prematuridad	21-50
Crecimiento intrauterino retardado	21-50
Petequias	23-100
Ictericia	41-67
Hepato/esplenomegalia	23-100
Microcefalia	19*-53
Coriorretinitis	0-20
Trombocitopenia (<100000/mm ³)	41-77
Hepatitis (ALT >80 U/L)	18-88
Hiperbilirrubinemia directa (>2 mg/dl)	0-81
Hiperproteínorraquia (>120 mg/dl)	46-50

Datos de referencias 1,28,29,38-46

*Con perímetro cefálico ajustado al grado de déficit de peso⁴⁵

del virus, junto con la alteración de la proliferación celular en el cerebro en desarrollo. Los trastornos de migración neuronal han sido a menudo descritos en la infección congénita por CMV.^{28-30,32,33} El trastorno más frecuente es la polimicrogiria, aunque también se han observado lisencefalia, paquigiria y esquisencefalia.^{29,32,33,34,35,36,37} Otros hallazgos descritos son hipoplasia cerebelosa, hidrocefalia (aunque esta es mucho menos frecuente que en la infección congénita por *Toxoplasma*), leucomalacia periventricular y quistes porencefálicos.^{28,29,32} La **figura 2** muestra los hallazgos necróticos macroscópicos en el cerebro de un recién nacido con infección congénita sintomática por CMV.

1.1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

1.1.3.1. Manifestaciones sistémicas

La mayoría de los recién nacidos con infección congénita por CMV están asintomáticos, mientras que alrededor del 10% tienen signos clínicos al nacimiento.^{1,3,5,10} El virus puede infectar prácticamente cualquier órgano. La **tabla 1** resume los hallazgos más habituales de la infección congénita sintomática por CMV.^{1,3,28,29,38,39,40,41,42,43,44,45,46} Los signos clínicos más frecuentes son los relacionados con la afectación del sistema retículo-endotelial, como petequias, hepatoesplenomegalia e ictericia (**figura 3**). Muy caracte-



Figura 3-A. Neonato con infección congénita sintomática por CMV manifestada en forma de restricción del crecimiento intrauterino con fenotipo armónico, petequias, hepatomegalia y esplenomegalia. Nótese el hematoma secundario a punción venosa en la flexura del brazo izquierdo en relación con trombocitopenia. **B.** Detalle de la cara mostrando las lesiones cutáneas equimóticas y petequiales.



Figura 4. Lesiones “en magdalena de arándanos” (focos subdérmicos de hematopoyesis extramedular) en un recién nacido con infección congénita sintomática por CMV.

rístico, aunque poco frecuente, es la aparición de focos de eritropoyesis extramedular a nivel subdérmico, dando lugar a una erupción papular purpúrica, con lesiones entre 2-10 mm de diámetro distribuidas por toda la superficie corporal llamadas “en magdalena de arándanos” (**figura 4**).

La información acerca de la mortalidad en pacientes con infección congénita sintomática por CMV es limitada. En una serie de casos publicada a principios de los años 90 se observó una mortalidad del 30%.⁵⁸ No obstante, trabajos más recientes sugieren cifras sustancialmente menores, entre el 3% y el 7%.^{5,46,47}



Figura 5. Recién nacida con infección congénita sintomática por CMV y afectación del SNC. **A.** Nótese la microcefalia y la boca entreabierta. **B.** Postura en flexión de extremidades condicionada por un aumento del tono muscular.

1.1.3.2. Manifestaciones neurológicas

Aunque la literatura sobre las manifestaciones clínicas neurológicas presentes en los recién nacidos con infección congénita por CMV es escasa, dada la heterogeneidad de la afectación del SNC, la expresión clínica por fuerza será variable y acorde con las lesiones subyacentes^{1,3,28,38,42-46} (**figura 5**). Signos descritos en neonatos con infección congénita por CMV son letargia, hipotonía, alteraciones motoras o en la postura, temblor, dificultades en la succión o la alimentación.^{27,43,45,46} Las *convulsiones neonatales* se observan en el 7% a 10% de los casos de CMV congénito sintomático.²⁸

La *microcefalia* es una manifestación más común en la citomegalia severa, ocurre en

aproximadamente el 50% de los pacientes y, como se ha dicho, parece asociarse a los efectos encefaloclasticos del virus, junto con la alteración de la proliferación celular en el cerebro en desarrollo.^{28,29} Dado que el perímetro cefálico tiene una mayor correlación con el peso que con la edad gestacional^{48,49,50} Noyola y colaboradores definieron microcefalia en su cohorte de recién nacidos con infección por CMV como un perímetro craneal ajustado al grado de déficit de peso inferior a -2 desviaciones estándar (DE).⁴³ Para ajustar el perímetro cefálico al déficit de peso, estos autores calcularon el llamado z score modificado del perímetro craneal. Los z scores del perímetro craneal y el peso se calculan con la siguiente fórmula (donde “ x_{paciente} ” es la medida de la variable en el paciente, “ $x_{\text{población}}$ ” la media de la variable para la población de igual edad gestacional y “DE” la desviación estándar de la variable):

$$z \text{ Score} = \frac{X_{\text{paciente}} - X_{\text{población}}}{DE}$$

El z score modificado se calcula después restando el z score del peso al z score de la circunferencia craneal. Con esta nueva forma de graduar el tamaño de la cabeza, la proporción de recién nacidos con CMV congénito sintomático y microcefalia se redujo a 19%.

1.1.3.3. Sordera neurosensorial

La pérdida auditiva es la secuela más comúnmente causada por la infección congénita por CMV, y se produce en niños con infecciones congénitas sintomáticas y también silentes.^{5,44-47,51,52,53,54,55,56,57,58,59,60,61,62} La infección congénita por CMV es la causa infecciosa más frecuente de sordera neurosensorial en la infancia. Se estima que la infección congénita por CMV se asocia a un 15-20% de los casos de pérdida auditiva bilateral permanente.^{60,65} Entre los niños con infección congénita sintomática por CMV, la frecuencia de sordera neurosensorial es del 30% al 65%.^{38,44-47,51-54} Cuando la infección es inaparente al naci-

miento, el 7% a 15% de los pacientes tienen déficit auditivo en la infancia temprana.^{44,47,51-53,55-57} Dos terceras partes de los casos de sordera secundaria a CMV son bilaterales.^{47,55,60,63}

El curso de la sordera puede ser progresivo o fluctuante.^{47,53-55,58,61,62} En un estudio en el que se realizaron evaluaciones seriadas de la audición en una cohorte de 388 niños con infección congénita por CMV, se identificó un 5% de casos de sordera neurosensorial al nacimiento; a la edad de 72 meses la incidencia acumulada de sordera neurosensorial fue del 15%.⁵⁴ Los niños con infección clínicamente aparente al nacimiento tuvieron significativamente más sordera neurosensorial que los niños con infección asintomática (23% vs 4% a los 3 meses y 36% vs 11% a los 72 meses). Otro estudio longitudinal de la audición de 860 niños con infección congénita por CMV mostró hallazgos similares.⁵⁵

1.1.4. ESTUDIOS DIAGNÓSTICOS

1.1.4.1. Diagnóstico prenatal

1.1.4.1.1. Diagnóstico de la infección en la embarazada

La primoinfección en la embarazada suele ser asintomática, aunque hasta en un 30% de los casos puede aparecer fiebre prolongada, un cuadro pseudogripal o un síndrome mononucleósico con alteración de las pruebas de función hepática, linfocitosis y trombopenia.⁶⁴ La infección fetal puede ocurrir durante todo el embarazo, si bien, la gravedad es mayor en el primer trimestre (véase “Epidemiología y transmisión”).

La demostración de seroconversión es el método más fiable para el diagnóstico de infección primaria durante el embarazo.⁶⁵ Sin embargo, el cribado serológico sistemático no está recomendado,⁶⁶ y lo habitual es disponer de un único control realizado tras la aparición de alteraciones clínicas o ecográficas sugestivas. La presencia de IgG positiva en ausencia de

IgM es el hallazgo más frecuente, ya que entre el 60% y el 80% de las mujeres entre 20 y 40 años son inmunes.² Si la determinación se ha realizado en el primer trimestre, la embarazada no requiere más controles. Si se ha realizado en el segundo o tercer trimestre, y no se dispone de controles previos, es conveniente valorar la avidéz de la IgG, ya que la IgM suele negativizarse en tres o cuatro meses.⁶⁵ Una baja avidéz indicaría una infección reciente, en los 3-6 meses previos a la determinación.^{67,68} No obstante, en todos los casos con hallazgos ecográficos sugestivos, conviene realizar diagnóstico fetal, ya que existe la posibilidad de infecciones sintomáticas en hijos de mujeres inmunes y las infecciones al principio del embarazo pueden inducir la producción de IgG de alta avidéz en el tercer trimestre.⁶⁹

Si en el primer control la embarazada presenta una IgM positiva en ausencia de anticuerpos IgG, estos se deben repetir pasados dos o tres semanas con el objetivo de intentar demostrar seroconversión. Si la IgG sigue siendo negativa, se puede considerar un falso positivo de la IgM, que puede presentarse por reactividad heteróloga con otros herpesvirus, especialmente con el virus de Epstein-Barr. Si la gestante presenta IgM e IgG positivas en la primera determinación, no podemos asegurar que la infección sea muy reciente, ya que los anticuerpos IgM pueden persistir hasta 12 meses después de la primoinfección,¹² por lo que debe realizarse un estudio de avidéz de la IgG.^{67,68} La presencia de anticuerpos IgM y anticuerpos IgG de alta avidéz indica que han transcurrido al menos tres meses desde la infección o, con menos frecuencia, que nos encontramos ante una reactivación o reinfección viral. Una baja avidéz de la IgG indica una primoinfección reciente y obliga a realizar estudios diagnósticos en el feto y en el recién nacido.^{67,68}

1.1.4.1.2. Diagnóstico de la infección en el feto

La cuantificación de viremia o antigenemia en la embarazada no tiene utilidad para de-

teectar la posibilidad de transmisión vertical por su baja sensibilidad y especificidad.⁶⁷ El diagnóstico de infección fetal debe realizarse mediante amniocentesis a partir de la semana 21 de gestación, ya que el feto comienza a excretar orina al líquido amniótico a partir de la 19-20 semanas.⁶⁸ Además, es recomendable que transcurran al menos 7 semanas desde la fecha teórica de infección materna.⁷⁰ El cultivo viral del líquido amniótico tiene una especificidad del 100%, pero tiene muchos falsos negativos.^{68,71} El mejor método diagnóstico es la detección de DNA de CMV mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), que presenta una excelente sensibilidad (90-98%) y especificidad (92-98%), por lo que un resultado positivo prácticamente confirma la infección fetal, mientras que uno negativo la hace muy improbable.^{67,68}

1.1.4.1.3. Diagnóstico del grado de afectación fetal

Tras el diagnóstico de una infección fetal, se debe intentar predecir el riesgo de infección sintomática al nacimiento. Los hallazgos ecográficos sugestivos de infección congénita son la presencia de oligohidramnios o poli hidramnios, hidrops fetal, retraso del crecimiento intrauterino, hepatoesplenomegalia, calcificaciones intrahepáticas, aumento de la ecogenicidad intestinal, microcefalia, dilatación ventricular, atrofia cortical y calcificaciones intracraneales.^{71,72,73,74,75,76,77} El grosor placentario suele estar aumentado, y algunos autores han atribuido muchos de los hallazgos clínicos en el recién nacido a un síndrome de disfunción placentaria.^{71,77} La realización de resonancia magnética fetal aumenta la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico ecográfico,⁷⁸ y es especialmente útil para detectar la presencia de polimicrogiria, hipoplasia cerebelosa o alteraciones en la sustancia blanca.^{79,80} Sin embargo, solo una tercera parte de los niños con infección sintomática presenta hallazgos en las pruebas de imagen durante el embarazo,^{72,80} y estos hallazgos

pueden ser tardíos, siendo solo visibles pasados días o semanas tras el daño funcional.⁸⁰

La mayoría de estudios sobre cuantificación de la carga viral en líquido amniótico han mostrado un alto grado de solapamiento de los resultados entre fetos sintomáticos y asintomáticos.^{81,82,83,84} En particular, mientras que una carga viral baja en líquido amniótico se asocia consistentemente a infección asintomática, una carga viral elevada puede observarse tanto en infecciones sintomáticas como asintomáticas. Únicamente Guerra y cols. encontraron que un nivel de DNA superior a 10^5 copias/ml predecía infección congénita sintomática.⁸⁵ La ausencia de una clara asociación entre la cuantificación de DNA de CMV en líquido amniótico y el pronóstico fetal podría deberse a la influencia de diferentes variables, tales como la edad gestacional en el momento de la infección materna, la cronología de la transmisión intrauterina de la infección o el momento de realización de la amniocentesis; además, no es factible realizar un seguimiento de la infección durante la vida fetal.⁸⁶

Diferentes investigadores han estudiado la relación entre marcadores hematológicos, bioquímicos y virológicos determinados en sangre fetal obtenida mediante cordocentesis y daño orgánico por CMV.^{26,77,86,87,88,89,90} La presencia de trombopenia o la elevación de enzimas hepáticos se asocian a infección sintomática.^{77,87,89,90} Asimismo, cifras elevadas de viremia, antigenemia, DNAemia e IgM específica anti-CMV se correlacionan con afectación fetal.^{86,88,90} No obstante, el análisis ROC ha mostrado que estos marcadores, utilizados de forma única, no presentan una eficacia diagnóstica óptima y son de escaso valor clínico a la hora de orientar individualmente a las pacientes embarazadas con respecto a la probabilidad de afectación severa de los fetos infectados por CMV.⁹⁰ Particularmente, al igual que lo observado para el DNA en líquido amniótico, niveles bajos de IgM y DNAemia tienen un valor predictivo elevado de ausencia de afectación fetal significativa (valor predictivo negativo del 95%), mientras que niveles eleva-

dos pueden observarse tanto en fetos asintomáticos como sintomáticos.

La Beta₂-microglobulina (β_2 -m) en sangre fetal constituye un prometedor marcador de infección fetal sintomática por CMV. Como se detallará más adelante, la β_2 -m forma parte de la cadena ligera del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I, presente en la superficie de la mayoría de células nucleadas, y su concentración aumenta en fluidos biológicos en situaciones de activación inmune y/o recambio celular acelerado. La β_2 -m parece ser un marcador inespecífico de infección congénita por CMV en sangre neonatal^{87,91} o fetal.⁹⁰ Esta elevación en sangre fetal obedece a liberación por parte los tejidos fetales, ya que el peso molecular de esta proteína (12 kDa) es excesivamente alto como para que atraviese la placenta. En un estudio, cifras superiores a 11,5 mg/L mostraron una sensibilidad del 91%, una especificidad del 100%, un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 95% para discriminar entre infección fetal sintomática y asintomática por CMV.⁹⁰

Dado que los estudios diagnósticos prenatales pueden condicionar la toma de la decisión irrevocable de interrumpir el embarazo, es muy recomendable no basar la toma de decisiones de esta índole en un único marcador de afectación fetal. La combinación de diferentes marcadores no específicos y específicos puede constituir el mejor abordaje para identificar de modo fiable a los fetos con riesgo de infección sintomática, así como a aquellos con un pronóstico más favorable.⁹⁰

1.1.4.2. Diagnóstico de la infección en el recién nacido

El diagnóstico de infección congénita por CMV se realiza mediante el aislamiento del virus o la identificación del genoma viral mediante PCR en muestras de orina, sangre, saliva o líquido cefalorraquídeo dentro de las dos primeras semanas de vida, ya que la presencia del virus después de este periodo pue-

de representar una infección adquirida en el canal del parto o en el periodo neonatal a través de la leche materna o hemoderivados.^{1,3,4} También es diagnóstica la detección de antigenemia o de anticuerpos IgM frente al CMV, aunque la sensibilidad es inferior (30-40% y 70%, respectivamente), y su negatividad no invalida el diagnóstico.^{45,92} Además, la IgM puede tener falsos positivos, por lo que siempre debe confirmarse mediante cultivo o PCR.

El cultivo viral convencional es muy poco utilizado porque los resultados pueden demorarse dos semanas.⁶⁵ La detección del virus en orina mediante el cultivo en *shell vial* es el método diagnóstico más utilizado por su rapidez (24 horas) y alta especificidad. Sin embargo, la sensibilidad es algo más baja (94%), por lo que, ante la sospecha clínica, debe repetirse una segunda muestra o realizar una PCR en orina, que en muchos centros se considera la técnica de referencia por su alta sensibilidad.^{45,92}

Actualmente la sensibilidad de la DNAemia para el diagnóstico de la infección congénita por CMV permanece poco clara. Mientras que algunos autores han descrito una sensibilidad del 100%,^{45,92} otros han encontrado sensibilidades inferiores, incluso en grupos seleccionados de recién nacidos con infección congénita sintomática por CMV y afectación del SNC.⁹³ No obstante, sí que parece existir un asociación entra la DNAemia positiva y la presencia de síntomas al nacimiento,^{45,56,92,93} así como la aparición de secuelas a largo plazo, especialmente sordera neurosensorial^{45,56,93} (ver más adelante “Pronóstico neurológico a largo plazo”).

De particular interés es la posibilidad de llegar al diagnóstico de infección congénita por CMV mediante la identificación por PCR de material genético del virus en la sangre seca del papel de filtro de la prueba del talón (*Guthrie card*).^{57,94} Esta técnica ha mostrado una especificidad del 99% comparada con el cultivo de orina.^{9,57} En la población general su sensibilidad puede ser limitada (28%),⁹ especialmente en niños con cargas virales bajas en sangre (inferiores a 10⁴ copias/ml).^{95,96} Sin

embargo, en un estudio reciente realizado en neonatos con alto riesgo de infección congénita por CMV (definido por la presencia de síntomas compatibles o por una historia de infección materna primaria durante el embarazo) la PCR en sangre seca mostró una sensibilidad de 95-100% y una especificidad de 98-99% para el diagnóstico de la infección con respecto a la PCR en orina.⁹⁷ Los niños con cargas virales más altas en sangre seca presentan un mayor riesgo de hipoacusia.⁹⁸

1.1.4.3. Evaluación de la afectación del SNC en el recién nacido con infección congénita por CMV

1.1.4.3.1. Análisis del líquido cefalorraquídeo

Las alteraciones en el LCR de los neonatos con infección congénita por CMV han sido escasamente estudiadas.^{28,38,39,42,99,100,101,102} En las series de casos de infección congénita sintomática por CMV en las que se refieren los resultados del análisis del LCR, la proporción de niños con una concentración elevada de proteínas (superior a 120-130 mg/dl) es de aproximadamente la mitad de los pacientes.^{38,39,42,101,102} En un estudio en el que se realizó punción lumbar a 52 neonatos con infección congénita sintomática por CMV, se observó una concentración de proteínas por encima de 120 mg/dl en 24 (46%).³⁸ Solo cuatro de estos niños tuvieron valores de proteínas superiores a 150 mg/dl. La elevación de la concentración de proteínas en LCR se correlacionó con la presencia de alteraciones neurológicas, microcefalia, y déficit auditivo. Sin embargo, en otros dos trabajos, estos mismos autores no encontraron asociación entre la elevación en la concentración de proteínas y la presencia de alteraciones en la neuroimagen⁴² o la aparición de retraso mental o psicomotor en el seguimiento a largo plazo.³⁹ Por lo tanto, queda poco claro el valor del análisis citoquímico estándar del LCR para determinar el grado de daño cerebral en la infección con-

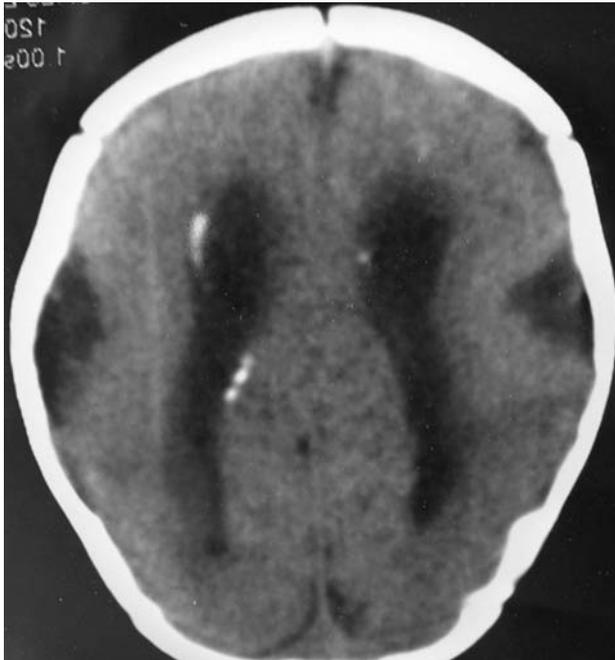


Figura 6. Corte de TC craneal de un paciente con infección congénita por CMV y afectación del SNC, que muestra ventriculomegalia, calcificaciones periventriculares y cortico-subcorticales. Nótese la anormal operculización que traduce trastorno de la migración (liscencefalia).

génita sintomática por CMV.

Se ha estudiado poco sobre la presencia del CMV en el LCR de los recién nacidos con infección congénita, identificado mediante PCR, y su significado.^{103,104} Un estudio sugiere una asociación entre la detección de DNA de CMV mediante

PCR y la presencia de síntomas al nacimiento,¹⁰⁵ y otro encontró correlación con un mal pronóstico neurológico a largo plazo (ver más adelante “Pronóstico neurológico a largo plazo”).¹⁰⁴

En el segundo apartado de esta introducción se describen algunos marcadores de infección del SNC, como la β_2 -m, o de daño neuronal, como la enolasa neuronal específica (ENE). Desconocemos que existan otros grupos, al margen del nuestro, que estén investigando sobre la capacidad de estas moléculas para establecer el grado de lesión cerebral asociada a la infección congénita por CMV.

1.1.4.3.2. Estudios de neuroimagen

Los estudios de neuroimagen son primordiales para establecer la gravedad de la afectación del SNC, y cada nueva incorporación neuroimagenológica al estudio del SNC se ha utilizado en la evaluación de los neonatos con infección congénita por CMV, con el fin de caracterizar las alteraciones destructivas y del desarrollo cerebral.

1.1.4.3.2.1. Tomografía computada craneal

La tomografía computada (TC) craneal (**figura 6**) proporciona información sobre la ex-

Figura 7. Hallazgos ecográficos cerebrales de un recién nacido prematuro con infección congénita sintomática por CMV. Pueden observarse calcificaciones en región gangliotalámica, que afectan predominantemente al núcleo caudado, ventriculomegalia irregular y calcificaciones perependimarias.

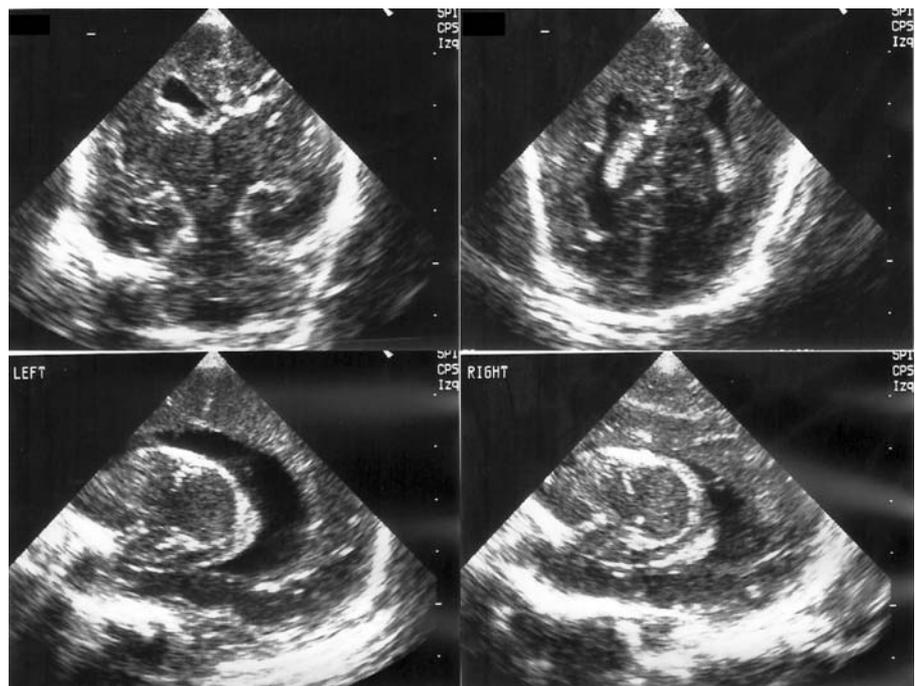




Figura 8. Corte sagital de ecografía cerebral correspondiente a un paciente con infección congénita por CMV en el que se observa vasculopatía de las arterias lenticuloestriadas.

Aunque la TC ha sido clásicamente considerada como la mejor técnica para evaluar las calcificaciones intracraneales, que constituyen el hallazgo de neuroimagen más frecuente en la citomegalia congénita,^{34,35,38,42,43} tiene el inconveniente de los efectos adversos de la radiación ionizante aplicada (ver más adelante “Protocolo de neuroimagen en el recién nacido con infección congénita por CMV”).

En las más recientes series de casos de infección congénita sintomática por CMV estudiados con TC en el periodo neonatal, el 70% a 78% de los pacientes presentaron alteraciones.^{42,43} Lo más típico son las calcificaciones periventriculares, aunque estas también pueden encontrarse en otras localizaciones, como los ganglios basales o las regiones subcortical y cortical.³⁵ Otros hallazgos son grados variables de atrofia cerebral, (con aumento en el

tensión y la severidad del daño cerebral en la infección congénita por CMV.^{28,35,38,42,43,99}

Figura 9. Imágenes ponderadas en T2 de RM craneal de una recién nacida con infección congénita por CMV y grave lesión del SNC. **A** y **B.** Cortes axiales mostrando agiria cortical, marcada ventriculomegalia y reducción del parénquima cerebral. Calcificaciones periventriculares extensas y, en menor medida, en región gangliotalámica, cuyas estructuras no se individualizan. Ausencia de mielina en el brazo posterior de la cápsula interna. **C.** Corte sagital medial, que muestra práctica agenesia del cuerpo caloso, así como hipoplasia cerebelosa y del tronco del encéfalo. **D.** Corte coronal, que revela que el hipodesarrollo del cerebelo afecta a vermis inferior y ambos hemisferios.



tamaño de los ventrículos o el espacio sub-aracnoideo) o lesiones encefalocísticas (como porencefalia, quistes subependimarios periventriculares o encefalomalacia multi-quística).^{35,38,42,43,99} Ocasionalmente la TC puede mostrar trastornos de migración neuronal, como lisencefalia o paquigiria.¹⁰⁵

1.1.4.3.2.2. Ecografía transfontanelar

La ultrasonografía cerebral (**figura 7**) frecuentemente muestra alteraciones, como quistes periventriculares en la región de la matriz germinal subependimaria, calcificaciones periventriculares (o más difusas), alteración en la ecogenicidad periventricular, ventriculomegalia, hipoplasia del cuerpo calloso o ecolucencias periventriculares compatibles con leucomalacia periventricular.^{28,37,106,107,108,109}

Otro hallazgo característico son las áreas lineales de hiperecogenicidad en el tálamo y los ganglios basales^{28,37,107-109,110,111} (**figura 8**). Estas han sido identificadas mediante Doppler color como las arterias lenticuloestriadas.^{107,110,112,113} Los estudios patológicos han revelado infiltrados inflamatorios y mineralización de la pared vascular.^{113,114} La vasculopatía lenticuloestriada también se han observado asociada a otros diagnósticos, como infecciones congénitas diferentes al CMV, cromosomopatías, asfixia perinatal y síndrome alcohólico fetal entre otros,^{113,114,115,116,117,118,119,120} y se puede encontrar en la exploración ultrasonográfica cerebral rutinaria en el 1% a 5% de los neonatos ingresados en las unidades neonatales.^{113,115,117-120}

1.1.4.3.2.3. Resonancia magnética cerebral

La resonancia magnética (RM) es capaz de aportar detallada información estructural y funcional del SNC, y es superior a cualquier otra modalidad de estudio neuroimagenológico. En la infección congénita por CMV (**figura 9**), esta técnica es la que permite una mejor valoración de la extensión de la

afectación parenquimatosa cerebral, así como los trastornos de la migración neuronal, la lesión de la sustancia blanca y la mielinización.^{25,28,33-35,37,109,121,122,123,124} También es la técnica de imagen más sensible para la detección de la hipoplasia cerebelosa.^{28,33,34,37,124}

Aunque los estudios de RM han sido realizados en series cortas de pacientes, han permitido mostrar un amplio espectro y una variada distribución de las lesiones cerebrales asociadas a la infección congénita por CMV. En una serie de seis pacientes con infección congénita por CMV examinados mediante RM los hallazgos fueron: hiperintensidad periventricular (3), hiperintensidad subcortical (1), mielinización retardada (3), oligo/paquigiria (2) e hipoplasia cerebelosa (2).³⁴ De Vries y colaboradores describieron más recientemente el espectro de los hallazgos de RM craneal en ocho recién nacidos con infección congénita por CMV.³⁷ Las principales alteraciones fueron: polimicrogiria (4), displasia del hipocampo (3), hipoplasia cerebelosa (4) e intensidad anormal de la señal en la sustancia blanca (7). Hallazgos similares fueron descritos en otro grupo de 14 pacientes.¹²⁴ Barkovich y colaboradores, en otra serie de 11 neonatos, delinearon tres tipos de casos.³³ Cuatro presentaron lisencefalia. Estos pacientes mostraron un patrón de giración simplificado, una sustancia blanca extremadamente disminuida en volumen, mielinización retardada, cerebelo pequeño y ventrículos laterales muy agrandados. En cinco pacientes se observaron áreas focales de corteza displásica, presumiblemente polimicrogiria. Estos pacientes tuvieron córtex cerebrales con un ligero engrosamiento irregular, la sustancia blanca ligeramente disminuida de volumen, mielinización retardada, cerebelo pequeño de forma variable y ventrículos ligeramente aumentados. Dos pacientes mostraron una corteza cerebral normal, una sustancia blanca ligeramente disminuida de volumen, mielinización retardada, cerebelo normal y ventrículos levemente aumentados. Estos autores postulan que

los pacientes con lisencefalia sufrieron el daño antes de las 16 a 18 semanas de gestación, mientras que aquellos con regiones de polimicrogiria lo sufrieron entre aproximadamente las 18 y 24 semanas. Aquellos con patrones de giración normales probablemente sufrieron la lesión en el tercer trimestre. Los autores proponen además que el hallazgo de hipoplasia cerebelosa y retraso en la mielinización, asociados a lisencefalia difusa o displasia cortical, debe sugerir el diagnóstico de infección congénita por CMV.

Es muy probable que, a medida que se generalice el estudio por RM cerebral de los pacientes con infección congénita por CMV, uno de los hallazgos más comunes sea el daño de la sustancia blanca.^{25,33-35,37,121,122,124} Un grupo de investigadores ha estudiado recientemente dicha lesión de la sustancia blanca asociada a la infección congénita por CMV en cinco pacientes mediante secuencias no convencionales de RM, como espectroscopia, transferencia de la magnetización (TM) y difusión, describiendo coeficientes de difusión aparentes elevados, valores de anisotropía fraccional y relación de TM reducidos, así como disminución de la concentración de N-acetilaspártato y colina.¹²⁵ Estos hallazgos fueron similares a los de seis pacientes con leucomalacia periventricular, y traducen pérdida axonal, además de falta de depósito de mielina secundaria a pérdida de oligodendrocitos y astrogliosis.

Otro hallazgo de RM craneal que se está perfilando como muy característico de la infección congénita por CMV son las alteraciones en la parte anterior de los lóbulos temporales, consistentes en alteración en la intensidad de la señal e hinchazón de la sustancia blanca, quistes y agrandamiento focal de la parte anterior de los cuernos inferiores de los ventrículos laterales.^{33,122,124,126} Estos hallazgos pueden ser visibles incluso en la RM cerebral fetal.⁸⁰ No se habían descrito previamente en los estudios neuropatológicos, y no queda claro el por qué del tropismo del virus por esta región del cerebro.

1.1.4.3.2.4. Protocolo de neuroimagen en el recién nacido con infección congénita por CMV

Se ha demostrado que la ultrasonografía cerebral detecta fácilmente las calcificaciones periventriculares y en ganglios basales en recién nacidos con infección congénita por CMV, y que la TC, a pesar de que tradicionalmente se ha recomendado como de elección, no proporciona información adicional a este respecto.^{37,109} Además, deben tenerse en cuenta los riesgos de lesión del DNA y carcinogénesis asociados a la radiación que produce esta técnica,¹²⁷ así como posibles repercusiones negativas en el desarrollo cognitivo del lactante.¹²⁸ Por estos motivos, en el momento actual, se recomienda emplear la ecografía craneal como técnica inicial en el estudio de neuroimagen del neonato con infección congénita por CMV. La TC debe ser sustituida por la RM, ya que esta aporta mejor información sobre la displasia neocortical, las alteraciones más sutiles de la sustancia blanca, la mielinización, las lesiones cerebelosas y del tronco del encéfalo.^{25,28,33-35,37,109,121-124} Así, en pacientes con infección congénita por CMV, se recomienda la realización de una combinación de ultrasonografía y RM como protocolo de estudio de imagen del SNC de seguridad y rendimiento máximos.^{3,37,109}

1.1.4.3.3. Evaluación de la audición

La sordera neurosensorial es la secuela más habitual en la infección congénita por CMV, y puede tener un curso progresivo o fluctuante, lo que obliga a la realización de evaluaciones auditivas en el periodo neonatal y posteriormente seriadas a lo largo de toda la infancia.^{3,28,47,53-59,61,62} La evaluación auditiva debe realizarse mediante potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PE-ATC) hasta los 12 meses de edad; a partir de los 9-12 meses es factible realizar audiometría conductual; y más allá de los 2,5 a 3 años de edad, audiometría convencional. En

un estudio longitudinal de los efectos de la infección congénita por CMV en la audición, de 651 niños con infección asintomática 48 (7%) desarrollaron sordera neurosensorial, en comparación con 85 de los 209 niños con infección sintomática (40%).⁵⁵ Entre los niños asintomáticos al nacimiento, la proporción con *sordera tardía* (es decir, precedida de una o más evaluaciones con un umbral de respuesta normal) fue 37% y la mediana (rango) de edad de presentación 44 (24-182) meses; entre los sintomáticos, dicha proporción fue 27%, con una mediana (rango) de edad de presentación de 33 (6-197) meses. El porcentaje de pacientes con *sordera progresiva* (o sea, con disminución de la audición igual o mayor de 10 dB en dos o más evaluaciones sucesivas) y la mediana (rango) de edad de la primera progresión fue 54% a los 51 (3-186) meses en el grupo asintomático y 54% a los 26 (2-209) meses en el grupo sintomático. La pérdida auditiva fue fluctuante en 54% de los niños asintomáticos y 29% de los sintomáticos. Se observó mejoría de la audición en 47% de los niños asintomáticos y 21% de los sintomáticos.

1.1.5. PRONÓSTICO NEUROLÓGICO A LARGO PLAZO

1.1.5.1. Pronóstico de la infección congénita sintomática

Los niños con infección congénita sintomática por CMV pueden tener afectación del SNC al nacimiento y experimentar problemas neurológicos a largo plazo, como sordera, déficit visual, déficit cognitivos y motores o convulsiones (**tabla 2**).^{1,28,39,42-47,55,129,130,131,132} Diversos estudios han mostrado la presencia de secuelas de gravedad variable hasta en el 90% de los niños, y establecer certera y precozmente el pronóstico de la enfermedad ha sido un persistente y reiterado reto desde su reconocimiento.

Como se ha dicho, la secuela más frecuente es la sordera neurosensorial, que afecta a aproximadamente la mitad de los pacientes,

Tabla 2. Secuelas neurológicas en la infección congénita sintomática por CMV

Secuelas neurológicas	Frecuencia (%)
Sordera	30-59
Coriorretinitis	12-22
Déficit visual grave	6-11
Microcefalia	19*-73
Retraso mental (CI/CD<70)	41-61
Retraso mental severo (CI/CD<50)	36-39
Alteración motora mayor**	26-49
Epilepsia	11-38
Al menos una secuela	45-91
Al menos dos secuelas	33-44
Muerte (después del periodo neonatal)	1,5-6

Datos de referencias 1,28,39,42-47,55,129-132

CI, cociente intelectual; CD, cociente de desarrollo

*Con perímetro cefálico ajustado al grado de déficit de peso⁴³

**Alteraciones motoras, como hipertonia y espasticidad, que limitan la capacidad de realizar tareas de la vida diaria

es bilateral en un 67% y progresiva en un 54%. Hasta la mitad de los niños con CMV congénito sintomático pueden requerir audífonos, y los casos más graves pueden necesitar colocación de implantes cocleares.⁴⁶ La coriorretinitis o la atrofia óptica ocurren hasta en un 37% de casos, mientras que otros casos de pérdida de visión se deben a ceguera cortical, que está descrita hasta en el 50% de los casos.^{46,133,134} También los niños con CMV congénito sintomático presentan un mayor riesgo de estrabismo.^{133,134}

Aunque en varios trabajos se han caracterizado las discapacidades mayores que pueden presentar los niños nacidos con infección congénita sintomática por CMV, como parálisis cerebral, déficit cognitivo mayor o epilepsia,^{39,42,43,45,46,129-132} se conoce menos acerca de déficit más sutiles y/o que pueden manifestarse más tarde, en la edad escolar. Se han observado retrasos en el lenguaje, independientes de la sordera y el retraso mental.^{129,135} Asimismo, algunos pacientes presentan trastorno de déficit de atención con hiperactividad^{121,129,132} y comportamiento autista.¹³² De nuevo faltan estudios más exhaustivos, pero parece que muchos de estos pacientes presentan retraso escolar, precisan ayuda escolar o educación especial.^{46,129} De una serie de 42 pacientes con CMV congénito sintomático nacidos en Toronto entre

1987-2000 y seguidos hasta los $4,3 \pm 2,3$ años (rango 2-13 años), el 25% se encontraban institucionalizados, y el 16% postrados en la cama o en silla de ruedas.⁴⁶ Tampoco existe apenas información acerca del crecimiento y la salud general de los niños con enfermedad congénita por CMV. Asimismo, no se ha valorado con precisión el impacto de dicha enfermedad sobre la calidad de vida de los pacientes y su entorno familiar.

1.1.5.1.1. Factores pronósticos de la infección congénita sintomática por CMV

Diferentes autores han tratado de encontrar factores que definan el grado de afectación del SNC al nacimiento y ayuden a predecir el pronóstico a largo plazo en los niños con infección congénita por CMV. Esto favorecería el asesoramiento de los padres y la indicación de intervenciones tempranas para mejorar el rendimiento de los niños con alto riesgo de discapacidad. Asimismo, la categorización pronóstica de los pacientes ayudaría en la consideración de intervenciones, tales como el tratamiento antiviral, cuyo objetivo es mejorar los resultados a largo plazo.

El valor de las alteraciones presentes en el periodo neonatal para predecir el pronóstico neurológico a largo plazo en niños con CMV congénito permanece poco claro. Entre los hallazgos que se han asociado a un mal pronóstico neurológico y del desarrollo se encuentran la presencia de microcefalia, coriorretinitis y alteraciones neurológicas al nacimiento.^{43,129,130} No obstante, los factores que en el momento actual parecen predecir mejor el pronóstico neurológico a largo plazo son la presencia de alteraciones en la neuroimagen,^{37,42,45,46,109} así como una carga viral de CMV elevada en el periodo neonatal.^{45,56,93}

1.1.5.1.1.1. Valor pronóstico de la microcefalia

La microcefalia constituye un factor pronóstico controvertido. Se desconoce su relación con

la presencia de lesiones destructivas del SNC identificadas por las pruebas de imagen, así como con la persistencia de microcefalia a largo plazo. Mientras que algunos autores han encontrado asociación entre la presencia de microcefalia y una mala evolución neurológica,^{43,129} otros no han encontrado tal asociación.^{59,55,130}

En un trabajo realizado por Noyola y colaboradores, la circunferencia craneal de una cohorte de 41 recién nacidos con infección congénita sintomática por CMV se ajustó al déficit de peso y se definió microcefalia como circunferencia craneal por debajo de -2 DE para la edad gestacional y el peso del paciente.⁴³ Se observó que la presencia de microcefalia ajustada al peso al nacimiento tuvo un 100% de especificidad y valor predictivo positivo para pronosticar retraso mental y un 92% de especificidad para predecir déficit motores mayores. Se encontró además una fuerte correlación entre el z score ajustado del perímetro craneal al nacimiento y la inteligencia o el cociente de desarrollo a largo plazo.

1.1.5.1.1.2. Valor pronóstico de los estudios citoquímicos del líquido cefalorraquídeo

Como se ha comentado, no se ha estudiado suficientemente el riesgo neurológico de los neonatos con infección congénita por CMV que presentan proteínas o células elevadas en el LCR. Aunque un estudio relacionó la hiperproteíorraquia con otros signos de afectación del SNC al nacimiento,³⁸ otros dos trabajos no demostraron que esta predijera la presencia de alteraciones en la neuroimagen⁴² o la aparición de retraso mental o psicomotor en el seguimiento a largo plazo.³⁹

Hasta el momento no se ha investigado sobre la capacidad de biomarcadores de infección del SNC (como la β_2 -m o las citocinas proinflamatorias), o bien de daño neuronal (como la ENE), presentes en el LCR, para establecer el grado de lesión cerebral asociada a la infección congénita por CMV o a las infecciones TORCH en general.

1.1.5.1.1.3. Valor pronóstico de los hallazgos de neuroimagen

Las pruebas de neuroimagen nos ayudan a pronosticar el riesgo de evolución neurológica adversa a largo plazo en los recién nacidos con infección congénita por CMV.^{57,42,43,46,109,124} En un estudio de la era de realización de TC para la valoración del cerebro en los recién nacidos con infección congénita sintomática por CMV que incluyó 56 pacientes, la mayoría de los niños con una TC craneal neonatal anormal (90%) presentaron al menos una secuela, en comparación con un 29% de pacientes con una o más secuelas entre aquellos sin alteraciones en la TC ($P < 0,001$).⁴² Solo uno de los niños con una TC cerebral neonatal normal presentó en la evolución un CI inferior a 70, en comparación al 59% de los niños con anomalías en la neuroimagen. Casi la mitad de los niños con anomalías en la TC tuvieron un CI menor de 50, mientras que esto no ocurrió en ninguno de los niños con TC normal. Estos resultados son concordantes con los publicados por Noyola y colaboradores, quienes encontraron que la presencia de alteraciones en la TC realizada en el periodo neonatal mostró una sensibilidad y un valor predictivo negativo del 100% para pronosticar retraso mental y déficit motor mayor.⁴³ Estos autores graduaron los hallazgos de la TC craneal de acuerdo a una escala de puntuación semicuantitativa y describieron la evolución de los pacientes de cada una de las categorías desde el punto de vista cognitivo, motor y auditivo, mostrando diferencias significativas. Así, parece que la categorización de las anomalías presentes en la TC craneal neonatal de los niños con infección congénita sintomática por CMV ayuda a determinar el pronóstico a largo plazo.

La presencia de alteraciones en la TC craneal neonatal en niños con infección congénita por CMV parece asociarse también a sordera neurosensorial, sugiriendo que probablemente la invasión del oído interno se asocia a la invasión del SNC durante la diseminación intrauterina del CMV.^{42,43,53} No obstante, exis-

te un trabajo de Rivera y colaboradores cuyos resultados discrepan con esta teoría.⁴⁴ Los autores trataron de identificar factores predictores de sordera neurosensorial en una cohorte de 180 neonatos con infección congénita sintomática por CMV, y observaron que la presencia de crecimiento intrauterino retardado (CIR), petequias, hepatoesplenomegalia, hepatitis, trombopenia y calcificaciones cerebrales se asoció a sordera neurosensorial en el análisis univariado. Por el contrario, la microcefalia y otras alteraciones neurológicas no predijeron sordera neurosensorial. El análisis de regresión logística reveló que solo las petequias y el CIR predijeron independientemente déficit auditivo. Así, según estos resultados, los datos clínicos de infección diseminada, con o sin afectación neurológica al nacimiento, predicen la aparición de sordera neurosensorial y, para los autores, el mecanismo patogénico de la sordera parece diferente al de los déficit cognitivos y motores. No hay que olvidar que la sordera también es una secuela de la infección subclínica por CMV. De hecho, en la mayoría de los pacientes con sordera secundaria a infección congénita por CMV, esta ha sido asintomática al nacimiento (ver más adelante “Pronóstico de la infección asintomática”).

Como se ha comentado previamente, actualmente no se aconseja la realización de TC craneal para el estudio de la afectación cerebral en la infección congénita por CMV, recomendándose la ecografía cerebral y, en los casos más graves, la RM craneal.^{3,37,109} El único trabajo que ha examinado específicamente el papel de la ecografía cerebral para predecir la evolución neurológica a largo plazo en los pacientes con infección congénita por CMV ha mostrado resultados similares a los descritos para la TC.¹⁰⁹ En dicho estudio, los 10 pacientes que tuvieron anomalías en la ultrasonografía cerebral presentaron al menos una secuela a largo plazo o fallecieron, mientras que ninguno de los pacientes con ultrasonografía normal falleció ni presentó secuelas ($P < 0,001$). Estos autores consideraron la globalidad de al-

teraciones ecográficas, sin establecer una gradación de gravedad.

La información disponible acerca del valor pronóstico de la RM cerebral neonatal en la infección congénita por CMV es todavía más limitada.^{25,37,121,124} De los seis casos estudiados por RM en la serie de de Vries, los cuatro pacientes con polimicrogiria y/o cerebelo hipoplásico tuvieron una evolución especialmente adversa, con parálisis cerebral y dependencia de silla de ruedas.³⁷ Aunque los casos descritos en la literatura son escasos, los pacientes con alteración en la intensidad de la señal de la sustancia blanca como único hallazgo en la RM con frecuencia muestran microcefalia y sordera neurosensorial en el seguimiento, siendo por lo demás su evolución neurológica aparentemente algo más favorable que la de los pacientes con lesiones más destructivas o alteraciones en el desarrollo cerebral.^{25,37,121,124} Así, estos pacientes a la larga pueden presentar retrasos en el neurodesarrollo más leves o alteraciones de comportamiento, como hiperactividad. Estas alteraciones en la sustancia blanca aisladas se han vinculado a infecciones intrauterinas por CMV tardías en la gestación, las cuales a menudo son poco sintomáticas al nacimiento.²⁵

1.1.5.1.1.4. Valor pronóstico de las técnicas virológicas

Desde que existen métodos para cuantificar el virus, algunos autores han evaluado el valor pronóstico de la carga viral en la infección congénita por CMV. Varios trabajos han encontrado asociación entre los títulos de viremia durante el periodo neonatal y la aparición de sordera neurosensorial.^{44,56} Asimismo, los títulos de DNAemia determinada mediante PCR cuantitativa en tiempo real parecen correlacionarse con la presencia de enfermedad sistémica en el periodo neonatal^{45,56,92,93} y la aparición de secuelas a largo plazo, especialmente sordera.^{45,56,93} Lanari y colaboradores han publicado un estudio en el que se realizó

PCR cualitativa y cuantitativa a 44 recién nacidos con infección congénita por CMV.⁴⁵ La PCR fue positiva en el 100% de los pacientes. La carga viral mediante PCR cuantitativa fue significativamente mayor en los pacientes sintomáticos. Además, la carga viral fue más alta en pacientes que desarrollaron secuelas (retraso psicomotor, déficit neurológicos y/o sordera neurosensorial). Los autores encontraron una incidencia de secuelas de alrededor del 70% en neonatos con más de 10000 copias por 10^5 polimorfonucleares mediante PCR cuantitativa. Una DNAemia inferior a 1000 copias por 10^5 polimorfonucleares mostró un valor predictivo negativo de secuelas de 95%. Sin embargo, la replicación viral sistémica no debe ser el único factor implicado en el desarrollo de sordera, y hay autores que no han encontrado una asociación entre la carga viral en sangre y el riesgo de sordera neurosensorial.⁶² Por otro lado, existe controversia en cuanto a la relación entre la duración de la eliminación del virus en orina y el riesgo de déficit auditivo, no estando claro si este obedece en mayor medida al efecto del virus en el oído interno o al de la respuesta inmune frente a él.^{61,136}

Como se ha dicho, son escasos los estudios sobre detección del DNA de CMV mediante PCR en el LCR de los niños con infección congénita. En un trabajo realizado en 13 pacientes, se observó un resultado positivo en seis de los diez pacientes sintomáticos y en ninguno de los tres pacientes asintomáticos.¹⁰⁴ Un resultado positivo se correlacionó con una evolución neurológica desfavorable.

1.1.5.2. Pronóstico de la infección congénita asintomática

La secuela más frecuente de la infección congénita por CMV inaparente clínicamente al nacimiento es la sordera neurosensorial.^{28,45,47,53-55,57} La frecuencia del déficit auditivo en la infección congénita asintomática por CMV es del 7% al 15%.^{47,51-62} Como se ha dicho anteriormente, la sordera puede tener

un curso progresivo o fluctuante en el tiempo.^{47,53-59,61,62} En un estudio publicado por Fowler y colaboradores, de 307 niños con infección congénita asintomática por CMV, el 7% presentaron sordera neurosensorial; entre los niños con sordera, el 50% presentaron deterioro de la audición, con una mediana de edad a la primera progresión de 18 meses (rango 2 a 70 meses); la sordera de presentación tardía ocurrió en un 18% de los niños, con una mediana de edad de detección de 27 meses (rango 25 a 62 meses); fueron documentadas fluctuaciones en el 23% de los niños con sordera neurosensorial.⁵⁴ Otro estudio longitudinal de la audición en una cohorte de 651 niños con infección congénita por CMV asintomática al nacimiento mostró hallazgos similares.⁵⁵

De forma similar a lo que ocurre en la infección sintomática al nacimiento, algunos autores han encontrado en la infección congénita asintomática por CMV una asociación entre la presencia de una carga viral elevada y un mayor riesgo de aparición de sordera neurosensorial.^{45,56} Sin embargo, esta asociación no se ha observado en un estudio reciente con el mayor número de pacientes con infección congénita asintomática incluidos.⁶² Dichos autores sí han calculado que la presencia de una carga viral baja (inferior a 3500 equivalentes genómicos por ml) tiene un valor predictivo negativo elevado de pérdida auditiva. Tampoco está clara la relación entre la duración de la excreción viral en orina y el riesgo de sordera en pacientes con infección congénita por CMV que nacen asintomáticos.^{61,136}

La posibilidad de alteraciones sutiles en la función intelectual en niños con infección congénita asintomática por CMV fue sugerida inicialmente Hanshaw y colaboradores, que observaron un CI medio significativamente más bajo que en controles (102 vs 112).¹³⁷ Otros estudios no han encontrado estas diferencias,^{52,138,139,140,141} especialmente si se excluye a los niños con déficit auditivo.^{142,143} Por otro lado, el pronóstico intelectual

de los niños con déficit auditivo no ha sido estudiado en detalle, y es importante definir separadamente la evolución en este subgrupo, porque en ellos el virus muy probablemente ha alcanzado el SNC.^{28,53} Existen varios trabajos que sugieren que, después de un periodo neonatal asintomático o cuyos síntomas pasen desapercibidos, pueden verse alteraciones como retraso psicomotor, microcefalia, convulsiones o alteraciones de conducta, como hiperactividad o autismo.^{25,33,121,144} La TC o RM cerebrales pueden mostrar calcificaciones, radiolucencias periventriculares difusas, alteraciones en la mielinización y alteraciones subcorticales focales.^{25,33,121,122} En estos niños se ha sugerido la posibilidad de la adquisición de la infección intrauterina de forma tardía.

A la luz de esos datos, la infección congénita por CMV debe ser considerada retrospectivamente en la infancia en presencia de sordera de etiología no filiada, asociada o no a microcefalia, retraso psicomotor, alteraciones de conducta y los hallazgos mencionados en las pruebas de neuroimagen.^{3,28} Para dicho diagnóstico retrospectivo puede ser de ayuda la realización de PCR para CMV en la sangre seca del papel de filtro del screening neonatal (véase “Diagnóstico de la infección en el recién nacido”).

1.1.5.3. Lesión del sistema nervioso central por citomegalovirus, curso estático versus progresivo

Generalmente se ha asumido que el CMV produce un daño en el SNC temprano en la gestación, y que los hallazgos clínicos, en la neuroimagen o neuropatológicos de la infección congénita por CMV traducen este insulto estático precoz. Sin embargo, existen varios casos reportados que sugieren la posibilidad de un proceso encefaloclástico progresivo, que da lugar a una evolución postnatal de la lesión del SNC.^{29,145,146} También ha sido descrita la regresión de las lesiones hiperintensas en las imágenes potenciadas en T2 de la

sustancia blanca en la RM craneal.^{121,124} Además, la posibilidad de fluctuación de la sordera neurosensorial asociada a la infección congénita por CMV durante los primeros años de vida apoya la teoría del curso no estático.^{47,53-55,58,61,62} Asimismo, existen casos publicados de coriorretinitis progresiva o tardía asociada a infección intrauterina por CMV.^{147,148,149}

La historia natural de la infección por CMV también apoya la posibilidad de un daño del SNC de curso dinámico. Tras la infección primaria, la excreción viral puede persistir semanas, meses o incluso años.¹⁵⁰ Durante esta infección primaria, una vez que el CMV infecta la sangre, puede alcanzar el SNC al atravesar las células mononucleares infectadas la barrera hemato-encefálica (BHE). Es en las células endoteliales de la BHE donde el CMV queda en estado latente, y la inmunidad juega un papel importante en limitar la infección primaria y restringirla a dicho estado.¹⁵¹ Todo esto tiene implicaciones en cuanto al tratamiento antiviral, del que se hablará a continuación.

1.1.6. TRATAMIENTO ANTIVIRAL

1.1.6.1. Tratamiento durante el embarazo

El tratamiento antiviral no se recomienda para prevenir la infección fetal durante el embarazo, ya que los antivirales con actividad frente al CMV tienen efectos teratogénicos en animales.¹⁵² Sin embargo, en los casos en los que se ha administrado ganciclovir a mujeres gestantes, se han alcanzado concentraciones adecuadas en líquido amniótico y sangre fetal^{153,154} y no se han observado efectos teratogénicos en el feto.^{155,156} Se ha evaluado la eficacia profiláctica de la gammaglobulina humana anti-CMV (IG-CMV) en mujeres con primoinfección demostrada durante el embarazo.¹⁵⁷ Se documentó infección congénita por CMV en el 16% de las mujeres que recibieron gammaglobulina mensual (100 U/kg) hasta el momento del parto, comparado con un 56% de las que no la recibieron ($P<0,001$).

Los estudios más importantes se han centrado en la prevención de la aparición de síntomas en niños con infección fetal demostrada. Un estudio ha evaluado el tratamiento con valaciclovir en 20 gestantes con PCR positiva para CMV en líquido amniótico.¹⁵⁸ El valaciclovir consiguió disminuir la carga viral fetal y 10 de los 13 recién nacidos no presentaron secuelas de la infección tras 1 a 5 años de seguimiento. Sin embargo, los resultados son poco significativos debido a que siete gestantes optaron finalmente por interrumpir voluntariamente su embarazo por progresión de las alteraciones ecográficas fetales. Más prometedor es el uso de IG-CMV en embarazadas con infección fetal demostrada. En un estudio prospectivo multicéntrico, 31 gestantes con PCR positiva en líquido amniótico aceptaron ser tratadas con una dosis de IG-CMV (200 U/kg), y 14 rechazaron el tratamiento.¹⁵⁷ Se evidenció infección fetal sintomática en una de las 31 mujeres tratadas frente a 7 de las 14 en el grupo control ($P<0,001$). El tratamiento con IG-CMV consiguió revertir alteraciones ecográficas fetales demostradas durante el embarazo y no causó efectos adversos significativos. Se ha postulado que la IG-CMV tendría efectos inmunomoduladores y reduciría la carga viral materna, disminuyendo la inflamación placentaria y mejorando la nutrición y la oxigenación fetal.⁷¹

1.1.6.2. Tratamiento de la infección congénita sintomática

1.1.6.2.1. Tratamiento con ganciclovir

El ganciclovir ha mostrado ser efectivo en la profilaxis y el tratamiento de las infecciones por CMV en adultos y niños inmunodeprimidos.^{159,160,161} En el caso de la infección congénita por CMV, casi todos los pacientes tratados con ganciclovir reportados en la literatura son casos de infección sintomática, generalmente con afectación del SNC.^{100,101,102,162,163,164,165,166,167,168,169,170}

En la última década han sido sucesivamente publicados los resultados de un ensayo clínico multicéntrico controlado y randomizado, conducido por el *National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group* (NIAID CASG) y diseñado para evaluar el efecto del tratamiento antiviral con ganciclovir en la infección congénita sintomática por CMV con afectación del SNC. Los primeros estudios determinaron la seguridad y farmacocinética del ganciclovir en esta población.^{167,168} El subsiguiente estudio fase II del NIAID CASG evaluó la toxicidad, la respuesta virológica y la evolución clínica de 47 recién nacidos con infección congénita sintomática por CMV que recibieron 8 ó 12 mg/kg de ganciclovir intravenoso en dosis dividida en intervalos de 12 horas durante 6 semanas.¹⁶⁹ Se observó trombopenia en 37 pacientes y neutropenia en 29. La excreción cuantitativa de CMV en orina disminuyó; no obstante, una vez interrumpido el tratamiento, la viruria volvió a niveles próximos a los previos al tratamiento. A los 6 meses o más del tratamiento, cinco de los pacientes (16%) presentaron mejoría o estabilización de la audición.

Posteriormente fueron publicados los resultados de un estudio doble-ciego randomizado fase III del NIAID CASG, en el que se evaluó el efecto del ganciclovir en la audición de los niños con infección congénita sintomática por CMV y afectación del SNC (microcefalia, calcificaciones intracraneales, alteraciones en el LCR, coriorretinitis o sordera).¹⁰¹ Los pacientes incluidos en el estudio fueron randomizados a recibir tratamiento con ganciclovir (iniciado en el primer mes de vida a la dosis de 12mg/kg/día intravenoso y mantenido durante 6 semanas), versus no recibir tratamiento. El objetivo principal fue la mejoría de la respuesta a los PEATC entre la determinación basal y a los 6 meses de edad (o, para pacientes con audición basal normal, la normalidad de la respuesta a los PEATC en ambas determinaciones). De los 100 pacientes incluidos en el estudio durante el periodo de

1991-1999, solo en 42 se realizó la evaluación auditiva mediante PEATC basal y a los 6 meses. De los 25 pacientes tratados con ganciclovir, 21 (84%) presentaron mejoría o mantenimiento de la audición normal entre la evaluación basal y a los 6 meses, versus 10 (59%) de los 17 controles ($P=0,06$). Ninguno de los 25 pacientes que recibieron ganciclovir presentaron empeoramiento de la audición entre la evaluación basal y a los 6 meses, versus 7 (41%) de los 17 controles ($P<0,01$). En 43 pacientes los PEATC se realizaron de forma basal y a la edad de 1 año o superior. Cinco de los 24 pacientes tratados con ganciclovir (21%) tuvieron empeoramiento de la audición entre la evaluación basal y al año de edad o más, versus 13 (68%) de los 19 controles ($P<0,01$). En 89 pacientes se determinó la cifra total de neutrófilos durante el curso del tratamiento; 29 (63%) de los 46 pacientes tratados con ganciclovir presentaron neutropenia, versus 9 (21%) de los controles ($P<0,01$).

Los propios autores puntualizan que la elevada proporción de pacientes en los que no se pudo evaluar la audición a los 6 meses hace posible un sesgo de seguimiento. Además, un porcentaje significativamente mayor de pacientes tratados con ganciclovir y sin PEATC a los 6 meses eran de raza negra y prematuros, de modo que la exclusión de estos pacientes pudo favorecer unos resultados mejores en el grupo tratado. Con todo, los autores concluyen que la terapia durante 6 semanas con ganciclovir iniciada en el periodo neonatal previene el deterioro auditivo a los 6 meses (y quizás a los 12 meses o más) en pacientes con infección congénita sintomática por CMV y a afectación del SNC.

En esta publicación la evolución del desarrollo neurológico a largo plazo de los pacientes no fue descrita. Casi dos tercios de los pacientes tratados con ganciclovir presentaron neutropenia, que fue lo suficientemente severa como para requerir modificación de la dosis en 14 de 29 pacientes, tratamiento adicional con factor estimulante de colonias de

granulocitos en dos pacientes y tratamiento de sepsis por gram-negativos en un neonato. Por otro lado, en modelos animales el ganciclovir ha mostrado toxicidad gonadal y carcinogenicidad,^{152,171} y la seguridad a largo plazo tras su administración en niños no está establecida. Por todo esto, los autores del trabajo prudentemente sugieren que el ganciclovir “puede ser considerado” en recién nacidos con infección congénita sintomática por CMV y afectación del SNC, teniendo en cuenta su potencial beneficio según los datos del estudio y, en contraposición, sus efectos desconocidos sobre el desarrollo neurológico a largo plazo, el riesgo significativo de neutropenia y sus complicaciones, la posible toxicidad gonadal o carcinogenicidad a largo plazo, así como las dificultades que pueda haber para la implementación de un tratamiento intravenoso prolongado durante 6 semanas.¹⁰¹

En 2009 los investigadores del NIAID CASG publicaron los resultados del neurodesarrollo en los pacientes con infección congénita por CMV incluidos en el ensayo clínico con ganciclovir.¹⁰² Los pacientes fueron evaluados mediante el test de desarrollo de Denver a las 6 semanas, a los 6 meses y a los 12 meses, considerándose como retraso la no realización de un elemento del test, el cual sería realizado por al menos el 90% de los niños o niñas de la misma edad. A los 6 meses, el número medio de retrasos fue 4,4 para los pacientes tratados con ganciclovir y 7,5 para los pacientes no tratados ($P=0,02$). A los 12 meses, la media de retrasos fue 10,6 y 17,1, respectivamente, para cada uno de estos dos grupos ($P=0,007$). En un modelo de regresión multivariado, el efecto del tratamiento con ganciclovir se mantuvo estadísticamente significativo a los 12 meses ($P=0,007$). Hay que remarcar que, a pesar del aparente efecto beneficioso del ganciclovir, la mayoría de pacientes tratados presentaron un retraso en el neurodesarrollo. Los autores de este estudio reconocen como limitación que el test de Denver es una prueba de cribado, no diseñada para realizar evaluaciones muy precisas del neurodesarrollo infantil.

El tratamiento de los niños con infección congénita sintomática sin afectación del sistema nervioso central es más controvertido por la falta de ensayos clínicos controlados. Sin embargo, el Grupo de estudio de la infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica considera que estos pacientes también pueden beneficiarse de un tratamiento antiviral,⁵ ya que su riesgo de hipoacusia es similar al de los niños con afectación neurológica.⁴⁴

1.1.6.2.2. Tratamiento con valganciclovir

El principal inconveniente del tratamiento con ganciclovir intravenoso es que requiere una hospitalización prolongada y el mantenimiento de una vía venosa, con el riesgo que esto conlleva de bacteriemia asociada a catéter venoso. Valganciclovir es un profármaco de ganciclovir, cuya biodisponibilidad es de aproximadamente el 60%, y que puede ser una alternativa en el tratamiento de los pacientes con infección congénita por CMV, facilitando su tratamiento ambulatorio y obviando los problemas derivados de un acceso intravenoso prolongado. Un estudio de farmacocinética en neonatos ha establecido que dosis de 16 mg/kg por vía oral son equivalentes a 6 mg/kg de ganciclovir intravenoso.¹⁷² La administración de valganciclovir en neonatos ha sido bien tolerada y ha conseguido inhibir la replicación viral de forma prolongada^{173,174,175} incluso en prematuros de muy bajo peso.¹⁷⁶ La duración del tratamiento es controvertida. La duración mínima recomendable sería de 6 semanas. Sin embargo, esta pauta podría ser insuficiente en la prevención de la sordera progresiva, ya que un 21% de los niños tratados con ganciclovir intravenoso durante 6 semanas desarrollan hipoacusia al año de seguimiento.¹⁰¹ Asimismo, pueden ser necesarios tratamientos prolongados para la curación de la coriorretinitis.¹⁴⁹

Actualmente está en marcha un ensayo clínico multicéntrico controlado y aleatorizado con placebo que compara el tratamiento con

valganciclovir oral durante 6 semanas frente a 6 meses en niños sintomáticos con CMV congénito.¹⁷⁷ Amir y colaboradores recientemente han publicado los resultados de un estudio preliminar retrospectivo en el que 23 pacientes con infección congénita sintomática por CMV fueron tratados con ganciclovir endovenoso durante 6 semanas, seguido de valganciclovir oral durante 12 meses.¹⁷⁸ Con este régimen de tratamiento, ninguno de los 25 oídos con audición normal al nacimiento mostró deterioro auditivo a la edad de un año o superior. La comparación con una cohorte histórica de pacientes tratados exclusivamente con ganciclovir endovenoso durante 6 semanas, en los que el deterioro auditivo a la edad de un año o más ocurrió en el 35% de los oídos normales al nacimiento,¹⁰¹ mostró una diferencia significativa a favor del tratamiento con ganciclovir seguido de tratamiento prolongado con valganciclovir. Dicho tratamiento se asoció a una supresión sostenida de la carga viral. Cuatro de los pacientes (17%) presentaron retraso mental. Se observó neutropenia transitoria en 12 de los casos (52%).

1.1.6.3. Tratamiento de la infección congénita asintomática

Solo existe un pequeño estudio retrospectivo que ha evaluado el tratamiento con ganciclovir en la infección asintomática.¹⁷⁹ Ninguno de los 12 niños tratados desarrolló hipoacusia, frente a 2 de los 11 no tratados, con un periodo de seguimiento de entre 4 y 11 años. A pesar de estos resultados, el tratamiento con ganciclovir en los niños con infección asintomática no puede recomendarse en la actualidad, ya que no hay ensayos controlados que demuestren su eficacia y tan solo el 7% de los niños van a desarrollar hipoacusia progresiva.^{3,170} El valganciclovir oral podría constituir una posibilidad de tratamiento antiviral en estos pacientes, especialmente si en el seguimiento aparece algún grado de hipoacusia¹⁸⁰ o incluso en los neonatos asintomáticos con cargas virales muy elevadas.^{45,56} Sin

embargo, en los pacientes con carga viral reducida (inferior a 3500-10000 copias/ml) el riesgo de sordera es muy bajo, por lo que estos no serían candidatos a recibir tratamiento antiviral.^{45,56,62}

1.1.7. PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR CMV EN LA EMBARAZADA

A continuación se describen brevemente las estrategias de prevención primaria de la transmisión vertical de la infección por CMV.

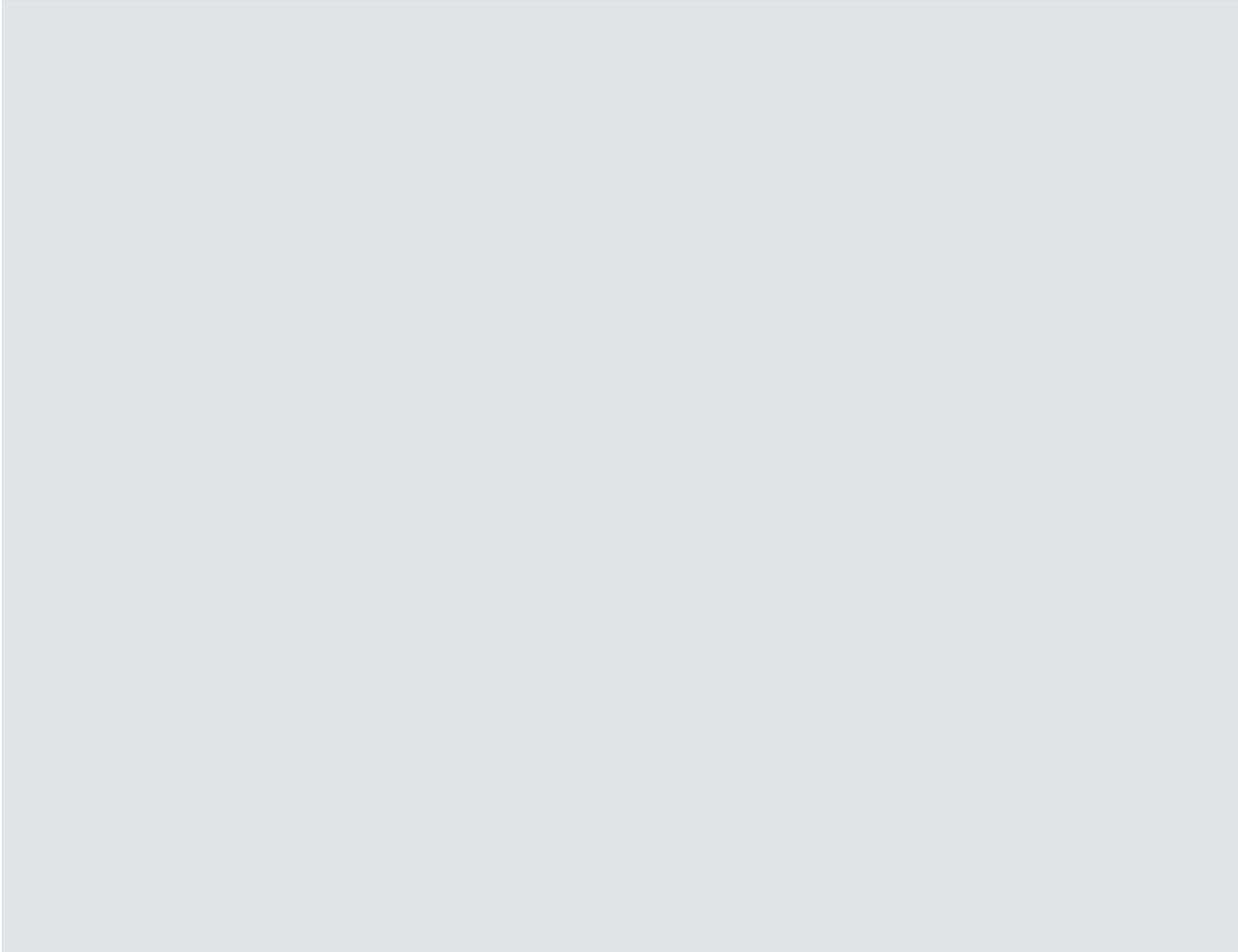
1.1.7.1. Educación en medidas higiénicas

La prevención de la transmisión de CMV a las mujeres en edad fértil es de gran importancia para tratar de reducir la frecuencia de la infección congénita por CMV.¹⁸¹ El *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) recomienda la educación en prácticas higiénicas para prevenir la transmisión de CMV.⁶⁶ La saliva y la orina de los niños infectados son las principales fuentes de infección por CMV entre mujeres embarazadas.¹⁸² Las estrategias preventivas incluyen el lavado de manos después de cualquier contacto con saliva u orina de un niño, el no compartir comida, cubiertos o vasos y el evitar besar a los niños en la boca o las mejillas.¹⁸³

A pesar de que la eficacia de la educación de las gestantes en la prevención de la transmisión de CMV ha sido demostrada^{184,185,186} una reciente encuesta reveló que menos de la mitad de los obstetras proporcionaban esta información a sus pacientes embarazadas,¹⁸⁷ existiendo una evidente oportunidad de mejora en las estrategias de salud pública para la prevención de la infección congénita por CMV.

1.1.7.2. Vacunas

Por el momento no se dispone de una vacuna de virus vivos atenuados que proporcione adecuada inmunogenicidad frente a CMV.^{188,189} Recientemente han sido publicados los resultados de un ensayo clínico fase II de



una vacuna recombinante, la cual, administrada durante el primer año post-parto, redujo el riesgo de infección por CMV en mujeres sero-negativas.¹⁹⁰ Las investigaciones con vacunas de DNA y sistemas de vector se encuentran actualmente en fase de experimentación animal.¹⁸¹

1.2. EL LCR. MARCADORES DE INFECCIÓN, INFLAMACIÓN Y DAÑO NEURONAL

La evaluación del LCR proporciona información clínica de gran importancia en un gran número de enfermedades infecciosas y no infecciosas del SNC.¹⁹¹ En el apartado que nos ocupa, tras una introducción en la que se repasarán aspectos fisiológicos del LCR, así como fisiopatológicos de las infecciones del SNC, se explicará el valor del análisis citoquí-

mico del LCR, incluyendo la determinación de biomarcadores de infección del SNC y/o daño neural.

1.2.1. FISIOLÓGÍA DE LA FORMACIÓN Y CIRCULACIÓN DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

El LCR se produce en los plexos coroideos del sistema ventricular, y circula dentro de este y a través del espacio subaracnoideo, entre la aracnoides y la piamadre (**figura 10**). Los plexos coroideos consisten en proyecciones de vasos y pia que protruyen en el sistema ventricular, formando vellosidades que contienen capilares en un estroma conectivo laxo. Una capa de células endimarias especializadas llamada epitelio coroideo recubre estas vellosidades. El LCR se forma en los plexos coroideos tanto por filtración como por

transporte activo. En el adulto, el volumen de LCR es de 125 a 150 ml. Aproximadamente el 20% del LCR se encuentra en los ventrículos y el resto en el espacio subaracnoideo de la cavidad craneal y la columna vertebral. La producción normal de LCR es de alrededor de 20 ml por hora.

El LCR circula desde los ventrículos laterales al tercer ventrículo, y de ahí al cuarto ventrículo a través del acueducto. Posteriormente, el LCR pasa a través de unas aberturas presentes entre el cuarto ventrículo y el espacio subaracnoideo, en la base del cráneo, y luego circula sobre las convexidades del cerebro y baja a lo largo de la médula espinal. El LCR es propulsado a lo largo del neuroeje por medio de ondas pulsátiles cráneo-caudales inducidas por el flujo sanguíneo de las arterias cerebrales y las expansiones asociadas del compartimento vascular de la cavidad craneal.

El LCR se reabsorbe en las vellosidades aracnoideas, localizadas a lo largo del seno venoso sagital superior y los senos venosos intracraneales, así como alrededor de las raíces nerviosas espinales. Dichas vellosidades funcionan como válvulas que dirigen el flujo de LCR hacia el torrente sanguíneo. Las vellosidades aracnoideas y los senos venosos están separados por células endoteliales unidas fuertemente entre sí. Únicamente partículas menores de 7,5 micrones de diámetro pueden atravesar esta barrera y pasar del LCR a la sangre. El movimiento de LCR y componentes celulares a través de las vellosidades aracnoideas ocurre por medio de un transporte dentro de vesículas gigantes.

La secreción y reabsorción de LCR se mantienen en equilibrio en el individuo sano para mantener una presión de LCR inferior a 150 mmH₂O.

1.2.2. LAS BARRERAS HEMATO-ENCEFÁLICA Y SANGRE-LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

La BHE controla el contenido del fluido intersticial del cerebro. Su superficie es 5000

veces mayor que la de la barrera sangre-LCR. La base anatómica de la BHE son una serie de fuertes uniones (*tight junctions*) entre las células endoteliales de los capilares del SNC, participando también los astrocitos en su formación. Moléculas liposolubles pequeñas con una masa inferior a 400-600 Da atraviesan la BHE. Por el contrario, muchos fármacos y otras moléculas pequeñas no pueden atravesar esta barrera.

La barrera sangre-LCR controla la composición del LCR. Como se ha dicho, esta depende principalmente de la secreción de los plexos coroideos. La barrera sangre-LCR está formada por fuertes uniones entre las células de la membrana aracnoidea y las células endoteliales de los capilares de los plexos coroideos.

Ambas barreras son dinámicas. Las células endoteliales y los astrocitos que forman la BHE y las células que constituyen la barrera sangre-LCR son capaces de producir citocinas, tales como el factor de necrosis tumoral (TNF) y diversas interleucinas (IL). Además, los astrocitos pueden actuar como células presentadoras de antígenos que modulan la respuesta inmune a las infecciones del SNC. La liberación de citocinas por parte de las células endoteliales y los astrocitos probablemente media en la respuesta inflamatoria del SNC que tiene lugar en diferentes condiciones de carácter infeccioso y no infeccioso.

También existe una barrera cerebro-LCR en la piamadre. Una capa continua de astrocitos se superpone a la membrana basal de las células de la pía. Las separaciones entre estos astrocitos participan en el transporte de constituyentes del LCR al cerebro.

1.2.3. LA ENTRADA DE GÉRMENES EN LAS INFECCIONES DEL SNC

El mecanismo por el cual los microorganismos atraviesan la BHE en las infecciones del SNC es poco conocido, existiendo diferentes teorías.

- Los microorganismos presentes en la sangre podrían atravesar la BHE por

medio de la unión de componentes específicos de la superficie bacteriana a las células endoteliales. Estos componentes de la superficie bacteriana incluyen el polisacárido capsular presente en muchas de las bacterias encapsuladas que causan meningitis bacteriana aguda. Por ejemplo, la fracción fosforilcolina de la pared celular neumocócica parece utilizar receptores endógenos del factor activador plaquetario para facilitar la unión y migración transcelular a través del endotelio.¹⁹²

- Los pili de los gérmenes gram-negativos podrían facilitar la entrada bacteriana en el SNC. Se piensa que este mecanismo puede ocurrir en la meningitis por *Escherichia coli*¹⁹³ y en la causada por ciertas cepas de *Neisseria meningitidis*.¹⁹⁴
- Los microorganismos teóricamente pueden atravesar la BHE dentro de células circulantes, tales como monocitos, en lo que se conoce como fenómeno del “caballo de Troya”. Como se ha dicho, este es el mecanismo por el que se postula que el CMV alcanza el SNC. Por otro lado, es en las propias células endoteliales de la BHE donde el CMV queda acantonado en la fase latente de la infección por este virus.¹⁵¹

1.2.4. FISIOPATOLOGÍA DE LAS INFECCIONES DEL SNC

La meningitis bacteriana aguda constituye el paradigma de enfermedad inflamatoria del SNC.¹⁹⁵ En ella, diversos constituyentes bacterianos (principalmente componentes de la pared celular bacteriana) estimulan la liberación al LCR de citocinas inflamatorias, como IL-1, IL-6 y TNF- α , así como metaloproteinasas de la matriz. Además de maximizar el reclutamiento de diversos elementos celulares (principalmente neutrófilos, monocitos y plaquetas), estas citocinas actúan en conjunto con componentes de la superficie bacteriana,

como lipopolisacáridos, para inducir la síntesis de glicoproteínas adhesivas en la superficie luminal del endotelio cerebral. Estas glicoproteínas adhesivas, como selectinas o la molécula de adhesión intracelular (ICAM)-1, facilitan la adhesión local y la diapédesis de neutrófilos hacia el LCR.

Una vez iniciada la inflamación, se desarrollan diversos mecanismos de daño al endotelio de la BHE (como la separación de las estrechas uniones intracelulares), que resulta en edema cerebral vasogénico y pérdida de la autorregulación cerebrovascular. Esto resulta en áreas de isquemia, daño citotóxico y apoptosis. Mecanismos de estrés oxidativo y excitotoxicidad también juegan un papel importante en el daño neuronal asociado a la meningitis bacteriana.

1.2.5. ANÁLISIS CITOQUÍMICO DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

1.2.5.1. Composición del LCR

El estudio citoquímico básico del LCR incluye la determinación de las concentraciones de proteínas y glucosa, así como el conteo de células.¹⁹¹ El LCR normalmente es acelular. No obstante, en el adulto se consideran normales cifras de hasta 5 células blancas y 3 polimorfonucleares por mm³ en muestras de LCR obtenidas mediante punción lumbar. La mayoría de las proteínas no alcanzan el LCR, al no atravesar la barrera sangre-LCR. Las proteínas que llegan al LCR habitualmente lo hacen por medio del transporte en vesículas pinocíticas que atraviesan las células endoteliales capilares. La concentración normal de proteínas en el LCR del adulto se encuentra entre 23 y 38 mg/dl. El paso de glucosa de la sangre al LCR ocurre por dos mecanismos: difusión y transporte facilitado a través del receptor GLUT1. El aclaramiento de la glucosa del LCR ocurre mediante el transporte a través de los capilares y las vellosidades aracnoideas. Como consecuencia, es necesario el paso de unas horas para que las concentraciones

Tabla 3. Valores de referencia para el análisis citoquímico del LCR en neonatos de alto riesgo sin infección del SNC

Estudio	Población	Nº casos	Edad postnatal (días) o postmenstrual (semanas)	Células blancas/mm ⁵ Media ± DE (Rango)	Proteínas (mg/dl) Media ± DE (Rango)	Glucosa (mg/dl o LCR/plasma*) Media ± DE (Rango)
Naidoo, ¹⁹⁶ 1968	RN a término	135	1 d	12 (0-42)	73 (40-148)	48 (38-64)
		20	7 d	3 (0-9)	47 (27-65)	55 (48-62)
Sarff, ¹⁹⁷ 1976	RN a término	87	<7 d	8,2 ± 7,1 (0-32)	90 (20-170)	52 (34-119)
	RN pretérmino (<2500g)	30	<7 d	9 ± 6 (0-29)	115 (65-150)	0,81 (0,24-0,248)* 50 (24-63) 0,74 (0,55-1,05)*
Pappu, ¹⁹⁸ 1982	RN a término	24	0-32 d	11 (1-38)	NR	NR
Portnoy, ¹⁹⁹ 1985	RN a término	64	<42 d	3,73 ± 3,4	NR	NR
Bonadio, ²⁰⁰ 1992	RN a término	35	0-28 d	11,0 ± 10,4	84 ± 45,1	46 ± 10,3
Rodríguez, ²⁰¹ 1990	RMBP (<1500g)	43	26-28 s	6 ± 10	177 ± 60	85 ± 39
			29-31 s	5 ± 4	144 ± 40	54 ± 81
			32-34 s	4 ± 3	142 ± 49	55 ± 21
			35-37 s	6 ± 7	109 ± 53	56 ± 21
			38-40 s	9 ± 9	117 ± 33	44 ± 10
Carraccio, ²⁰² 1995	RN a término	95	0-31 d	6,9 ± 8,0	67 ± 32	NR
Ahmed, ²⁰⁵ 1996	RN a término	108	0-30 d	7,3 ± 14	64,2 ± 24,2	51,2 ± 12,9
Nascimento-	RN a término	25	1-24 d	4,5 ± 3,6 (0,3-13)	77,6 ± 31,5 (29-160)	67 ± 25,6 (38-179)
Carvalho, ²⁰⁴ 1998	RN pretérmino (28-37s)	38	0-27 d	5,1 ± 5,8 (0,3-28)	101,2 ± 45,7 (27-260)	67 ± 33,1 (30-194)
Mhanna MJ, ²⁰⁵ 2008	RN pretérmino (<1500g)	243	25 s	14 (5-23)	128 (5-180)	Población total: 50,4 ± 23,1 (11-138) 0,63 ± 0,36 (0,15-3,61)*
			26 s	4 (0-7)	139 (123-196)	
			27 s	7 (0-30)	180 (124-270)	
			28 s	7 (3-8)	126 (58-189)	
			29 s	8 (2-12)	152 (118-210)	
			30 s	8 (0-22)	128 (69-173)	
			31 s	6 (0-21)	154 (68-225)	
			32 s	5 (0-15)	155 (68-229)	
			33 s	13 (9-20)	126 (100-152)	
			34 s	8 (2-10)	115 (52-162)	

DE, desviación estándar; NR, no reportado; RMBP, recién nacidos de muy bajo peso

de glucosa del LCR se equilibren con las de la sangre. Normalmente la relación entre glucosa en LCR y sangre es de aproximadamente 0,6. El LCR ventricular contiene una concentración de glucosa más elevada que el LCR del espacio lumbar.

1.2.5.2. Valores normales en el análisis citoquímico del LCR en el recién nacido

El rango de normalidad para el conteo de células blancas y la concentración de proteínas y glucosa en el LCR de neonatos de alto

riesgo es más amplio que en otras edades de la vida (**tabla 3**).^{196,197,198,199,200,201,202,203,204,205,206} Esto se ha atribuido a la mayor permeabilidad de una BHE inmadura, especialmente en el recién nacido prematuro.²⁰⁶ En un estudio realizado en recién nacidos a término con riesgo de infección por *Toxoplasma* sin infección congénita se comparó la cifra de células blancas entre neonatos sintomáticos y asintomáticos, observándose un conteo mayor en los sintomáticos (mediana 7/mm³, rango 0-30/mm³) que en los asintomáticos (mediana 1/mm³, rango 0-5/mm³).²⁰⁷ Los autores concluyen

que los neonatos a término sanos tienen cifras de células blancas por debajo de $5/\text{mm}^3$, iguales a las de otros grupos de edad. Sugieren que la leve pleocitosis observada en neonatos sintomáticos sin infección del SNC puede deberse a un estímulo inmunológico inespecífico del SNC, además de una mayor permeabilidad de la BHE.

1.2.5.3. Interpretación del LCR hemático

Una dificultad añadida en el análisis citológico del LCR en el neonato es la relativa frecuencia con la que este es hemático.^{197,201} Ello puede deberse a la alta frecuencia de punciones lumbares traumáticas en esta población, a la relativamente elevada incidencia de hemorragia subependimaria / intraventricular en el recién nacido prematuro o a que el parto se asocie a un pequeño sangrado subaracnoideo.²⁰⁶ Se han probado diferentes métodos para corregir el conteo de células blancas en caso de punción lumbar traumática, como la relación de un leucocito descontable por cada 500 ó 1000 hematíes, el ajuste según la proporción de hematíes frente a leucocitos en sangre periférica, o el cálculo de la relación leucocitos observados / esperados en LCR en función de la proporción células blancas / células rojas en sangre periférica. Ninguna de estas fórmulas ha mostrado tener utilidad para el diagnóstico de meningitis bacteriana, fúngica o vírica en el neonato.^{208,209}

1.2.5.4. El LCR en las infecciones del SNC

La valoración de las cifras de células blancas, proteínas y glucosa en LCR es crucial en la evaluación del neonato con sospecha de infección del SNC, en la que típicamente se observará pleocitosis, proteinorraquia e hipoglucoorraquia.^{191,206} Los hallazgos han de considerarse en combinación y dentro del contexto clínico del paciente. Habitualmente los pacientes con meningitis bacteriana presentan cifras marcadamente elevadas de células blancas (clásicamente superiores a $1000/\text{mm}^3$), gene-

ralmente con predominio de neutrófilos. La concentración de proteínas suele estar por encima de 250 mg/dl, y la de glucosa por debajo de 45 mg/dl y/o del 50% del valor de glucemia. En las meningitis víricas, el conteo de leucocitos suele ser inferior a $2000/\text{mm}^3$, presentando la mayoría de casos cifras inferiores a $250/\text{mm}^3$. El recuento diferencial muestra un predominio de linfocitos. No obstante, en etapas tempranas puede haber un predominio de neutrófilos, que pasadas 12 o 24 horas vira al característico predominio linfocitario. Las proteínas típicamente se encuentran por debajo de 150 mg/dl, y la concentración de glucosa suele ser superior al 50% de la de la sangre.

Se ha observado la presencia de concentraciones elevadas de lactato en LCR en casos de meningitis bacteriana, en comparación con pacientes con meningitis vírica o sin infección del SNC.^{210,211,212,213} No obstante, la determinación de lactato no se realiza en la práctica clínica habitual para el diagnóstico de meningitis bacteriana, dado que no parece ofrecer mucha más información que el análisis estándar.

1.2.5.5. El LCR en las infecciones TORCH

Aunque tradicionalmente se ha dicho que el LCR en las infecciones TORCH muestra los hallazgos de meningoencefalitis,^{1,28} los conocimientos publicados al respecto son escasos. Posiblemente las alteraciones en el LCR estén condicionadas en gran parte por los mecanismos neuropatogénicos de los diversos agentes, así como por el momento de la transmisión transplacentaria de la infección durante la gestación.

En la infección congénita sintomática por CMV, como se ha dicho, la afectación del SNC es muy frecuente. Sin embargo, los pocos estudios publicados sobre alteraciones citológicas en el LCR de estos pacientes han mostrado que solo alrededor de la mitad de los neonatos presentan proteinorraquia, cuyo valor para predecir la presencia de alteraciones en la neuroimagen y la evolución neurológica a largo plazo no es bien conocido.^{38,39,42} Los neonatos con infección congénita por

Toxoplasma y afectación del SNC pueden presentar proteinorraquia y pleocitosis. En ocasiones, las cifras de proteínas son marcadamente elevadas, superiores a 1 g/dl, lo cual se ha relacionado con la obstrucción del acueducto de Silvio y el estancamiento de la infección en los ventrículos laterales.²⁸ Los casos de sífilis congénita que se manifiesta clínicamente en los 2 primeros años de vida (sífilis congénita temprana) pueden presentar pleocitosis y concentración elevada de proteínas en el LCR. Diversos autores han tratado de establecer puntos de corte en la concentración de proteínas y el número de células para identificar a los pacientes con afectación del SNC.^{214,215} En un estudio realizado en 148 lactantes menores de 3 meses nacidos de madres con sífilis, una cifra de proteínas superior a 150 mg/dl mostró una sensibilidad de 56% y una especificidad de 78% en comparación con el patrón oro de la inoculación en conejos para la detección de *Treponema pallidum*, mientras que un número de células superior a 25/mm³ mostró una sensibilidad de 38% y una especificidad de 88% para la identificación de los casos con infección del SNC.²¹⁶ La infección neonatal por herpes simplex generalmente obedece a la transmisión durante el paso a través del canal del parto o a infección ascendente en los momentos previos al nacimiento.¹ La afectación del SNC habitualmente consiste en una meningoencefalitis franca, con gran inflamación y destrucción cerebrales.²⁸ La proteinorraquia y la pleocitosis son la norma, a veces con predominio de polimorfonucleares y presencia de hematíes en los casos más severos, y a menudo existe hipogluorraquia.^{216,217,218}

A excepción de lo que ocurre en la meningoencefalitis neonatal por herpes simplex, la limitada sensibilidad del análisis citoquímico del LCR para identificar a los neonatos con infecciones TORCH y afectación del SNC es acorde con el bajo rendimiento de las técnicas para la detección de los microorganismos o los anticuerpos producidos frente a ellos en el LCR.^{103,104,219} La frecuente ausencia de da-

tos sugestivos de infección e inflamación activas probablemente tenga que ver con el hecho de que el neonato con infección congénita por CMV, *T. gondii* o *T. pallidum* que implica al SNC nace en una fase más o menos avanzada de dicha infección, la cual se ha iniciado en muchos casos en etapas tempranas de la gestación.

Hasta ahora no se ha estudiado adecuadamente la correlación entre la concentración de proteínas en LCR y la gravedad de las lesiones destructivas cerebrales en los neonatos con infecciones congénitas. Es posible que el daño neuronal y de otras células del SNC, así como la gliosis secundaria a este jueguen un papel en la liberación de proteínas al LCR en dichos niños con infecciones congénitas del SNC.

1.2.6. BIOMARCADORES DE INFECCIÓN/INFLAMACIÓN Y DAÑO NEURONAL

1.2.6.1. Biomarcadores

Un biomarcador o marcador biológico es una molécula que se emplea como indicador de un estado fisiológico o fisiopatológico. Los biomarcadores se pueden medir de modo objetivo y pueden servir como indicadores de un proceso biológico normal, un proceso patológico y/o la respuesta a una intervención terapéutica. Diferentes enfermedades del SNC se acompañan de la liberación de determinadas sustancias (habitualmente proteínas) al tejido cerebral y al LCR, pudiendo pasar estas posteriormente al torrente circulatorio. Dichas sustancias o marcadores pueden ser indicadores de la existencia de un proceso patológico y/o una agresión cerebral, y su concentración puede relacionarse directamente con la gravedad del daño cerebral y el pronóstico final. A continuación se describen algunos de los principales marcadores de infección/inflamación cerebral y de daño neuronal que tienen un papel en las infecciones del SNC.

Tabla 4. Papel de las principales citocinas en la respuesta inmune

Citocinas	Fuente	Funciones principales
IL-1	Macrófagos Muchas células	Fiebre, induce otras citocinas, estimula células T Induce metaloproteinasas y prostaglandinas Aumenta la expresión de moléculas de adhesión
IL-2	Células T	Estimula la proliferación de células T, activa células B
IL-4	Células T	Induce cambios de isotipos de Ig, aumenta IgE Disminuye la producción de citocinas proinflamatorias Suprime la hipersensibilidad tardía (células Th1)
IL-6	Muchas células	Proliferación de células B y T, reactantes de fase aguda Induce inhibidor natural de la proteasa
IL-12	Macrófagos	Aumenta la producción de IFN- γ y la diferenciación de células Th1
IL-13	Células T	Similar a IL-4
IL-15	Células T Macrófagos	Induce la liberación de TNF- α por parte de macrófagos sinoviales, induce mitogénesis e inhibe apoptosis
TNF- α	Células T Macrófagos	Caquexia, induce otras citocinas, estimula células T Induce metaloproteinasas y prostaglandinas Aumenta la expresión de moléculas de adhesión
IFN- γ	Células T	Moléculas de adhesión, expresión de HLA-DR, activación de células T, células NK, macrófagos
Factores estimulantes de colonias		
GM-CSF	Macrófagos Fibroblastos Células T	Diferenciación mieloide, activación macrofágica
G-CSF	Macrófagos	Diferenciación y activación granulocítica
M-CSF	Macrófagos	Diferenciación mieloide, activación macrofágica
Quimiocinas		
Familia C-X-C	Muchas células	Activación de neutrófilos, quimiotaxis de neutrófilos (IL-8, ENA-78, etc.) y células T
Familia C-C	Muchas células	Quimiotaxis de monocitos y células T (MCP-1, MIP-1, etc.)
Factores de crecimiento		
TGF- β	Muchas células	Proliferación de fibroblastos, síntesis de colágeno y TIMP Disminución de metaloproteinasas, reduce la proliferación de células T Angiogénesis, disminución de citocinas pro-inflamatorias
FGF, VEGF	Muchas células	Proliferación de fibroblastos, angiogénesis
PDGF	Muchas células	Proliferación de fibroblastos

Tomado de referencia 220

IFN- γ , interferón-gamma; GM-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos; G-CSF, factor estimulante de colonias de granulocitos; M-CSF, factor estimulante de colonias de monocitos; ENA-78, activador de neutrófilos epiteliales; MCP-1, proteína quimiotáctica de monocitos-1; MIP-1, proteína inflamatoria de macrófagos-1; TGF- β , factor de crecimiento transformante-beta; TIMP, inhibidor tisular de las metaloproteinasas; FGF, factor de crecimiento de fibroblastos; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular; PDGF, factor de crecimiento derivado de las plaquetas

1.2.6.2. Citocinas proinflamatorias y anti-inflamatorias

1.2.6.2.1. Papel de las citocinas en el sistema inmune

Las citocinas son importantes mediadores de la respuesta inmune. Se trata de proteínas liberadas por las células inmunológicas (y también por células no inmunológicas, como los fibroblastos o las células endoteliales) que se unen a receptores de superficie de alta afinidad y permiten la comunicación entre células, jugando un papel clave en el inicio, mantenimiento y ulterior atenuación de la respuesta inmune (**tabla 4**).²²⁰

1.2.6.2.2. Las citocinas como biomarcadores

Existen múltiples investigaciones acerca del rol de las citocinas como biomarcadores en fluidos biológicos de la respuesta inflamatoria que ocurre en diversas enfermedades, sobre todo de causa infecciosa.

1.2.6.2.2.1 Citocinas en sangre

Las citocinas en sangre han sido estudiadas en diferentes enfermedades de origen tanto infeccioso como no infeccioso (tales como cardiopatía o cirugía cardiaca, traumatismos²²² o asfixia perinatal^{223,224,225,226,227}). No obstante, la principal utilidad de la determinación de citocinas en sangre es el diagnóstico y la monitorización de la sepsis. Diversas citocinas proinflamatorias (como IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α o IFN- γ) o anti-inflamatorias (tales como IL-4 o IL-10) han sido identificadas como marcadores de sepsis, tanto en adultos y niños^{228,229,230,231,232,233,234,235,236} como específicamente en la población de recién nacidos con sepsis tardía^{237,238,239,240} o precoz.^{241,242,243} Asimismo, la presencia de concentraciones altas de citocinas en sangre de cordón umbilical se asocia al llamado síndrome de respuesta inflamatoria fetal secundario a infec-

ción intraamniótica.²⁴⁴ Los niveles de estos biomarcadores inflamatorios descienden rápidamente tras el inicio del cuadro séptico, de modo que su determinación pasadas 24 horas de este reduce significativamente su valor predictivo con respecto a la medición en la hora 0.²³⁹

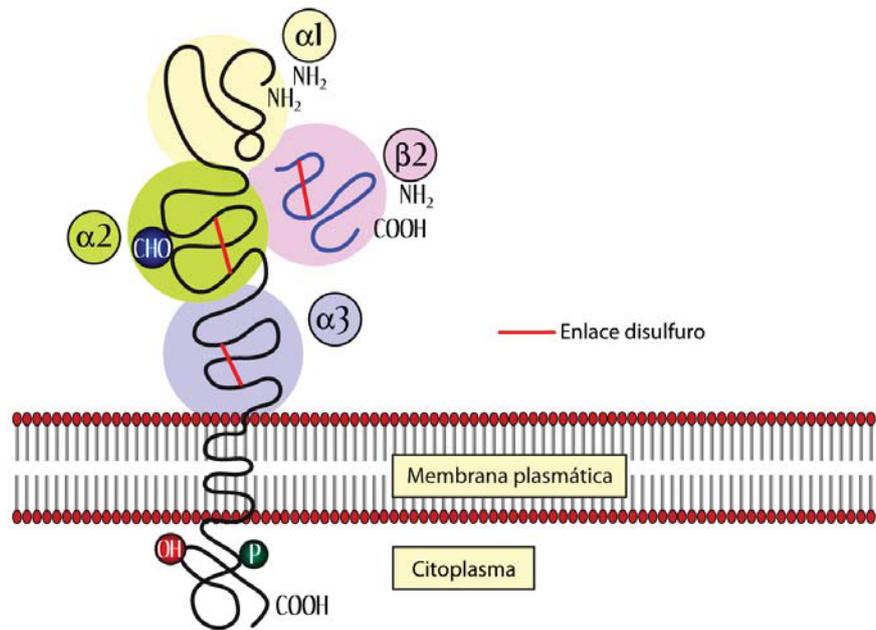
1.2.6.2.2.2 Citocinas en líquido cefalorraquídeo

Múltiples autores han mostrado la presencia de concentraciones elevadas de citocinas, como TNF- α , IL-6, IL-12, IL-1 α , IL-8 o IL-10, en el LCR de los pacientes con meningitis, incluyendo recién nacidos.^{245,246,247,248,249,250,251,252,253,254,255,256,257,258} A excepción del IFN- γ ,²⁴⁷ la mayoría de marcadores estudiados se encuentran en concentraciones mayores en pacientes con meningitis bacteriana que en aquellos con meningitis aséptica.^{246-249,252-254,257,258} Al igual que lo que ocurre en la sangre, los niveles citocinas en LCR descienden rápidamente tras el inicio del cuadro inflamatorio, de modo que su valor predictivo cae cuando la determinación se hace de modo tardío.

El TNF- α representa la citocina para la cual se han publicado más estudios y se conoce un mayor valor predictivo de meningitis bacteriana.^{246,247,249,254,256,258} En un estudio que incluyó 35 niños con sospecha de meningitis, las medianas y rangos de la concentración de TNF- α fueron: 23,74 (21,13-160,17) pg/ml en los seis niños con meningitis bacteriana, 1,55 (0-8,78) pg/ml en 13 con meningitis aséptica y 0 (0-1,37) en 16 sin meningitis.²⁵⁷ Las diferencias entre los niños con meningitis bacteriana y aquellos con meningitis aséptica, así como entre los niños con y sin meningitis fueron estadísticamente significativas. En este trabajo también se determinó la concentración de IL-6 en el LCR de los pacientes, la cual mostró un mayor grado de solapamiento entre grupos, sugiriendo por tanto un menor valor diagnóstico.

En un estudio posterior, los niveles en LCR de IL-6 fueron: 48,5 (3,9-115,2)

Figura 11. Representación esquemática de la molécula de clase I del CMH. Los tres dominios globulares, α_1 , α_2 y α_3 , la porción transmembranosa y la cola citoplasmática forman la cadena pesada. La β_2 -m conforma la cadena ligera y está unida a la cadena pesada por medio de uniones no covalentes. (Reproducido, con permiso, de referencia 261).



pg/ml en 12 niños con meningitis bacteriana, 10,6 (1,1-29,7) pg/ml en 41 con meningitis aséptica y 4,4 (0,7-17) pg/ml en 42 casos sin meningitis.²⁵⁸ Las diferencias fueron significativas entre pacientes con meningitis bacteriana y pacientes con meningitis aséptica, así como entre pacientes con meningitis bacteriana y pacientes sin meningitis. Un punto de corte de 10 pg/ml mostró una sensibilidad del 96% y una especificidad del 51% para distinguir la meningitis bacteriana de la aséptica. En este trabajo también se midieron las cifras de IL-12, que fueron: 73,2 (8,5—157,4) pg/ml en los casos de meningitis bacteriana, 19,8 (7,9-32,5) en los de meningitis aséptica y 13,5 (7,2-33,4) en los casos sin meningitis. Las diferencias entre subgrupos también mostraron significación estadística, y la precisión en el diagnóstico de meningitis bacteriana o aséptica fue mayor que para la IL-6 (sensibilidad del 96% y especificidad del 75% para un punto de corte de 50 pg/ml).

Hasta donde nosotros sabemos, no existen trabajos publicados en los que se estudien las concentraciones de citocinas en el LCR de recién nacidos con infecciones TORCH.

1.2.6.3. Beta₂-microglobulina

1.2.6.3.1. Beta₂-microglobulina como constituyente del complejo mayor de histocompatibilidad clase I

La respuesta inmune celular depende del reconocimiento por parte de los receptores de los linfocitos T del antígeno unido a proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) presente en la membrana de la célula presentadora de antígeno (CPA). Existen dos clases de CMH: el CMH de clase I presenta péptidos de origen citosólico a los linfocitos T citotóxicos CD8+, mientras que el CMH de clase II presenta péptidos de origen extracelular a los linfocitos Th CD4+.

El CMH de clase I está compuesto por dos cadenas polipeptídicas: una cadena pesada (45 kDa) y una cadena ligera (12 kDa), que corresponde a la β_2 -m^{259,260,261} (figura 11). La cadena pesada tiene cuatro regiones: una región citoplasmática, una región hidrofóbica transmembrana, un dominio tipo inmunoglobulina llamado α_3 , que está altamente conservado y constituye la unión a las células CD8+, y una región altamente polimórfica formada por los dominios α_1 y α_2 , a la que se unen los pépti-

dos antigénicos; la β_2 -m se une a la cadena a y ayuda a mantener la conformación adecuada de la molécula.

1.2.6.3.2. Distribución de la β_2 -microglobulina en las células del organismo y del SNC

Las moléculas del CMH de clase I están presentes en la superficie de casi todas las células nucleadas, no encontrándose en los hematíes ni en el trofoblasto.^{262,263} En condiciones normales, el tejido cerebral no expresa moléculas del CMH de clase I, aparentemente como un mecanismo de protección frente a la vigilancia inmunológica de los linfocitos T. En estudios de tejido cerebral realizados con anticuerpos monoclonales, la expresión de moléculas de clase I se encuentra restringida a las células endoteliales.²⁶⁴ El reconocimiento por parte de los linfocitos T de los antígenos presentados por dichas células endoteliales podría favorecer su migración y producción de citocinas, lo que aumentaría la expresión del CMH de clase I en otras células del SNC.

Las células del SNC pueden expresar moléculas de clase I en circunstancias especiales. En modelos *in vitro* se ha observado la expresión de dichas moléculas en líneas celulares de neuroblastoma y células gliales expuestas a IFN- β , IFN- γ y TNF- α , así como sobrenadante de linfocitos activados.^{265,266,267,268,269,270} También se ha demostrado la expresión de moléculas del CMH de clase I, incluida la β_2 -m, por parte de células endoteliales e incluso neuronas, además de células inflamatorias y endoteliales del cerebro de ratones tras la inoculación del virus Sindbis.²⁷¹ Además, se ha documentado la presencia de moléculas de clase I en el SNC de pacientes con esclerosis múltiple^{272,273} o tumores cerebrales.²⁶⁴ La expresión de moléculas del CMH en el SNC en el contexto de enfermedades infecciosas, autoinmunes o tumorales (tanto por células inflamatorias infiltrantes como por las células endoteliales, endoteliales, astrocitos, oligodendrocitos, microglía y neuronas) probable-

mente tiene un papel en la defensa inmunológica, la cual puede ser desbordante y contribuir al daño cerebral.

1.2.6.3.3. β_2 -microglobulina libre

La β_2 -m está unida a la cadena pesada del CMH de clase I por medio de una unión no covalente, y es hidrosoluble. Así, puede disociarse del resto del CMH y difundir por los fluidos extracelulares. La β_2 -m libre juega un papel importante en el mantenimiento de las cadenas pesadas de la superficie celular en un estado capaz de unirse a péptidos exógenos.^{263,274} Existen cadenas pesadas libres en la superficie de los linfocitos T y B activados, que provienen fundamentalmente de la disociación de moléculas de clase I en la membrana celular.^{275,276,277} Cuando la molécula de clase I se ha disociado, se vuelve a unir a péptidos en presencia de β_2 -m exógena. Por otro lado, la β_2 -m libre se puede intercambiar con la unida a moléculas de clase I, lo que a su vez podría facilitar el intercambio de péptidos.^{278,279} Si las moléculas de clase I se unieran con facilidad a péptidos exógenos, las células sanas estarían en riesgo de ser eliminadas por los linfocitos T citotóxicos, pero en condiciones fisiológicas esto no ocurre, probablemente porque ya están ocupadas por péptidos endógenos. No obstante, una concentración elevada de β_2 -m libre podría aumentar la formación de complejos antigénicos capaces de estimular a los linfocitos T,²⁷⁹ lo que podría tener implicaciones, tanto en la defensa inmunológica como en la patogenia de algunas enfermedades.

La concentración de β_2 -m libre en fluidos biológicos puede verse incrementada en situaciones de aumento de su producción y/o liberación al compartimento extracelular. Aunque no se conocen con exactitud los mecanismos que condicionan esta mayor producción de β_2 -m libre, generalmente se habla de una estimulación de células linfoides como fenómeno subyacente.^{280,281} La activación de macrófagos tisulares y la inducción de la ex-

presión de moléculas de clase I en la superficie de astrocitos y neuronas, también parecen contribuir al aumento de la β_2 -m libre en el SNC.^{264,267} Cabe recordar que casi todas las células nucleadas están dotadas del CMH de clase I en su superficie y pueden actuar como presentadoras de antígeno a los linfocitos T. Así, cualquier situación de recambio celular acelerado (es decir, de destrucción y reparación celulares aumentadas) podría incrementar la liberación de β_2 -m a los fluidos biológicos.

1.2.6.3.4. Eliminación de la Beta₂-microglobulina

La β_2 -m libre es una proteína de bajo peso molecular que se filtra a nivel glomerular renal. Parte de la β_2 -m filtrada es posteriormente reabsorbida en el túbulo proximal. En situaciones de fallo renal típicamente la concentración de β_2 -m aumenta en la sangre y disminuye en la orina, debido a la reducción de su filtrado glomerular.²⁶²

1.2.6.3.5. La Beta₂-microglobulina como biomarcador

1.2.6.3.5.1. Beta₂-microglobulina en sangre y orina

La β_2 -m ha sido empleada como biomarcador en el diagnóstico y seguimiento de diversas enfermedades que cursan con un incremento en su tasa de síntesis o liberación y, por tanto, un aumento en su concentración en sangre. Entre ellas destacan: enfermedades infecciosas, como la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), donde este marcador se correlaciona con la replicación viral y la depleción de linfocitos CD4+, o la mononucleosis infecciosa;^{280,282,283,284,285,286,287,288} trastornos inflamatorios, como la artritis reumatoide, el lupus eritematoso sistémico, el síndrome de Sjörgen o la enfermedad de Crohn;^{289,290,291,292} así como enfermedades linfoproliferativas, tales como la leucemia linfocítica crónica, el linfoma no Hodgkin, el mielo-

ma múltiple o la leucemia linfocítica aguda.^{293,294,295,296,297,298}

Aunque solo existen tres estudios al respecto, la β_2 -m parece constituir un marcador inespecífico de infección congénita por CMV, tanto en sangre fetal como neonatal.^{87,90,91} El punto de corte que se ha establecido a partir de estos estudios para diferenciar entre neonatos con y sin infección congénita por CMV es 5 mg/L.^{87,91} Las infecciones sintomáticas parecen asociarse a cifras por encima de 11,5 mg/L.⁹⁰

Los niveles séricos de β_2 -m también pueden aumentar por reducción de su filtrado glomerular en la insuficiencia renal.^{299,300,301} Por otro lado, la concentración de β_2 -m en orina aumenta en el daño tubular renal, y la monitorización de este marcador ha mostrado ser útil en el diagnóstico del rechazo agudo en el paciente con trasplante renal.^{302,303}

1.2.6.3.5.2. Beta₂-microglobulina en LCR

Antes de la actual era de la microbiología molecular, la β_2 -m se empleaba como marcador de la infección del SNC por el VIH, el cual se correlaciona con la carga viral y la severidad clínica, además de ser útil para monitorizar la respuesta al tratamiento antirretroviral.^{304,305,306} Asimismo, la β_2 -m podría ser un marcador de afectación del SNC en la leucemia aguda, el linfoma u otros tumores.^{307,308,309,310} La β_2 -m también se ha mostrado elevada en enfermedades reumáticas del SNC,³¹¹ en la esclerosis múltiple^{312,313} y en lesiones cerebrovasculares agudas.³¹⁴

La concentración de β_2 -m se encuentra elevada en el LCR de los pacientes con meningitis o meningoencefalitis, de modo que este marcador constituye una herramienta diagnóstica adicional para el estudio de los casos con sospecha de infección del SNC.^{315,316,317,318,319,320} Las investigaciones iniciales sobre la utilidad de este biomarcador en LCR de neonatos con infecciones del SNC fueron realizadas por nuestro grupo, y pusieron de manifiesto que las cifras de β_2 -m también se encuentran au-

mentadas en el LCR de los recién nacidos con meningitis o infecciones TORCH.^{321,322} El peso molecular de la β_2 -m es excesivamente alto para que atraviese la BHE, y en uno de los mencionados trabajos se observó que los neonatos con infecciones del SNC presentaban cifras más elevadas de β_2 -m en LCR que en suero, indicando producción intratecal.³²¹ Otro hallazgo interesante de este trabajo fue que, a diferencia de lo que ocurre con las proteínas y las células, la validez de la β_2 -m en LCR no parece verse afectada en caso de punción lumbar traumática y obtención de LCR hemático.

Aunque nuestros trabajos iniciales mostraron que la concentración de β_2 -m en LCR estaba elevada en las infecciones congénitas, y que este marcador podía servir como indicador diagnóstico de la afectación del SNC, no se examinó su correlación con la gravedad del daño, valorada mediante la clínica, los hallazgos de neuroimagen ni el seguimiento.

1.2.6.4. Enolasa neuronal específica

1.2.6.4.1. La enolasa neuronal específica como marcador de daño neuronal

El daño celular asociado a diferentes enfermedades del SNC se acompaña de la liberación de diversas proteínas que tienen su origen en diferentes elementos neurales, de modo que la concentración de estos marcadores de daño neuronal aumenta en el intersticio del tejido cerebral y, ulteriormente, en el LCR, la sangre y la orina. Algunas de las principales proteínas que se emplean como marcadores de daño neuronal son la enolasa neuronal específica (ENE), la proteína S-100, la isoforma cerebral de la creatinquinasa o la proteína ácida fibrilar glial.

Uno de los biomarcadores más empleados para estimar bioquímicamente la gravedad y la extensión del daño neuronal secundario a una noxa exógena es la ENE. Se trata de un enzima citoplasmático del metabolismo de la glucosa que se encuentra en forma de $\alpha\gamma$ -enolasa en las neuronas y en forma de $\alpha\gamma$ -enolasa en

las células neuroendocrinas. También existe en plaquetas y eritrocitos. La ENE se conoce principalmente como marcador del daño neuronal de origen hipóxico-isquémico.^{227,323,324,325,326,327,328,329} García-Alix y colaboradores publicaron en el año 1994 un importante estudio de 69 recién nacidos a término con encefalopatía hipóxico-isquémica perinatal, en los cuales se determinó la concentración de ENE en LCR en las primeras 72 horas de vida.³²⁶ La presencia de concentraciones elevadas de dicho marcador predijo un mayor riesgo de muerte o parálisis cerebral al año de edad. A partir de este y otros estudios posteriores,^{227,327-329} la ENE se emplea en muchas unidades neonatales como marcador de daño neuronal en el contexto de encefalopatía hipóxico-isquémica y otras enfermedades neurológicas destructivas.

1.2.6.4.2. La enolasa neuronal específica en las infecciones del SNC

La ENE ha sido específicamente estudiada en el contexto de infecciones del SNC, especialmente en la meningitis bacteriana.^{330,331} En un estudio realizado en población pediátrica, se observaron cifras elevadas de NSE en LCR con respecto a la población control en los pacientes con infecciones del SNC, incluyendo meningitis bacteriana aguda, tuberculosa y vírica.³³⁰ En este último subgrupo (n=46), nueve pacientes con infección por Paramixovirus presentaron cifras en el rango observado en los pacientes con meningitis bacteriana, mientras que el resto presentaron valores más bajos. En otro trabajo, este mismo grupo de investigadores no encontró cifras significativamente elevadas de ENE en el LCR de pacientes con sepsis y sin meningitis.³³²

Hasta el momento no se han examinado las concentraciones de ENE en el LCR de los pacientes con infecciones congénitas (TORCH) y afectación del SNC, entre estas la infección congénita por CMV. Por ello, se desconoce la relación entre este biomarcador de daño neuronal y la gravedad de la agresión al SNC, así como su

utilidad en estas enfermedades. Aunque puede argumentarse que la ENE se relaciona en mayor medida con daño agudo, también es posible que su cinética pueda traducir una lesión más continuada asociada a encefalitis subaguda u otros procesos aún operativos varias semanas tras el inicio de la infección. En estos procesos de daño cerebral, mediados por el agente infeccioso o por la respuesta inmune frente a él, puede ser de enorme interés examinar la correlación entre este biomarcador de daño neuronal y los marcadores de activación inmune e inflamación, como la β_2 -m y las citocinas.

1.3. ASPECTOS POR DILUCIDAR ACERCA DE LA LESIÓN DEL SNC ASOCIADA A LA INFECCIÓN CONGÉNITA SINTOMÁTICA POR CMV

Con el objeto de centrar al lector en el trabajo que seguidamente se presenta, a continuación se resumen las principales preguntas sin resolver en torno a la infección congénita sintomática por CMV que se abordaron en él.

- Existen pocos estudios sobre los hallazgos del análisis citoquímico del LCR en recién nacidos con infección congénita por CMV,^{27,38,39,42,99-102} y se desconoce la correlación entre dichos hallazgos y la gravedad de la lesión cerebral, reconocida por la clínica neurológica neonatal, los estudios de imagen o la evaluación del neurodesarrollo a largo plazo.^{38,39,42}
- Aunque un estudio previo de nuestro grupo mostró que la concentración de β_2 -m aumenta en el LCR de los neonatos con infecciones del SNC,³²¹ hasta ahora no se han estudiado específicamente los valores de esta proteína en LCR en la población de recién nacidos con infección congénita sintomática por CMV ni su capacidad para predecir la lesión cerebral asociada.
- Se desconoce si la meningoencefalitis secundaria a la infección congénita por CMV u otras infecciones TORCH se acompaña de la presencia de concentraciones elevadas de citocinas proinflamatorias en LCR durante el periodo neonatal.
- Hasta la fecha no se han estudiado las concentraciones de ENE en el LCR de los pacientes con infecciones congénitas y afectación del SNC, entre ellas la infección congénita por CMV.
- La prevalencia de microcefalia entre los neonatos con infección congénita sintomática por CMV es muy variable entre estudios, y existe controversia en cuanto a su relación con la gravedad de la afectación del SNC y, en consecuencia, la severidad de los hallazgos de neuroimagen y las repercusiones neurológicas a largo plazo.^{39,43,55,129,130} Esto se debe en parte a las diferentes definiciones operativas empleadas en los distintos trabajos. Mientras que la mayoría de autores consideran la microcefalia en términos absolutos,^{39,55,129,130} otros argumentan que el perímetro cefálico podría estar influido por la restricción del crecimiento que a menudo presentan los fetos con infección por CMV, de modo que la circunferencia craneal ajustada al peso podría tener una mayor capacidad predictiva de la lesión cerebral.⁴³
- Las pruebas de neuroimagen constituyen la mejor herramienta pronóstica disponible hasta el momento en los neonatos con infección congénita sintomática por CMV.^{37,42,43,46,109,124} Sin embargo, los principales estudios que definieron esta capacidad predictiva,^{42,43} incluyendo uno que estableció una escala de graduación pronóstica de los hallazgos,⁴³ pertenecen a la era de la realización de TC. Esta técnica actualmente se encuentra en desuso por la gran radiación que supone.^{127,128} Además, se ha demostrado que no es superior a la ecografía cerebral en la identificación y tipificación de las lesiones cerebrales secundarias a la infección congénita por CMV.^{37,109} No obstante, la capacidad de la ultrasonografía cerebral neonatal para predecir el pronóstico neu-

rológico a largo plazo en los niños con infección congénita por CMV esta validada únicamente por un trabajo que solo incluyó 18 pacientes sintomáticos.¹⁰⁹

- La RM craneal aporta información estructural detallada acerca de los trastornos del desarrollo cerebral secundarios a la infección congénita por CMV. Además, la alteración en la intensidad de la señal de la sustancia blanca se está caracterizando como una de las lesiones más habituales en estos pacientes. No obstante, las publicaciones acerca de los hallazgos de la RM craneal en los neonatos con esta enfermedad y su valor pronóstico consisten meramente en algunas series de escasos pacientes.^{25,28,33-35,37,109,121,124}
- En los recién nacidos con infección congénita sintomática por CMV, no se conoce bien la relación entre la presencia de material del virus en sangre (es decir, antigenemia o DNAemia positivas) y el riesgo de afectación del SNC y secuelas

neuroológicas a largo plazo, al margen de la sordera neurosensorial. Asimismo, apenas hay estudios sobre detección del virus en LCR y su relación con el pronóstico neurológico.¹⁰⁴

- Desde hace décadas sabemos de las secuelas neurológicas mayores que pueden presentar los niños nacidos con infección congénita sintomática por CMV, tales como déficit neurosensoriales, parálisis cerebral, retraso mental y epilepsia.^{39,42,43,45,46,129-132} Sin embargo, no se han examinado de modo sistemático y más a largo plazo los riesgos de trastornos motores o intelectuales más sutiles, así como las alteraciones en el comportamiento.^{121,129,132,135} No se conoce bien el estado de salud general de estos pacientes a lo largo de su infancia, y tampoco el impacto de la enfermedad sobre las capacidades académicas, extraescolares y sociales, la calidad de vida y la estructura familiar.^{46,129}

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

Hipótesis

La concentración de Beta₂-microglobulina en líquido cefalorraquídeo, un marcador de infección del sistema nervioso central en neonatos, constituye un indicador de la gravedad de la afectación del sistema nervioso central en recién nacidos con infección congénita sintomática por citomegalovirus.

Objetivos

Los **objetivos principales** de este trabajo fueron:

1. Determinar si las concentraciones de β_2 -m se encuentran elevadas en el LCR de los neonatos con infección congénita sintomática por CMV.
2. Examinar la correlación entre las concentraciones de β_2 -m en LCR y la gravedad de la alteración estructural del SNC establecida mediante los estudios de neuroimagen.
3. Estudiar la capacidad de la concentración de β_2 -m en LCR para predecir el neurodesarrollo a largo plazo en los neonatos con infección congénita sintomática por CMV.
4. Conocer la capacidad predictiva de este marcador en combinación con los hallazgos de neuroimagen.

Los **objetivos secundarios** fueron:

1. Caracterizar las alteraciones en el LCR de los neonatos con infección congénita sintomática por CMV, incluyendo además de las concentraciones de β_2 -m, el análisis citoquímico, las concentraciones de ENE y las citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF- α , así como su papel predictivo del neurodesarrollo.
2. Definir los hallazgos de neuroimagen de los recién nacidos con infección congénita sintomática por CMV y su relación con la evolución neurológica a largo plazo.
3. Evaluar de manera exhaustiva en los pacientes con infección congénita sintomática por CMV las alteraciones en las diferentes áreas del neurodesarrollo a largo plazo (función motora, desarrollo cognitivo y del lenguaje, desarrollo socio-emocional y conductual, funciones visual y auditiva y epilepsia), así como su repercusión funcional, en la salud general, la calidad de vida y el sistema familiar.
4. Identificar otros posibles predictores neonatales del neurodesarrollo a largo plazo en la infección congénita sintomática por CMV, así como conocer la capacidad pronóstica de las combinaciones de dichos factores predictores.

MÉTODOS

3. MÉTODOS

3.1. POBLACIÓN, ÁMBITO Y DISEÑO DEL ESTUDIO

Se incluyeron en este estudio todos los pacientes con infección congénita sintomática por CMV nacidos entre Enero de 1993 y Diciembre de 2009 e ingresados en el Servicio de Neonatología del Hospital Universitario La Paz de Madrid, un hospital público terciario y universitario. Fueron excluidos los pacientes con malformaciones mayores, síndromes genéticos o cromosómicos, otras infecciones congénitas asociadas u otras enfermedades significativas del SNC no relacionadas con la infección por CMV.

El trabajo se desarrolló en dos fases (**figura 12**). En una **primera fase** se estudiaron los hallazgos clínicos, en LCR y en la neuroimagen de los pacientes en el periodo neonatal, con el fin de definir los valores de β_2 -m en LCR en los recién nacidos con infección congénita sintomática por CMV y su correlación con las alteraciones en la neuroimagen. Para ello, los pacientes nacidos entre los años 1993 y 2000 fueron identificados retrospectivamente mediante una revisión sistemática de los informes clínicos de los recién nacidos ingresados en la Unidad de Neonatología durante esos años, y sus historias clínicas fueron revisadas. Los nacidos entre 2001 y 2009 fueron incluidos de forma prospectiva. Como población de referencia para la comparación de las cifras de β_2 -m en LCR se empleó a un grupo de neonatos a los que se realizó durante el periodo de estudio punción lumbar y determinación de β_2 -m en LCR por sospecha de sepsis y/o meningoencefalitis, los cuales finalmente presentaron cultivos estériles y un examen neurológico normal al alta, de modo que se descartó en ellos infección del SNC.

Posteriormente, entre los años 2010 y 2011, en una **segunda fase**, se evaluó de forma transversal el neurodesarrollo de los pacientes identificados y estudiados en la fase previa, con el objeto de conocer la capacidad

de la β_2 -m en LCR determinada en el periodo neonatal para predecir la evolución neurológica a largo plazo.

3.2. DEFINICIONES OPERATIVAS

Se consideró *infección congénita por CMV* la detección de IgM específica anti-CMV en sangre, el aislamiento de CMV en cultivo de orina y/o sangre, la detección del genoma viral mediante PCR en orina y/o sangre y/o la detección del Ag de CMV en sangre durante las dos primeras semanas de vida.¹ La infección fue considerada *sintomática* si la detección del virus estaba acompañada de al menos una de las alteraciones al nacimiento mostradas en la **tabla 5**.

Para la *evaluación del perímetro cefálico*, además de calcularse la desviación con respecto a la media al nacimiento de la población de niños con igual sexo y edad gestacional (z score),³⁵⁵ la circunferencia craneal se ajustó al grado de déficit de peso mediante el cálculo de un z score modificado.⁴⁵ Este se calcula restando al z score del peso el z score del perímetro cefálico. El z score modificado indica el número de DE en las que el perímetro craneal corregido para el déficit de peso diverge de la media. Los niños con un perímetro craneal proporcional a su peso tienen un z score modificado próximo a cero, mientras que aquellos con una cabeza pequeña en relación

Tabla 5. Signos clínicos cuya presencia fue indicadora de infección congénita por CMV de carácter sintomático

Signo clínico y descripción
CIR: peso al nacimiento por debajo de - 2 DE para el sexo y la EG ³⁵⁵
Petequias
Hepatomegalia
Esplenomegalia
Microcefalia: perímetro craneal por debajo de - 2 DE para el sexo y la EG ³⁵⁵
Trombocitopenia: conteo de plaquetas <100 x 10 ³ /μL
Hepatitis y/o colestasis: cifra de ALT >100 U/L o bilirrubina directa >3 mg/dl
Calcificaciones intracraneales, excluyendo vasculopatía de arterias estriadas

CIR, crecimiento intrauterino retardado; DE, desviación estándar; EG, edad gestacional; ALT, alanino aminotransferasa

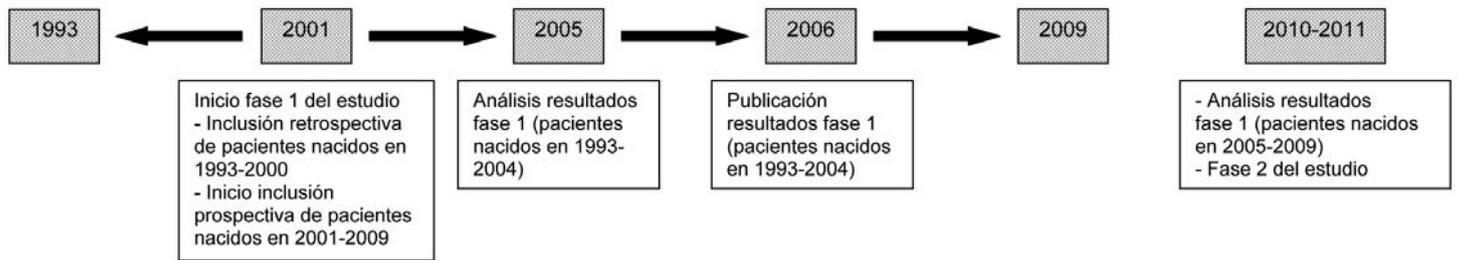


Figura 12. Representación esquemática del desarrollo del estudio

al peso tienen un z score modificado con valor negativo. En los niños con microcefalia en términos absolutos, se consideró que además tenían *microcefalia en proporción al peso* cuando el perímetro craneal ajustado al déficit de peso se encontró por debajo de -2 DE con respecto a la media; es decir, cuando el z score modificado del perímetro cefálico fue menor de -2 .

La *evaluación de la audición* en el periodo neonatal se llevó a cabo mediante PEATC, y se consideró discapacidad auditiva (sordera) la presencia de un umbral auditivo igual o mayor de 20 dB.

Se consideró que un paciente tenía una *afectación del SNC* en presencia de microcefalia en relación al peso, calcificaciones intracraneales, excluyendo la vasculopatía de las arterias lenticuloestriadas como hallazgo aislado, proteínas o conteo de células blancas elevados en LCR en ausencia de una punción lumbar hemática, coriorretinitis o sordera neurosensorial.

3.3. ANÁLISIS DEL LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Tanto en la cohorte retrospectiva como en la prospectiva, la evaluación del LCR incluyó un análisis citoquímico estándar, con la determinación de las concentraciones de glucosa y proteínas, y el conteo de células blancas, así como la cuantificación de la concentración de β_2 -m y ENE. Estos dos biomarcadores se determinan sistemáticamente en el centro del estudio en las muestras de LCR de cualquier

neonato en el que se sospeche infección del SNC desde el año 1990. En algunos pacientes de la cohorte estudiada prospectivamente fue posible obtener una alícuota adicional de LCR y efectuar en esta un análisis de las citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF- α .

Se consideró *pleocitosis* un número de células superior a $32/\text{mm}^3$ en un neonato a término y $29/\text{mm}^3$ en un recién nacido pretérmino, mientras que *proteínorraquia* se definió como una concentración de proteínas mayor de 170 mg/dl en un recién nacido a término y 150 mg/dl en un recién nacido pretérmino.¹⁹⁷

La determinación de β_2 -m fue realizada por inmunonefelometría mediante reactivos comerciales de Laboratorios Siemens (anteriormente Dade Behring) en un nefelómetro Prospec. El límite de detección fue de 170 $\mu\text{g/L}$ y se consideraron elevados valores por encima de 2,25 mg/L.³²¹ En algunos casos se realizó determinación simultánea de la concentración de β_2 -m en LCR y plasma, calcu-

Tabla 6. Clasificación de las alteraciones de la neuroimagen en recién nacidos con infección congénita por CMV

Grado	Descripción
0	No alteraciones o alteraciones no relacionadas con la infección por CMV
1	Calcificación periventricular puntiforme aislada y/o hiperecogenicidades en tálamo y ganglios basales (vasculopatía lenticuloestriada) ^{107,109-111}
2	Calcificaciones periventriculares discretas múltiples y/o ventriculomegalia moderada o severa, ³³⁷ en ausencia de otros signos de atrofia cerebral
3	Calcificaciones periventriculares extensas y/o atrofia cerebral, definida como ventriculomegalia, aumento del espacio subaracnoideo y surcos prominentes

Tomado y modificado de referencia 43

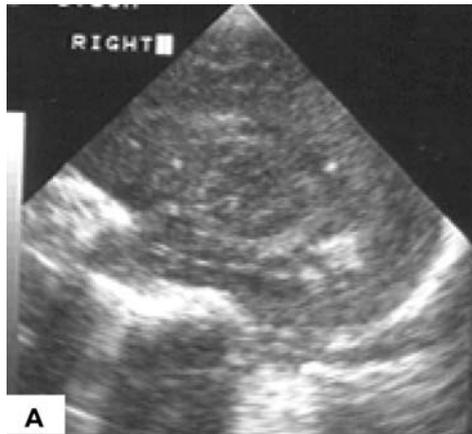
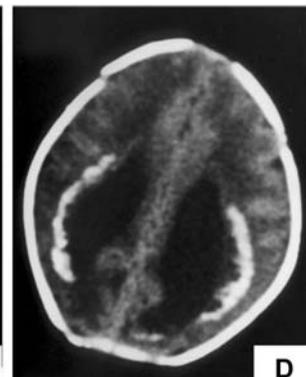
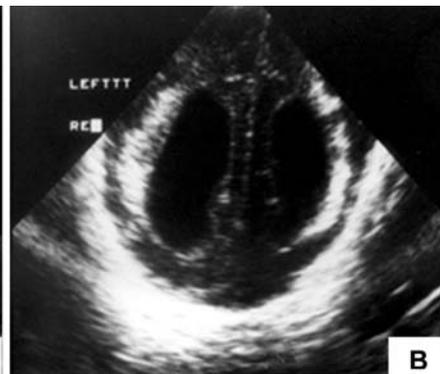
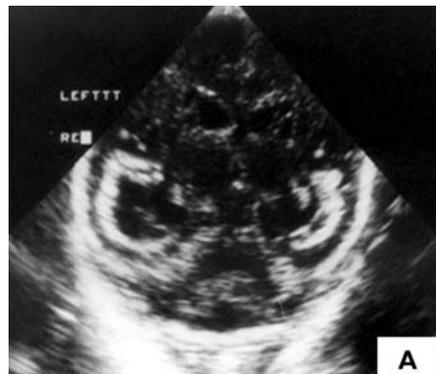


Figura 13. Cortes parasagitales de las ecografías cerebrales de dos neonatos con infección congénita por CMV que ilustran el sistema de clasificación. **A**, Se observan hiperecogenicidades lineales en tálamo y ganglios basales secundarias a vasculopatía de las arterias lenticuloestriadas (grado 1). **B**, La imagen muestra ventriculomegalia moderada, hiperecogenicidades (calcificaciones) periventriculares y subependimarias, así como vasculopatía lenticuloestriada (grado 2).



Figura 14. Hallazgos de neuroimagen de un recién nacido con infección congénita por CMV. **A** y **B**, Cortes coronales de la ultrasonografía cerebral que muestran calcificaciones periventriculares y ventriculomegalia grave. También se observa hiperecogenicidad y quistificación de los núcleos caudados. **C** y **D**, TC que confirma la presencia de calcificaciones periventriculares extensas y ventriculomegalia. Se pueden ver asimismo hipodensidad de la sustancia blanca, anomalías en la densidad cortical y paquigiria. Estas alteraciones fueron clasificadas como grado 3.



lándose la relación entre los niveles en ambos fluidos. Se consideró que la β_2 -m se encontraba anormalmente elevada en presencia de cifras superiores a 5 mg/L.^{87,91}

La concentración de *ENE* se determinó mediante enzoinmunoensayo (Laboratorios Roche). La sensibilidad del método fue 0,05 ng/ml y se consideraron anormalmente altos valores superiores a 17 ng/ml.³²⁶

La *IL-6* se midió mediante enzoinmunoensayo in house, y el *TNF- α* mediante ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas DuoSet (Laboratorios R&D Systems). Los límites de detección fueron 1 pg/ml y 7 pg/ml, respectivamente.

En los pacientes estudiados retrospectivamente, se tomaron los resultados de los análisis de LCR realizados de las historias clínicas. En los pacientes incluidos de forma prospectiva, se realizó al menos una punción lumbar en el periodo neonatal, tan pronto como se sospechó una infección connatal con afectación del SNC o se llegó al diagnóstico de infección congénita por CMV, siempre y cuando las condiciones clínicas del paciente lo permitieran y antes de iniciar tratamiento antiviral en los neonatos en los que este fue indicado. En los pacientes de la cohorte estudiada prospectivamente que presentaron afectación del SNC y recibieron tratamiento con ganciclovir, se realizaron punciones lumbares y análisis de LCR seriados a lo largo del tratamiento.

3.4. ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN

Las pruebas de neuroimagen incluyeron ultrasonografía, TC y/o RM craneales realizadas en el periodo neonatal. En los años sucesivos, las *ultrasonografías* se realizaron mediante diferentes equipos, a saber, Toshiba SSH-140 A con sonda de 5 MHz y 7,5 MHz, Siemens Sonoline Versa Plus Power Doppler (versión 2.3.0) con sonda sectorial y lineal de 5 y 7,5 MHz, Toshiba Nemio XG y General Electric Vivid S5, ambos con sondas sectoriales y microconvex de 5 a 12 MHz. Las ecografías cerebrales se realizaron en diferentes

ejes de los planos coronal, sagital y parasagital, a través de la fontanela anterior. Para la evaluación de la superficie cerebral, el transductor fue angulado (planos tangenciales) hacia las superficies cerebrales frontal y occipital (planos coronales), y hacia ambas convexidades hemisféricas (planos sagitales). Se emplearon el Doppler color o el Power Doppler para examinar las anomalías en el patrón vascular de la superficie cerebral.³³⁴ Las imágenes fueron guardadas en forma de vídeo y copias en papel. Las *TC* se realizaron mediante una técnica de alta resolución en cortes continuos de 5mm de grosor. Las imágenes de *RM* se obtuvieron mediante un equipo de 0,5 o 1,5 Tesla, e incluyeron secuencias spin echo, potenciadas en T1 y T2, con cortes de 5mm de grosor y 2mm de separación.

La ecografía cerebral fue la técnica de neuroimagen de primera elección en la gran mayoría de los pacientes. En los años previos a 2003, la prueba más habitualmente empleada para complementar a la ecografía, especialmente en pacientes con hallazgos ultrasonográficos patológicos, fue la *TC* craneal. A partir de 2003, la *RM* fue la prueba de neuroimagen asociada a la ecografía, sobre todo los pacientes con ecografía patológica, con el objeto de aumentar el rendimiento en la detección de alteraciones.^{3,37,109}

Los hallazgos de neuroimagen fueron evaluados de forma ciega a los hallazgos de LCR y a los resultados del seguimiento neurológico a largo plazo por un mismo investigador (Dr. Fernando Cabañas), quien los graduó de acuerdo a un sistema de clasificación modificado que ha mostrado correlacionarse con la evolución neurológica a largo plazo de los recién nacidos con infección congénita sintomática por CMV⁴⁵ (**tabla 6, figuras 13 y 14**). La ventriculomegalia se clasificó en leve, moderada o grave.³³⁵ Asimismo, se prestó especial atención a la presencia de hiperecogenicidad periventricular,³³⁶ germinolisis, quistes periventriculares, disgenesia del cuerpo calloso,³³⁷ trastornos de migración neuronal (TMN),^{337,338} e hipoplasia cerebelosa. También se registró la

presencia o ausencia de la señal característica de la mielina en el brazo posterior de la cápsula interna en las secuencias potenciadas en T1 y T2 a la edad de término, así como las alteraciones en la intensidad de la señal en la sustancia blanca (aumento en las secuencias potenciadas en T2 y disminución en las potenciadas en T1).

3.5. SEGUIMIENTO NEUROEVOLUTIVO

La evolución a largo plazo de los pacientes supervivientes se evaluó mediante visitas realizadas específicamente para este estudio. Dichas visitas incluyeron la *evaluación antropométrica* (peso, talla, índice de masa corporal y perímetro craneal), considerándose normales las determinaciones que se encontraron entre -2 y $+2$ DE con respecto a la población de referencia.³⁵⁹ Se realizó una entrevista clínica acerca de la *salud general* del niño, en la que se preguntó sobre enfermedades, hospitalizaciones, medicación habitual y seguimiento por parte de diferentes especialistas médicos. Se interrogó acerca de la presencia o no de *epilepsia* y los resultados de las evaluaciones de las *funciones visual y auditiva*. Con respecto a la evaluación auditiva en el seguimiento, de nuevo, se consideró sordera significativa la presencia de un umbral neurosensorial igual o superior a 20 dB. Se registró si la sordera había tenido un curso estable, progresivo (pérdida igual o superior a 10 dB con respecto a una o varias evaluaciones previas) o había remitido (pérdida inferior a 20 dB en la evaluación más reciente, con déficit más acusado en una o varias evaluaciones previas). Se consideró sordera de inicio tardío la aparición de un déficit igual o superior a 20 dB después de una o varias evaluaciones normales.

Se realizó en todos los niños una *exploración neurológica estructurada*. A continuación se describen las pruebas que se realizaron para la evaluación de los dominios motor, cognitivo y conductual en los pacientes del estudio.

Evaluación motora. A partir de los hallazgos obtenidos en la exploración neurológica se determinó la presencia o no de parálisis cerebral y se clasificó esta de acuerdo con la definición y los criterios operativos del grupo de trabajo europeo para la parálisis cerebral (*Surveillance for Cerebral Palsy in Europe*).³⁴⁰ La valoración del grado de afectación funcional motora se realizó mediante los siguientes sistemas de graduación: el *Gross Motor Function Classification System* (GMFCS)³⁴¹ para la función motora gruesa (postura, equilibrio, deambulación); y para la función motora fina manual se utilizó la *Bimanual Fine Motor Function Classification* (BFMF).³⁴² En ambas escalas las puntuaciones van de 1 a 5, indicando las puntuaciones más altas un mayor grado de discapacidad.

Dado que en el momento actual no existe un sistema de graduación de las alteraciones oromotoras en los niños con parálisis cerebral, clasificamos estas en leves, moderadas y graves. Se consideraron alteraciones leves aquellas alteraciones en el control de la musculatura orofacial que interferían con el desarrollo normal del habla, pero que permitían un habla inteligible; alteraciones moderadas fueron aquellas que afectaban a la inteligibilidad del lenguaje hablado y condicionaban un retraso en la adquisición del lenguaje, o requerían apoyo por parte del logopeda con el fin de conseguir un habla normal; y/o que afectaban al proceso de alimentación, pero que permitían una alimentación oral independiente; se consideraron alteraciones severas cuando impedían la transmisión oral del lenguaje y/o la alimentación por vía oral.

En los niños de 3 años o menos, se evaluó el desarrollo de la función motora mediante la escala de desarrollo motor del test de desarrollo de Bayley, 3ª edición.³⁴³ En los niños mayores de 3 años que no tenían parálisis cerebral se realizó una evaluación del desarrollo de la función motora y de las habilidades motoras más complejas mediante el *Movement ABC-2 test* (*Movement Assessment Battery for Children-second edition*).³⁴⁴

La tercera edición del test de desarrollo de Bayley (2006) consta de cinco escalas: cognitiva, lenguaje (receptivo y expresivo), motora (motricidad fina y grosera), socioemocional, y comportamiento adaptativo. La puntuación promedio de la población de referencia es 100 ± 15 , y puntuaciones más altas representan mejores resultados. El objetivo fundamental de este instrumento es identificar la existencia de retraso en el desarrollo en niños desde los dos meses hasta los tres años y medio de edad. Asimismo, proporciona información cuantitativa y cualitativa para poder realizar comparaciones con grupos de iguales en trabajos de investigación. Esta tercera edición del test de Bayley supone una actualización y mejora de la edición anterior y ha sido validada mediante su comparación con otros instrumentos como el *Weschler Preschool and Primary Scale of Intelligence, Third Edition* (WPPSI-III, 2002), las *Peabody Developmental Motor Scales, Second Edition* (PDMS-2, 2000) y el *Adaptive Behavior Assessment System, Second Edition* (ABAS-II, 2003). La escala motora se divide en dos subescalas: motricidad fina (destreza manual, planificación motora, coordinación viso-motriz, manipulación) y grosera (movimiento del cuerpo y las extremidades, posición estática, movimiento, locomoción, coordinación y equilibrio), lo que permite obtener datos de cada uno de los dominios por separado.

El *Movement ABC-2* (2007) es un conjunto de pruebas que valoran las habilidades motoras desde los 3 hasta los 16 años. Las pruebas se agrupan en las siguientes áreas: destreza manual, equilibrio estático y dinámico y puntería-habilidades visomotoras. Se consideran normales las puntuaciones que se sitúan en un percentil igual o superior al 15 y claramente patológicas aquellas por debajo del percentil 5. Este sistema de evaluación se utiliza tanto en clínica como en investigación y permite la detección y cuantificación de alteraciones motoras menores, no detectadas mediante una exploración neurológica convencional. Entre otras cosas, es útil para eva-

luar la lateralidad, la existencia de asimetrías, las habilidades motoras finas y la coordinación visomotora. Recientemente se ha validado el test en una muestra representativa de niños españoles, comprobándose su similitud con la de la muestra británica del test original, lo que permitirá comparar los datos que obtengamos con los de la población de referencia.³⁴⁵

Evaluación cognitiva. En los niños de 3 años y medio o menos de edad el desarrollo cognitivo y del lenguaje se evaluó mediante las subescalas cognitiva y del lenguaje del test de Bayley, así como con las respuestas obtenidas de la escala socioemocional.³⁴³ En los niños de 4 a 6 años la evaluación cognitiva se llevó a cabo con el test de Wechsler para preescolares y niños de primaria, tercera edición en castellano (WPPSI-III, 2010).³⁴⁶ Este test está compuesto por subtest verbales y de ejecución y brinda tres cocientes intelectuales: verbal, de ejecución y total. Dicha tercera edición en castellano ha sido recientemente publicada e incorpora baremos contruidos a partir de una muestra de 1220 niños españoles recogida entre 2008 y 2009. En los pacientes de entre 6 y 17 años las capacidades cognitivas se valoraron mediante la escala de inteligencia de Wechsler para niños, cuarta edición en español (WISC-IV, 2005).³⁴⁷ Dicha escala contiene 15 subtest, 10 principales y 5 optativos, que dan lugar a cinco índices: comprensión verbal, razonamiento perceptivo, velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, y cociente intelectual global. En ambas escalas de Wechsler, la puntuación promedio de la población de referencia es 100, y los resultados son mejores cuanto mayor es la puntuación. Se consideran puntuaciones límite (*borderline*) aquellas situadas entre 70 y 84 puntos; indican retraso moderado las puntuaciones entre 50 y 69; por último, puntuaciones inferiores a 50 corresponden a un retraso severo.

Evaluación conductual. El cuestionario de comportamiento de Achenbach para niños de 1,5 a 18 años (*Child Behavior Checklist for*

Ages 1.5-5 and 6-18 - CBCL/1.5-5 and CBCL/6-18 ASEBA) es un instrumento de detección de alteraciones conductuales en niños con edades comprendidas en este rango, ampliamente utilizado tanto en clínica como en investigación.³⁴⁸ El test está validado sobre una muestra de más de 700 niños sanos representativos de la sociedad estadounidense en 1999. Los padres o cuidadores más cercanos son los que contestan el cuestionario, que consiste en múltiples preguntas cerradas (tres posibles respuestas según la frecuencia del comportamiento observado) y algunas preguntas abiertas, en las que los padres plantean sus preocupaciones o describen aspectos de la conducta de sus hijos que les parecen relevantes. Por medio de un procesamiento informático de las respuestas al cuestionario, se obtienen puntuaciones en escalas diferentes. Para los niños entre 1,5 y 5 años, la escala de síndromes ofrece puntuaciones para las siguientes áreas: comportamiento agresivo, ansiedad y depresión, problemas de atención, reactividad emocional, repercusión somática, retraimiento social y alteraciones del sueño. Para los niños entre 6 y 18 años, dicha escala se divide en: ansiedad / depresión, retraimiento / depresión, quejas somáticas, problemas de socialización, problemas de pensamiento, comportamiento anti-social y conducta agresiva. Asimismo, y de acuerdo con los criterios de la Clasificación de Enfermedades Mentales (DSM-IV), se ofrece una aproximación al diagnóstico de las siguientes alteraciones psiquiátricas en niños entre 1,5 y 5 años: problemas afectivos, ansiedad, trastorno por déficit de atención-hiperactividad, trastornos del espectro autista y comportamiento oposicionista-desafiante. Para los niños mayores de 6 años, dichas alteraciones psiquiátricas son: problemas afectivos, ansiedad, problemas somáticos, trastorno por déficit de atención-hiperactividad, comportamiento oposicionista-desafiante y conducta anti-social. Para estas dos escalas (síndromes y orientación a diagnósticos psiquiátricos), las puntuaciones de cada niño se

comparan con las de su grupo de edad y sexo y el resultado estará, de acuerdo con la población de referencia, dentro de un rango normal (menor del percentil 90), de un rango límite (*borderline*, correspondiente al percentil 90-97) o dentro del rango clínico o patológico (percentil superior a 97). La escala de competencias (exclusiva para niños a partir de 6 años) ofrece puntuaciones en las áreas siguientes: actividades, social y escolar. En esta escala los niños con competencias más limitadas puntúan de forma inferior. Se considera normal una puntuación superior al percentil 10, límite una puntuación entre los percentiles 3 y 10 y patológico un puntaje inferior al percentil 3.

El cuestionario de comportamiento para niños de Achenbach se ha utilizado con fines de investigación en los siguientes grupos: niños de bajo peso al nacimiento procedentes de familias con bajos recursos económicos, niños en situación de riesgo social, gemelos monocoriales, niños con alteraciones específicas del neurodesarrollo y otros grupos en diferentes países y entornos culturales, habiéndose demostrado una buena fiabilidad y validez del test. En España disponemos de una versión en castellano, traducida y distribuida por la Facultad de Psicología de la Universitat Autònoma de Barcelona. Esta versión fue la que se utilizó en nuestro estudio.

Con el objeto de conocer más aspectos sobre la *repercusión funcional* de la enfermedad y su impacto en la *calidad de vida*, en las visitas de seguimiento se interrogó acerca de la escolaridad de los pacientes y las necesidades de ayuda profesional en las funciones de la vida diaria. Asimismo, para la evaluación del *impacto familiar* de la enfermedad, los padres cumplimentaron el cuestionario de Donenberg y Baker.³⁴⁹ Este instrumento, orientado especialmente a familias de niños con trastornos de comportamiento, ha sido traducido al castellano y aplicado con éxito en niños españoles por Presentación-Herrero y colaboradores.³⁵⁰ Dicho cuestionario trata de evaluar la repercusión que los niños ejercen sobre dife-

Tabla 7. Clasificación de las alteraciones en el neurodesarrollo a largo plazo en niños con infección congénita por CMV

Leves o ausentes
Grado < II en GMFCS Puntuación en las escalas motora, cognitiva y del lenguaje del TD Bayley >84 Cociente intelectual global > 70 Audición normal o casi normal Visión normal o casi normal No alteraciones de conducta o alteraciones no relacionadas con la enfermedad por CMV
Moderadas
Grado II-III en GMFCS Puntuación en las escalas motora, cognitiva y del lenguaje del TD Bayley 70-84 Cociente intelectual global 50-70 Epilepsia controlada con medicación* Déficit auditivo parcial compensado total o parcialmente con audífonos u otras ayudas Alteración visual, pero visión útil Problemas afectivos, ansiedad, problemas somáticos, trastorno por déficit de atención-hiperactividad, comportamiento oposicionista-desafiante o conducta anti-social,** todos ellos atribuibles a la enfermedad por CMV
Graves
Grado IV-V en GMFCS Puntuación en las escalas motora, cognitiva y del lenguaje del TD Bayley <70 Cociente intelectual global < 50 Epilepsia no controlada con medicación Ninguna capacidad auditiva, incluso con audífonos, implantes u otros dispositivos Visión únicamente de luces o cosas en movimiento o no visión útil Trastornos del espectro autista** atribuible a la enfermedad por CMV

GMFCS, Gross Motor Function Classification System; *BFMF*, Bimanual Fine Motor Function Classification; *TD*, test de desarrollo

*Excluyendo convulsiones febriles sin necesidad de tratamiento mantenido

**Puntuación superior al percentil 97 en las escalas de las correspondientes enfermedades mentales del cuestionario de comportamiento de Achenbach

rentes áreas del funcionamiento familiar. Consta de 50 ítems en total, de los cuales 48 tienen cuatro alternativas de respuesta (“casi nunca”, “algunas veces”, “muchas veces” y “casi siempre”) y los dos últimos tienen siete posibles respuestas (desde “mucho más fácil” hasta “mucho más difícil”). Los 48 primeros están divididos en cinco categorías: la primera se compone de 15 ítems referidos a los sentimientos y actitudes de los padres hacia su hijo; la segunda presenta 10 ítems relacionados con el impacto del hijo sobre la vida social de la familia; la tercera consiste en siete ítems referidos a las repercusiones del niño en el ámbito económico; la cuarta se compone de siete ítems que analizan el impacto del hijo sobre la relación de la pareja; y la quinta categoría consta de nueve ítems relacionados con el impacto del niño sobre sus iguales. Los dos últimos ítems hacen referencia a cuestiones ge-

nerales relacionadas con el grado de dificultad de convivir con el hijo y la influencia que ejerce este sobre la familia. En nuestro estudio empleamos la versión en castellano de este cuestionario, cedida por la Dra. M^a Jesús Presentación, del Departamento de Psicología Evolutiva, Educativa, Social y Metodología de la Universitat Jaume I de Castellón. Las respuestas se puntuaron de 0 a 3, representando el valor 0 el mínimo impacto familiar y el valor 3 el máximo impacto. Las familias control puntúan alrededor de 0 en cada una de las categorías y preguntas generales.³⁵⁰

Cuando no se localizó a un paciente o no fue factible realizar la evaluación de seguimiento de forma presencial, se recogieron a partir de las historias clínicas los resultados de las visitas realizadas en la consulta de Neurología. Si el paciente no era seguido por el Servicio de Neurología de nuestro centro,

se intentó llevar a cabo una entrevista telefónica dirigida con al menos uno de los progenitores.

Todas las evaluaciones de seguimiento se llevaron a cabo por un mismo investigador (Dra. Miriam Martínez-Biarge), que no conocía a los pacientes ni había participado en la fase previa del trabajo. En particular, los exámenes se hicieron de forma ciega tanto a los resultados del estudio del LCR como a los hallazgos en la neuroimagen. Las alteraciones en el neurodesarrollo se clasificaron en ausentes, leves, moderadas o graves (**tabla 7**). Aquellos casos en los que el test de desarrollo de Bayley o las escalas de inteligencia no fueron aplicables por grave afectación neurológica se catalogaron como déficit cognitivo grave. Los pacientes fallecidos fueron incluidos en el mismo grupo que aquellos con secuelas neurológicas graves. Además de recogerse los datos relacionados con el estudio, se elaboró para cada niño un informe detallado con todos los resultados de las visitas de seguimiento, además de una guía de recomendaciones para el Pediatra de Atención Primaria, el Colegio, el Centro de Atención Temprana y /o el resto de profesionales que atendían al niño.

3.6. REGISTRO DE LOS DATOS

Los datos demográficos y clínicos, así como los resultados de las pruebas complementarias y la evaluación del neurodesarrollo fueron registrados en cuadernos de recogida de datos e introducidos en una base de datos del programa Excel diseñados específicamente para este estudio.

3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se expresaron como números y porcentajes. Las variables continuas se expresaron como media y DE si seguían una distribución normal o como mediana y rango si no seguían una distribución normal. Las variables categóricas fueron comparadas entre grupos usando el test de

chi-cuadrado o el test exacto de Fisher, según su distribución. La comparación entre variables continuas de dos grupos se realizó mediante el test de la T de Student o el test de la U de Mann-Whitney. La comparación de medias entre más de dos grupos se realizó mediante análisis de la varianza (Anova), mientras que para la comparación de medianas entre más de dos grupos se empleó la prueba de Kruskal-Wallis. La relación lineal entre variables continuas se evaluó mediante el coeficiente de correlación de Pearson (r) como test paramétrico o mediante el coeficiente de correlación de Spearman (r_s) como test no paramétrico. Para ajustar por el efecto de factores de confusión, se utilizaron modelos de regresión lineal o logística binaria. Para aquellos marcadores que mostraron una asociación significativa con los resultados desfavorables, se realizó un análisis de características operativas del receptor (ROC) con el objeto de identificar los puntos de corte óptimos que discriminaran entre resultados favorables y desfavorables. El punto de corte óptimo para cada marcador fue identificado como el de mayor valor de sensibilidad multiplicado por especificidad. Se expresó el área bajo la curva ROC, así como su error estándar, como índice de la precisión predictiva de cada marcador. El rango del área bajo la curva fue desde 0,5 (valor que representa ausencia de capacidad predictiva) hasta 1,0 (que corresponde a la máxima capacidad predictiva). Para todos los análisis estadísticos se consideró significativo un valor de $P < 0,05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS.

3.8. ASPECTOS ÉTICOS

Ambas fases del trabajo fueron aprobadas por el Comité de Ética en Investigación Clínica del Hospital La Paz. Se obtuvo consentimiento informado por escrito de los padres de los pacientes incluidos en la cohorte prospectiva de la primera fase del estudio, así como de todos los pacientes en los que se evaluó en neurodesarrollo a largo plazo en la segunda fase.

3.9. FINANCIACIÓN

Este trabajo fue patrocinado por Laboratorios Roche mediante un convenio de colaboración. Dicha financiación se obtuvo al inicio de la segunda fase del trabajo, y se empleó para la com-

pra de los test de evaluación de las funciones motora, cognitiva y conductual. No existió conflicto de intereses, dada la naturaleza no intervencionista del estudio, y que este patrocinio se estableció una vez se habían realizado los estudios bioquímicos en LCR.

RESULTADOS

4. RESULTADOS

4.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DE LOS PACIENTES

La **figura 15** resume el reclutamiento y seguimiento de los sujetos del estudio. Se identificaron un total de 29 neonatos con infección congénita sintomática por CMV, de los cuales tres fueron excluidos (dos por presencia de malformaciones mayores y uno por un síndrome cromosómico). De los 26 pacientes que formaron la población de estudio, 15 nacieron después del año 2000 y fueron incluidos prospectivamente. Durante el periodo de estudio se realizó medición de β_2 -m en el LCR de 93 neonatos en los cuales se descartó infección del SNC y que mostraron un examen neurológico normal al alta. Este grupo de neonatos constituyó la población control para dicho biomarcador.

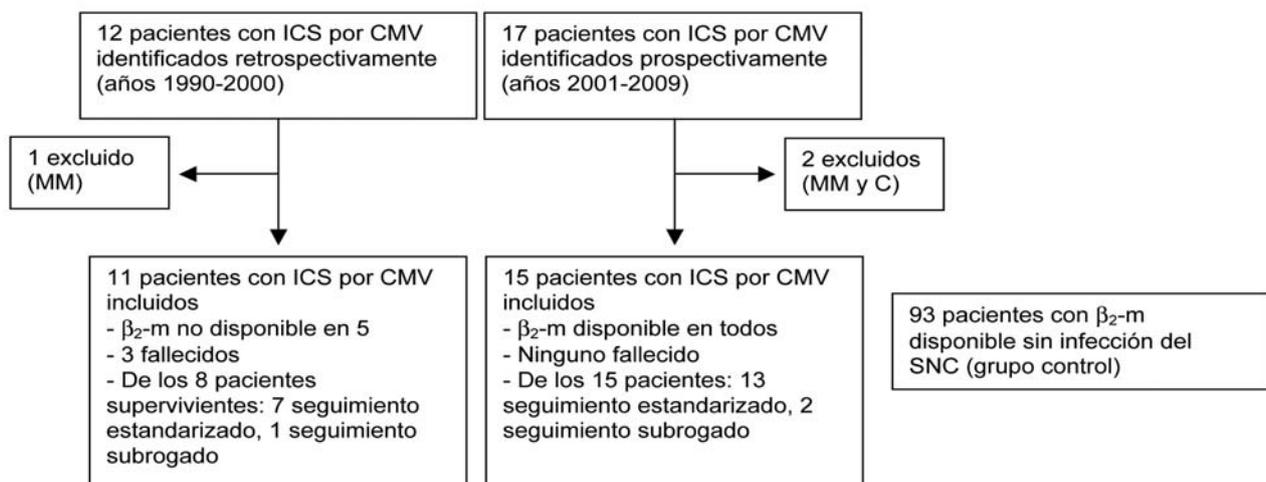
4.1.1. Características perinatales

Las principales características perinatales y la antropometría al nacimiento de los pacientes con infección congénita sintomática por CMV se muestran en la **tabla 8**. En ningún caso se realizó cribado serológico sistemático de CMV durante la gestación. Se observó retardo del crecimiento intrauterino en las ecografías realizadas

Tabla 8. Características perinatales y somatometría al nacimiento de 26 recién nacidos con infección congénita sintomática por CMV

Características	
Sexo masculino - n° (%)	14 (53%)
Edad gestacional (semanas) Media \pm DE	37,2 \pm 2,0
Peso (gr) Media \pm DE	2228 \pm 648
Talla (cm) Media \pm DE	44,5 \pm 4,8
Perímetro craneal (cm)	30,4 \pm 2,5
Nacimiento por cesárea - n° (%)	13 (50%)
Apgar a los 5 minutos Mediana (rango)	9 (7-10)
<5 - n° (%)	0
pH arteria umbilical (n=15) Media \pm DE	7,23 \pm 0,1

durante la gestación en 14 de los casos (53%). Dichas ecografías mostraron alteraciones cerebrales en 10 pacientes (38%), las cuales consistieron en ventriculomegalia (8 casos), microcefalia (3), hipoplasia cerebelosa (1) y/o disgenesia del cuerpo calloso (1). Otros hallazgos ultrasonográficos patológicos intraútero fueron: derrame pericárdico en un paciente y hematomía más cardiomegalia en otro. En tres gestantes con hallazgos ecográficos patológicos se realizó serología frente a CMV; en dos de ellas se detectó IgM anti-CMV positiva, mientras que una tercera presentó IgG anti-CMV positiva e IgM negativa. En una de las pacientes con anomalías cerebrales fetales y seroconversión frente a CMV se realizó amniocentesis y la detección del genoma del virus mediante PCR en líquido amniótico fue positiva. Ni esta gestante ni ninguna otra del estudio recibieron tratamiento para la infección fetal por CMV.



ICS, infección congénita sintomática; MC, malformación mayor; C, cromosopatía

Figura 15. Representación esquemática del reclutamiento y seguimiento de los pacientes del estudio

Tabla 9. Hallazgos clínicos de la infección congénita sintomática por CMV

Característica	Nº/total (%)
Prematuridad	9/26 (34%)
CIR	15/26 (57%)
Petequias y/o equimosis	14/26 (53%)
Hepato/esplenomegalia	12/26 (46%)
Microcefalia	20/26(76%)
Microcefalia tras ajustar perímetro craneal al déficit de peso	8/26 (30%)
Sordera neurosensorial	17/25 (68%)
Coriorretinitis	1/24 (4%)
Hepatitis (ALT >100 U/L)	7/26 (26%)
Hiperbilirrubinemia directa (>3 mg/dl)	8/26 (30%)
Trombocitopenia (<100 000/mm ³)	11/26(42%)
Afectación del SNC*	20/26 (76%)

*Definida como microcefalia en relación al peso de nacimiento, calcificaciones intracraneales, protenorraquia, pleocitosis, coriorretinitis o sordera neurosensorial

4.1.2. Manifestaciones clínicas

La **tabla 9** resume las manifestaciones clínicas de los recién nacidos con infección congénita sintomática por CMV. La afectación del sistema retículoendotelial (en forma de hepatomegalia, esplenomegalia, hepatitis, colestasis y/o plaquetopenia) fue el hallazgo más común, afectando a 17 de 26 pacientes (65%). La cifra de plaquetas fue inferior a 75000/mm³ en siete de los casos (26%), y se encontró por debajo de 50000/mm³ en cinco (19%). Únicamente un paciente precisó transfusión de plaquetas, así como de plasma fresco, en el contexto de coagulación intravascular diseminada. Además de este, otros dos casos presentaron trastorno de la coagulación, ambos en relación con disfunción hepática.

En el examen neurológico, se describieron alteraciones en el tono, la postura, los movimientos y/o los reflejos miotáticos en 15 pacientes (57%), dos de los cuales presentaron además anormalidad en la capacidad de despertar y mantener la vigilia. Ningún paciente presentó convulsiones. Se realizó electroencefalograma a 24 pacientes (92% de la población total), y el único hallazgo fueron anomalías focales en un caso, siendo el trazado normal en el resto. A excepción de dos pacientes, uno de ellos con una encefalopatía hipóxico-isquémica leve añadida a la infección por

CMV, todos los pacientes que presentaron una exploración neurológica anormal tuvieron además datos objetivos de afectación del SNC (como microcefalia en relación al peso, calcificaciones intracraneales, proteinorraquia, pleocitosis, coriorretinitis o sordera neurosensorial). Viceversa, de los 20 pacientes con estos criterios de afectación del SNC, solo 13 (65%) presentaron un examen clínico neurológico alterado.

La **figura 16** representa la frecuencia de los diferentes patrones de presentación clínica de la infección congénita por CMV en nuestros pacientes. El síndrome clínico más frecuente fue la combinación de la afectación del sistema retículoendotelial más la afectación del SNC, con o sin crecimiento intrauterino restringido.

4.1.3. Estudios virológicos

Como prueba de detección de la infección por CMV se realizó cultivo de orina, bien cultivo convencional en fibroblastos humanos o *shell vial*, en 24 pacientes y/o serología IgM anti-CMV en 22 pacientes. Los 24 casos en los que se realizó cultivo de orina resultaron positivos. En los dos neonatos en los que se

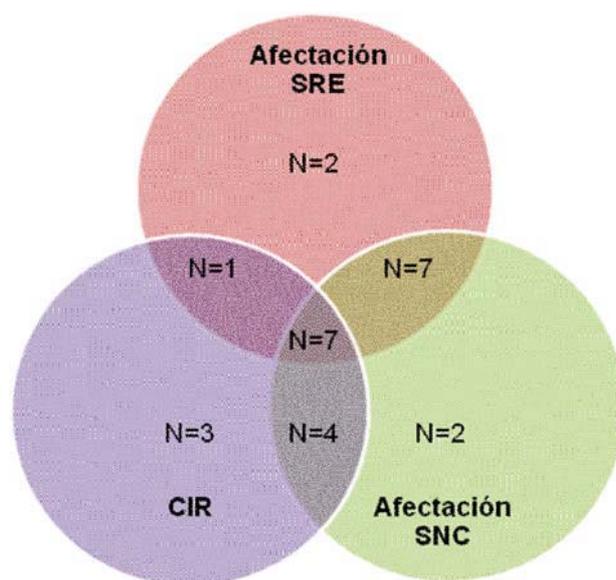


Figura 16. Patrones de presentación clínica en 26 pacientes con infección congénita sintomática por CMV

Tabla 10. Antigenemia frente a PCR de CMV en sangre

	Antigenemia +	Antigenemia -	Total
PCR +	3	0	3
PCR -	1	3	4
Total	4	3	7

Tabla 11. Antigenemia frente a PCR de CMV en sangre

	Antigenemia +	Antigenemia -	Total
Cultivo +	2	0	2
Cultivo -	4	1	5
Total	6	1	7

Tabla 12. PCR frente a cultivo de CMV en sangre

	PCR +	PCR -	Total
Cultivo +	0	0	0
Cultivo -	1	1	2
Total	1	1	2

Tablas 2x2 comparando las diferentes pruebas para la detección de CMV en sangre en los pacientes con infección congénita sintomática por CMV en los que se realizaron al menos dos pruebas concomitantemente

realizó exclusivamente serología como prueba de cribado, la IgM frente a CMV fue positiva. Además, la detección de IgM específica fue positiva en otros 14 pacientes de los 20 en los que se realizaron ambas pruebas (detección del virus en orina más serología), lo que implica una sensibilidad del 70% para la detección de IgM específica frente a CMV con respecto a la detección del virus mediante cultivo en orina.

Se realizó cultivo de sangre para CMV en siete pacientes, siendo positivo en dos (28%). Se investigó la presencia de DNA de CMV en sangre mediante PCR en ocho pacientes, y la detección fue positiva en cuatro (37%). La antigenemia se estudió en 15 pacientes, resultando positiva en 11 (73%). En cinco pacientes se realizó antigenemia más detección de CMV en sangre mediante PCR; en otros cinco una combinación de antigenemia más cultivo de CMV en sangre; en dos pacientes se realizaron las tres técnicas para la detección de CMV en sangre (detección del antígeno, PCR y cultivo); mientras que en ningún paciente se realizó la combinación de PCR más cultivo, sin antigenemia. Como puede verse en las tablas “dos por dos” (tablas 10 a 12),

la sensibilidad de la antigenemia para la detección de CMV en sangre fue superior a la de la PCR, y estas dos pruebas fueron superiores al cultivo para detectar CMV en sangre. Así, la sensibilidad de la PCR frente a la antigenemia fue del 75%; la del cultivo frente a la antigenemia fue del 33%; por último, de los dos casos con determinación de PCR y cultivo de CMV, en uno ambas pruebas fueron negativas, mientras que en el otro, la PCR fue positiva y el cultivo negativo. Por otro lado, el valor predictivo negativo de la antigenemia frente a las otras dos pruebas de detección de CMV en sangre y de la PCR frente al cultivo de CMV en sangre fue del 100%. La detección de CMV en sangre mediante cualquiera de los tres métodos fue positiva para 11 de los 16 pacientes estudiados (68%). Como puede verse en la **figura 17**, la positividad de la detección de CMV en sangre no se asoció particularmente a ninguno de los síndromes clínicos de presentación de la infección congénita sintomática por CMV.

En cuanto a los estudios virológicos en LCR, se realizó cultivo para CMV en seis casos, resultando todos negativos, y PCR para la detección del genoma del virus en 13, siendo esta positiva exclusivamente en una

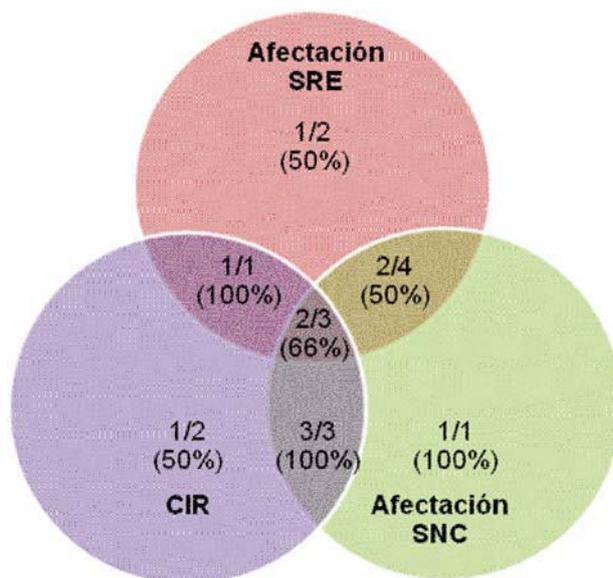


Figura 17. Positividad de la detección de CMV en sangre de acuerdo a los patrones de presentación clínica en 16 pacientes con infección congénita sintomática por CMV

Tabla 13. Hallazgos en el LCR de 21 recién nacidos con infección congénita sintomática por CMV

Determinación	Mediana (rango)
Proteínas (mg/dl) (n=20)	106 (55-1052)
Células blancas / mm ³ (n=20)	10 (0-240)
Glucosa (mg/dl) (n=20)	46 (24-71)
Beta ₂ -microglobulina (mg/L) (n=20)	7,2 (1,4-20,0)
Enolasa neuronal específica (ng/ml) (n=19)	15,9 (2,9-98,4)
IL-6 (pg/ml) (n=9)	2 (0-6)
TNF- α (pg/ml) (n=9)	0

paciente. Esta niña presentó una grave afectación del SNC, en forma de microcefalia extrema, graves lesiones en la neuroimagen, proteinorraquia de 1052 mg/dl, cifras de β_2 -m en LCR de 15,6 mg/L y ENE de 92 ng/ml.

4.2. HALLAZGOS EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

Se realizó análisis del LCR en todos los pacientes, exceptuando cinco de los estudiados retrospectivamente. La punción lumbar se hizo a una edad media de $8,5 \pm 8,2$ días (rango entre 1 y 30 días). En todos los pacientes tratados con ganciclovir, esta fue efectuada antes del inicio del tratamiento. La muestra de LCR fue hemática en tres casos. No fue posible realizar el análisis citoquímico en un paciente. Asimismo, no se midió la concentración de β_2 -m en un caso y la de ENE en dos casos. La determinación de citocinas proinflamatorias se efectuó en nueve pacientes.

Los hallazgos en el LCR se presentan en la **tabla 13**. De los 20 pacientes con análisis citoquímico realizado, tres (15%) mostraron proteinorraquia sin pleocitosis y uno (5%) pleocitosis de 65 leucocitos/mm³ sin proteinorraquia. Tres neonatos (15%) presentaron una combinación de proteinorraquia y pleocitosis, los tres en el contexto de punción lumbar traumática y LCR hemático. Un neonato mostró cifras en LCR entre 120mg/dl y 150 mg/dl, no acompañadas de pleocitosis. En la **figura 18** se representan las concentraciones de proteínas en LCR en relación con la edad de la punción lumbar, con códigos de color en

función de la presencia o ausencia de otros datos de afectación neurológica al nacimiento. No se observó una correlación significativa entre las cifras de proteínas y la edad del análisis del LCR. Aunque no se observaron diferencias en la concentración de proteínas entre los neonatos con y sin otros criterios de afectación del SNC (microcefalia en relación al peso, calcificaciones intracraneales, pleocitosis, coriorretinitis o déficit auditivo), los tres neonatos con proteinorraquia superior a 150 mg/dl presentaron otros datos de lesión del SNC. El número de leucocitos/mm³ no mostró

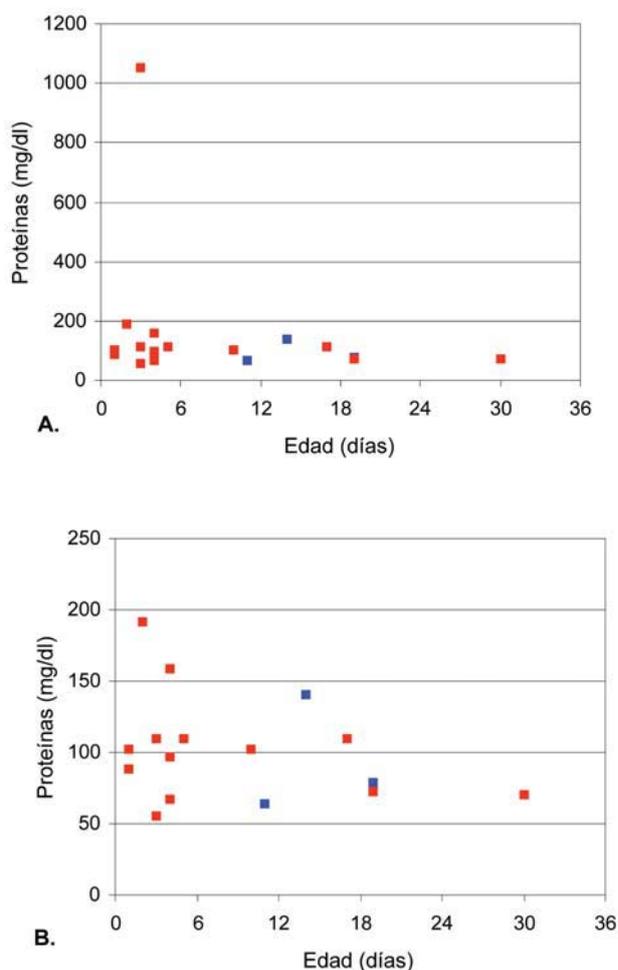


Figura 18. Concentración de proteínas en 17 neonatos con infección congénita sintomática por CMV y LCR no hemático en relación con la edad de determinación. Los casos sin otros datos de afectación del SNC (como microcefalia en relación al peso, calcificaciones intracraneales, pleocitosis, coriorretinitis o déficit auditivo) se representan en azul, mientras que los que sí presentaron dicha afectación se representan en rojo. En el gráfico **A** se presentan todos los pacientes, y en el **B** se excluye a un caso extremo (*outlier*) en cuanto a la cifra de proteínas.

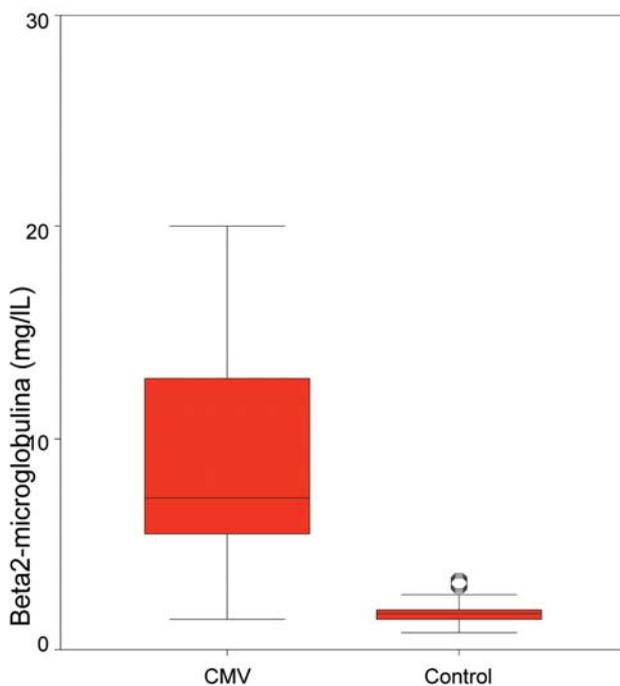


Figura 19. Concentraciones de β_2 -m en LCR: 20 recién nacidos con infección congénita por CMV (mediana 7,2 mg/L, rango 1,4-20,0 mg/L) versus 93 recién nacidos sin infección intracraneal (mediana 1,6 mg/L, rango 0,7-3,2 mg/L)

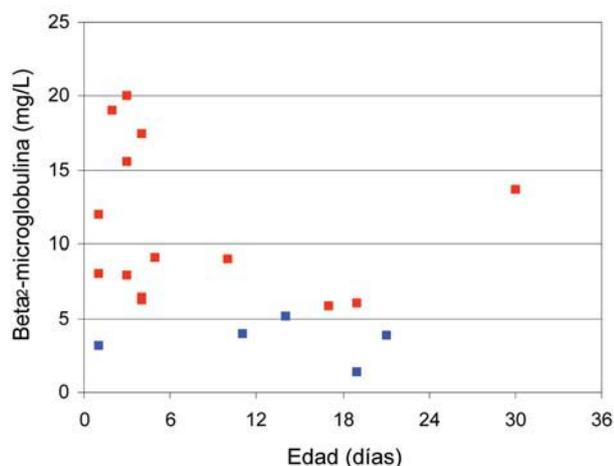


Figura 20. Concentraciones de β_2 -m en LCR en 20 neonatos con infección congénita sintomática por CMV y edades de determinación: 5 casos sin afectación del SNC, representados en azul, (mediana 3,8, rango 1,4-5,2 mg/L) versus 15 casos con afectación del SNC, representados en rojo, (mediana 9,0 mg/L, rango 5,8-20,0 mg/L)

relación con la edad en el momento de la punción lumbar. La única paciente que hubo con pleocitosis no presentó otros datos de implicación del SNC en la enfermedad congénita por CMV.

Las cifras de β_2 -m en LCR se encontraron significativamente elevadas en los recién na-

cidos con infección congénita sintomática por CMV en comparación con los controles sin infección del SNC ($P < 0,001$, **figura 19**). Del total de 20 neonatos con infección por CMV en los que se determinó la concentración de β_2 -m, 19 (95%) tuvieron cifras por encima de 2,25 mg/L. Por otro lado, solo 10 de los 93 controles (10%) mostraron cifras de β_2 -m por encima de dicho punto de corte.

En la **figura 20** se representan los valores de β_2 -m en nuestros casos de infección congénita sintomática por CMV en relación con la edad en la que se realizó el análisis del LCR. Aunque hubo una cierta tendencia a la disminución del biomarcador en relación con la edad de la punción lumbar ($r_s = -0,416$), la correlación entre las concentraciones de β_2 -m y la edad en el momento de la determinación no fue estadísticamente significativa ($P = 0,068$). Como puede verse, los niños con criterios de afectación neurológica (microcefalia en relación al peso, calcificaciones intracraneales, proteinorraquia, pleocitosis, coriorretinitis o déficit auditivo) presentaron cifras significativamente más altas del biomarcador que aquellos sin tal afectación ($P = 0,001$). Esta asociación también fue estadísticamente significativa cuando se ajustó el análisis para la edad en el momento de la punción lumbar ($P = 0,014$).

La determinación de β_2 -m en LCR se acompañó de la medición simultánea de la concentración de dicha proteína en suero en cinco de los pacientes con infección por CMV. Esta determinación en suero se realizó a una edad media de $8,0 \pm 6,3$ días (rango entre 1 y 17 días), y fue previa al inicio del tratamiento antiviral en los casos en los que este se administró. Las cifras de β_2 -m en LCR fueron significativamente mayores (mediana 9,0 mg/L, rango 5,8-15,6 mg/L) que las cifras correspondientes en suero (mediana 4,4 mg/L, rango 3,7-6,7 mg/L, $P = 0,016$). Únicamente dos de los cinco pacientes mostraron cifras de β_2 -m en suero ligeramente por encima del punto de corte de 5 mg/L. No se observó correlación entre las cifras de β_2 -m en LCR y las cifras si-

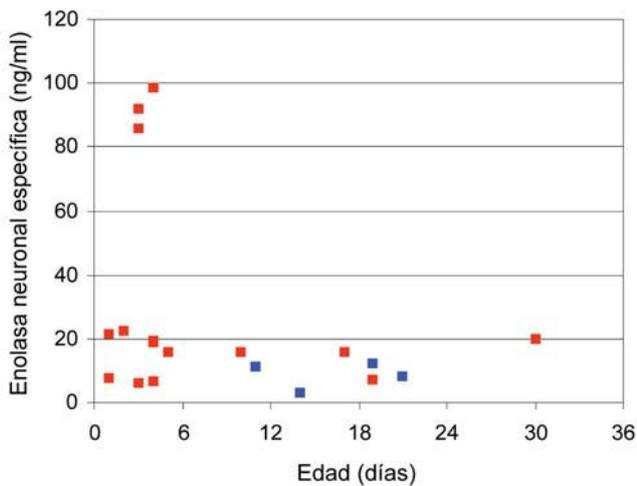


Figura 21. Concentraciones de ENE en el LCR de 19 neonatos con infección congénita sintomática por CMV y edades de determinación: 4 casos sin afectación del SNC, representados en azul, (mediana 9,7 ng/ml, rango 2,9-12,5 ng/ml) versus 15 casos con afectación del SNC, representados en rojo, (mediana 18,8 ng/ml, rango 6,3-98,4 ng/ml)

multáneas en suero, y la mediana de la relación β_2 -m en LCR / β_2 -m en suero fue 1,8 (rango 1,3-3,5).

En cuanto a la determinación de ENE en LCR (**figura 21**), ocho de 19 recién nacidos (42%) presentaron concentraciones superiores al punto de corte de 17 ng/ml. Tres pacientes mostraron niveles dentro del rango observado en neonatos con encefalopatía hipóxico-isquémica grave,^{326,327} a pesar de que tuvieron pun-

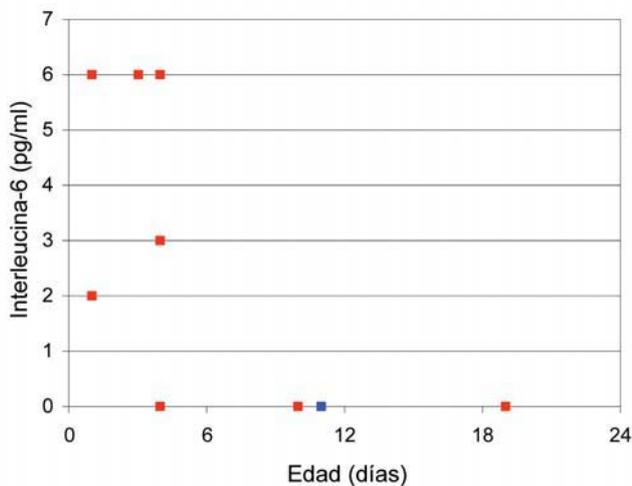
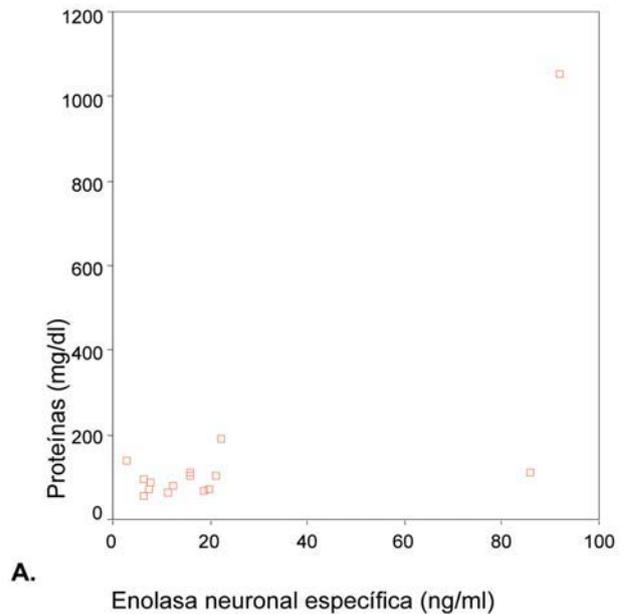
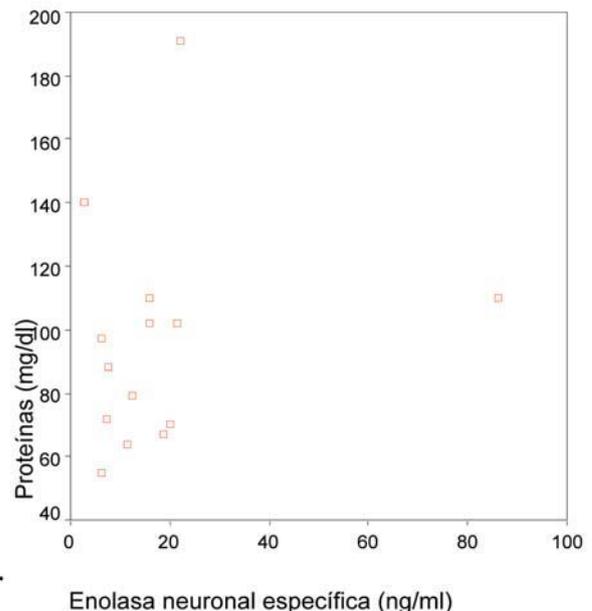


Figura 22. Concentraciones de IL-6 en el LCR de 9 neonatos con infección congénita sintomática por CMV y edades de determinación. Un caso sin afectación del SNC se representa en azul y el resto, con afectación, en rojo.



A.



B.

Figura 23. Correlación entre las cifras de proteínas y ENE en el LCR de 17 pacientes con infección congénita sintomática por CMV y LCR no hemático ($r_s=0,707$). En el gráfico **A** se incluye a todos los pacientes, mientras que en el **B** se excluye a un caso con cifras de proteínas extremadamente elevadas (outlier).

tuaciones de Apgar superiores a 5 a los 5 minutos y pH en sangre de arteria umbilical por encima de 7,20. Las cifras de ENE en estos tres casos estuvieron entre 86 ng/ml y 98,4 ng/ml. No hubo correlación entre la edad de la punción lumbar y las cifras de ENE en LCR. Los pacientes con infección por CMV y afecta-

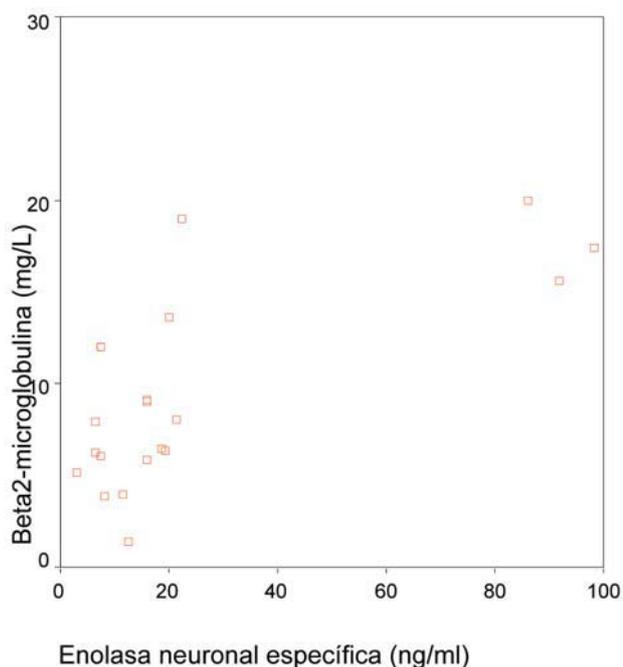


Figura 24. Correlación entre las cifras de β_2 -m y ENE en el LCR de 19 pacientes con infección congénita sintomática por CMV ($r_s=0,67$)

ción del SNC presentaron cifras algo más altas de ENE en LCR que aquellos sin tal afectación, aunque esta diferencia no mostró significación estadística ($P=0,072$). Los tres pacientes comentados con cifras marcadamente elevadas de ENE en LCR mostraron otros claros signos de afectación del SNC, como microcefalia en relación al peso o calcificaciones intracraneales importantes.

Con respecto a la determinación de citocinas pro-inflamatorias, la concentración de IL-6 se encontró ligeramente por encima del límite de detección (1 pg/ml) en cinco de los nueve pacientes (valores entre 2 y 6 pg/ml), mientras que en el resto de mediciones de IL-6 y en todas las de TNF- α las concentraciones fueron indetectables. Como puede verse en la **figura 22**, la concentración de IL-6 en LCR tendió a disminuir con la edad de determinación ($r_s=-0,706$, $P=0,033$).

Las cifras de β_2 -m no se correlacionaron con las concentraciones de proteínas ni el conteo de células. Las cifras de ENE mostraron una correlación positiva con las de proteínas ($P=0,02$, **figura 23**) y no mostraron correla-

Tabla 14. Hallazgos en la ecografía cerebral de 25 pacientes con infección congénita sintomática por CMV

Alteración	Nº (%)
Calcificaciones periventriculares	12 (48%)
Hiperecogenicidades en región gangliotalámica correspondientes a vasculopatía de las arterias estriadas	
Lineales solo	5 (20%)
Puntiformes solo	0
Mixtas lineales y puntiformes	12 (48%)
Calcificaciones corticales y/o subcorticales	12 (48%)
Ventriculomegalia	13 (52%)
Hiperecogenicidad periventricular	14 (56%)
Quistes periventriculares	3 (12%)
Germinolisis	9 (36%)
Cuerpo calloso fino	7 (28%)
Alteraciones sugestivas de trastorno de migración neuronal*	10 (40%)
Hipoplasia cerebelosa	4 (16%)

*Operculización y/o surcación anormales

Tabla 15. Hallazgos en la TC craneal de 11 pacientes con infección congénita sintomática por CMV

Alteración	Nº (%)
Calcificaciones periventriculares	8 (72%)
Calcificaciones corticales y/o subcorticales	4 (36%)
Calcificaciones cerebelosas	1 (9%)
Ventriculomegalia	8 (72%)
Aumento del espacio subaracnoideo	3 (27%)
Hipodensidad de la sustancia blanca	4 (36%)
Trastorno de migración neuronal	5 (45%)
Hipoplasia cerebelosa	1 (9%)

Tabla 16. Hallazgos en la RM cerebral de nueve pacientes con infección congénita sintomática por CMV

Alteración	Nº (%)
Calcificaciones periventriculares	5 (55%)
Ventriculomegalia	6 (66%)
Trastorno en el desarrollo cortical	5 (55%)
Hipoplasia cerebelosa	3 (33%)
Disgenesia del cuerpo calloso	4 (44%)
Alteración en la señal de la sustancia blanca	7 (77%)
Retardo en la mielinización*	2 (22%)

*Pérdida de la señal del brazo posterior de la cápsula interna a la edad de término

Tabla 17. Resumen de los hallazgos del conjunto de estudios de neuroimagen (ecografía, TC y/o RM) realizados en 26 neonatos con infección congénita sintomática por CMV

Alteración	Nº/total (%)
Calcificaciones periventriculares	13/26 (50%)
Hiperecogenicidades en región gangliotalámica correspondientes a vasculopatía de las arterias estriadas	17/25** (68%)
Calcificaciones corticales y/o subcorticales	12/26 (46%)
Ventriculomegalia	14/26 (53%)
Lesión de la sustancia blanca*	15/26 (57%)
Quistes periventriculares	3/26 (11%)
Germinolisis	9/26 (34%)
Cuerpo calloso displásico	7/25¶ (28%)
Trastornos de la migración neuronal	10/26 (38%)
Hipoplasia cerebelosa	4/26 (15%)

*Hiperecogenicidad periventricular, hipointensidad en TC y/o alteración en la intensidad de la señal en RM

**Excluido un caso en el que no se realizó ultrasonografía cerebral; ¶Excluido un caso en el que únicamente se realizó TC, en la cual el cuerpo calloso no fue valorable

Figura 25. Imágenes de ecografía cerebral de un neonato con infección congénita por CMV. **A, B y C.** Cortes coronales mostrando ventrículos laterales ascendidos y separados, con colpocefalia. Refuerzo periventricular y calcificación de mayor tamaño a nivel subependimario izquierdo. Hiperecogenicidades en región ganglio-talámica (vasculopatía lenticuloestriada). **D, E y F.** Cortes sagitales en los que se observa un cuerpo calloso fino y un cerebelo hipoplásico. El corte parasagital derecho (**F**), muestra un área de calcificación subcortical. Las imágenes sugieren una surcación anormal y un trastorno de operculización. Este paciente fue clasificado como grado 2 en la escala de gravedad de la neuroimagen.

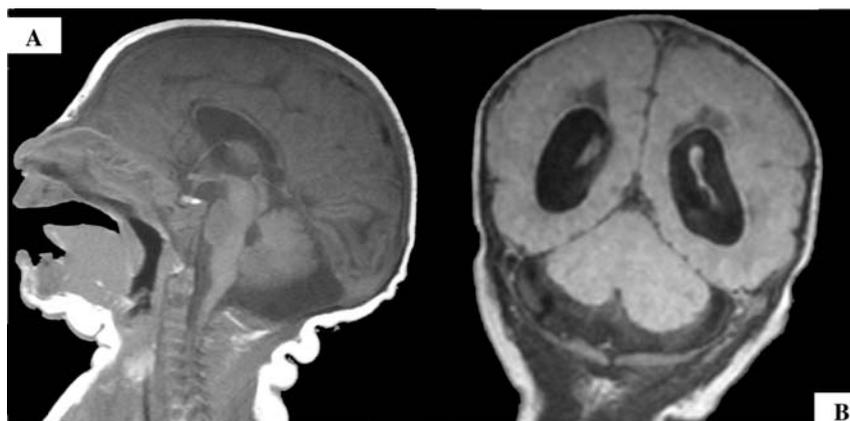
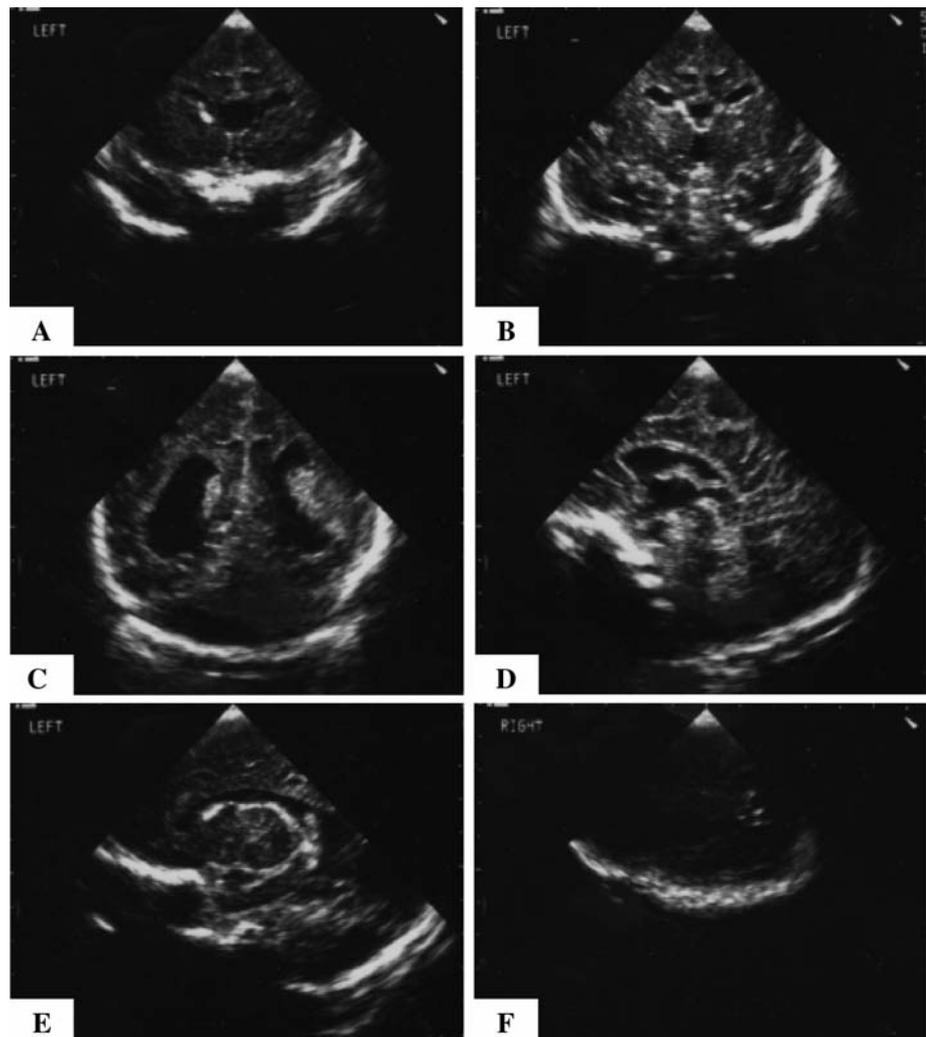


Figura 26. Imágenes de RM craneal ponderadas en T1 del mismo paciente de la figura 25. **A.** Corte sagital en el que se aprecia cuerpo calloso hipoplásico y trastorno de migración neuronal consistente en cerebro de aspecto liso en región frontal (paucigiria) y corteza cerebral discretamente engrosada, con patrón de circunvoluciones irregulares y escasez relativa de sustancia blanca subyacente en región parietal (polimicrogria). **B.** Corte coronal posterior en el que se aprecia dilatación de las astas occipitales de los ventrículos laterales, así como hipoplasia cerebelosa (que afecta principalmente a hemisferio derecho), calcificaciones cortico-subcorticales visibles en lóbulo temporal izquierdo y zonas periventriculares de marcada hipointensidad de la sustancia blanca.

Figura 27. Cortes parasagitales de imágenes de RM craneal ponderadas en T1 de dos pacientes con infección congénita sintomática por CMV y lesiones consistentes en alteración de la señal de la sustancia blanca. En el paciente representado en la figura **A** se observa hipointensidad periventricular extensa asociada a ventriculomegalia leve, mientras que en la figura **B**, correspondiente al segundo paciente, se aprecia hipointensidad más focal en regiones frontal y parietal.

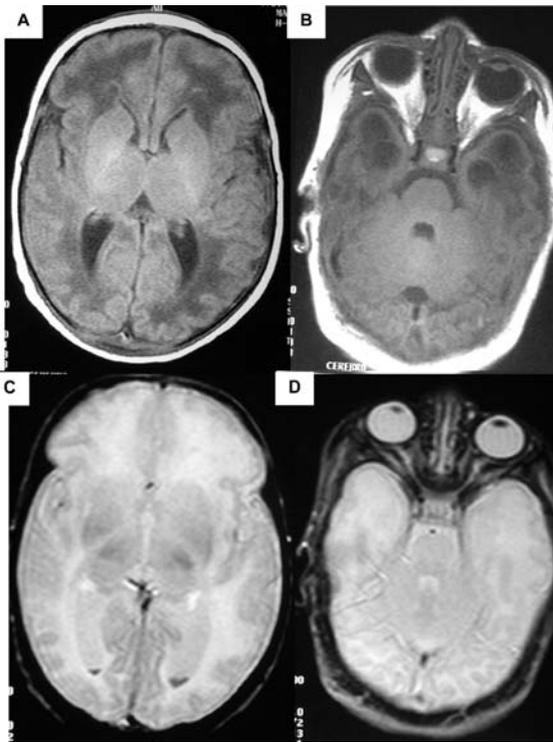
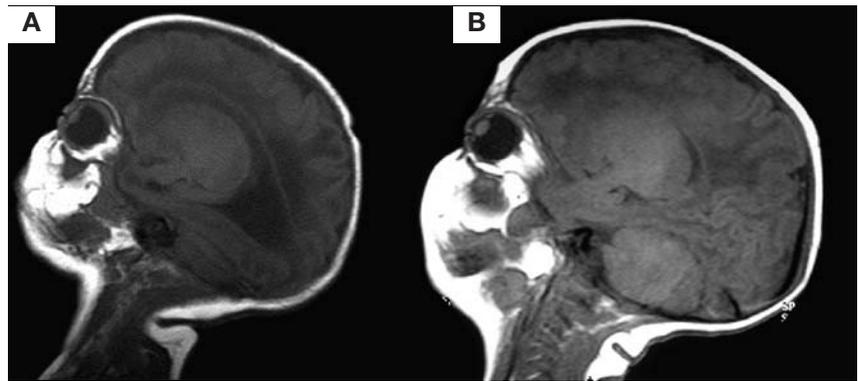


Figura 28. Imágenes del cerebro de un paciente con infección congénita sintomática por CMV y lesión de la sustancia blanca. Los cortes axiales de RM muestran marcada hipointensidad en las imágenes ponderadas en T1 (**A** y **B**) e hiperintensidad en las ponderadas en T2 (**C** y **D**) de la señal en sustancia blanca frontal y en los polos rostrales de los lóbulos temporales. Nótese también la ventriculomegalia leve de astas occipitales de ventrículos laterales, visible en la figura **A**.

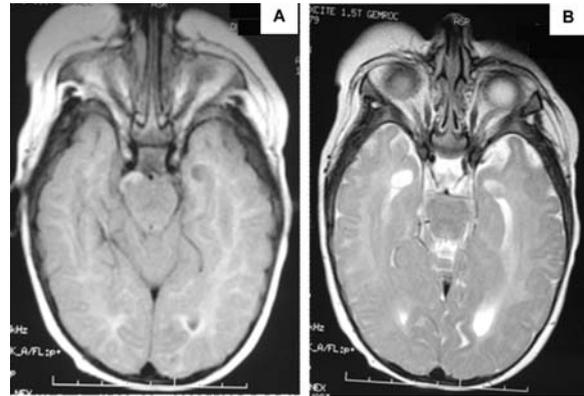
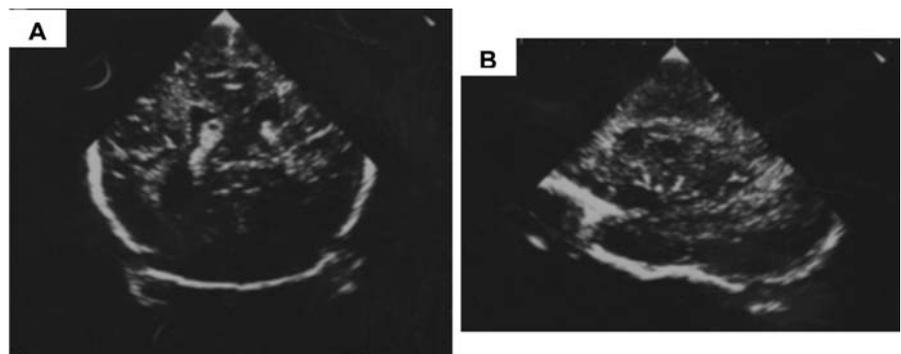


Figura 30. Imágenes de RM craneal ponderadas en T1 (**A**) y T2 (**B**) realizadas a los 2 meses de edad en el paciente cuya neuroimagen neonatal se representa en las figuras 28 y 29. La intensidad de señal de la sustancia blanca en los polos rostrales de los lóbulos temporales se ha normalizado parcialmente por progresión de la mielinización, quedando parte de esta región atrófica, con dilatación focal de los cuernos inferiores de los ventrículos laterales, formación de quistes y displasia del hipocampo.

Figura 29. Imágenes de ultrasonografía cerebral correspondientes al paciente cuyas imágenes de RM craneal se encuentran representadas en la figura 28. **A.** El corte coronal oblicuo muestra ventriculomegalia leve e hiperecogenicidad periventricular. **B.** En el corte parasagital se puede apreciar, además de la hiperecogenicidad de la sustancia blanca, germinolisis e hiperecogenicidades lineales correspondientes a las arterias estriadas.



ción con el número de células. No se observó correlación entre las cifras de IL-6 y las concentraciones de proteínas ni el conteo celular en LCR. Las concentraciones de β_2 -m mostraron una relación directamente proporcional con las cifras de ENE ($P=0,001$, **figura 24**). No existió correlación entre las cifras de β_2 -m y las de IL-6 en LCR.

4.3. HALLAZGOS DE NEUROIMAGEN

En todos los pacientes se realizó al menos una ecografía cerebral durante el periodo neonatal, exceptuando a una niña perteneciente a la cohorte estudiada retrospectivamente, en la que se realizó TC como única prueba de neuroimagen. Se realizó TC craneal como prueba asociada a la ecografía en nueve pacientes. En otros ocho, la prueba de imagen adicional a la ultrasonografía fue la RM cerebral, mientras que en un único caso se realizaron las tres técnicas.

Las tablas **14** a **17** resumen las alteraciones encontradas con las diferentes pruebas de neuroimagen y las **figuras 25** a **29** ilustran algunos de estos hallazgos. A excepción del hallazgo de microcalcificaciones en hemisferios cerebelosos en un caso, las cuales habían pasado desapercibidas mediante la ecografía cerebral, la TC craneal no mostró hallazgos adicionales a los de la ultrasonografía en los pacientes en que se realizaron ambas. Los hallazgos sugestivos de trastorno de migración neuronal detectados mediante TC fueron paquigiria en un paciente, lisencefalia en otro y operculización anormal en dos casos, en uno de los cuales se observó también una surcación escasa.

Las calcificaciones periventriculares identificadas por ecografía fueron también visualizadas por RM en todos los casos en los que esta se realizó. Aunque la ecografía cerebral sugirió la presencia alteraciones en el desarrollo cortical en todos los casos de trastorno de migración neuronal identificados por RM, esta prueba fue superior a la ultrasonografía en la tipificación de tales trastornos. Cinco de

los pacientes explorados mediante RM mostraron displasia del neocórtex: paquigiria en dos pacientes, polimicrogria en uno y una combinación de paquigiria y polimicrogria en dos pacientes. En los casos en los que la RM mostró hipoplasia cerebelosa o cuerpo caloso displásico, la ecografía había detectado adecuadamente estos hallazgos.

La gran mayoría de casos de displasia del neocórtex, disgenesia del cuerpo caloso o hipoplasia del cerebelo se vieron asociados a otras alteraciones graves en la neuroimagen (grados 2 o 3, $P<0,05$). Solo hubo un paciente con desarrollo cortical anormal asociado a otras alteraciones puntuadas como 1 según la escala de gravedad de los hallazgos de neuroimagen.

Tres pacientes mostraron alteración en la intensidad de la señal de la sustancia blanca en la RM cerebral como hallazgo más relevante de neuroimagen, aislado en uno de ellos y asociado a alteraciones leves en los otros dos, a saber ventriculomegalia leve e hiperecogenicidades en región gangliotalámica correspondientes a vasculopatía lentículoestriada (**figuras 27** a **29**). Las ecografías habían mostrado, además de hiperecogenicidad ventricular, quistes germinolíticos (**figura 29**) en los tres casos. En el paciente representado en las figuras 28 y 29, se repitió un estudio de neuroimagen por RM a los 2 meses de edad, en el que esta alteración en la intensidad de la señal de la sustancia blanca había desaparecido parcialmente. Se apreciaba cierto grado de atrofia, con dilatación ventricular y formación de quistes (**figura 30**).

Considerando el conjunto de siete pacientes con alteración en la intensidad de la señal de la sustancia blanca en la RM, todos habían mostrado ecogenicidad periventricular patológica en la ultrasonografía cerebral.

Al aplicar la escala de graduación de los hallazgos de neuroimagen neonatal (véase la tabla 6), ocho pacientes obtuvieron una puntuación de 0, incluyendo: cinco casos de ecografía completamente normal, un paciente con ventriculomegalia leve, uno con germino-

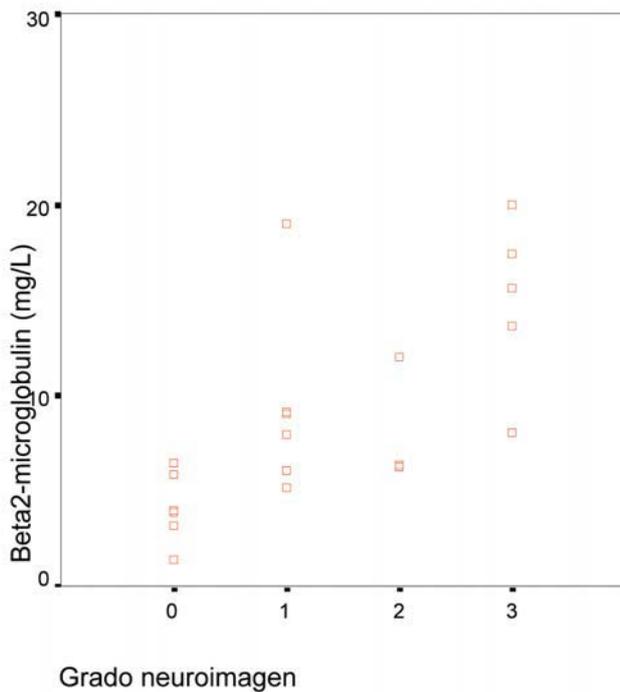


Figura 31. Correlación entre el grado de severidad de los hallazgos de neuroimagen y las cifras de β_2 -m en el LCR de 20 pacientes con infección congénita sintomática por CMV ($r=0,754$)

lisis y otro con lesión de la sustancia blanca (se trata del paciente representado en la figura 27-B). Siete neonatos obtuvieron una puntuación de 1. Uno de ellos presentó vasculopatía de arterias estriadas como hallazgo aislado, y otro asociada a germinolisis. Otras alteraciones observadas en los neonatos clasificados como grado 1 fueron: ventriculomegalia leve, germinolisis, calcificaciones cortico-subcorticales, periventriculares, cerebelosas y/o lesión de la sustancia blanca. Por último, uno de los neonatos graduados como 1 presentó surcación cortical y operculización anormales en la ecografía. En este paciente no se realizó RM. Once casos presentaron la lesión cerebral clásica asociada a la infección congénita por CMV, cuatro de los cuales fueron puntuados como 2 y siete como 3.

Cuando se estudió la relación entre la microcefalia y las alteraciones neuroradiográficas, resultó que la presencia de microcefalia en términos absolutos no predijo el hallazgo de alteraciones graves en la neuroimagen. Sin embargo, la microcefalia en relación al peso

se asoció de modo significativo a anomalías en la neuroimagen grados 2 y 3 ($P=0,003$).

4.4. RELACIÓN ENTRE LOS HALLAZGOS EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO Y LA NEUROIMAGEN

No se observó relación entre la puntuación de la neuroimagen y la concentración de proteínas, el conteo celular o la concentración de IL-6 en LCR. Por el contrario, las cifras de β_2 -m en LCR aumentaron significativamente con el grado de alteración de la neuroimagen ($P=0,007$) y se observó una correlación positiva entre las concentraciones de este biomarcador y dicha graduación ($P<0,001$, **figura 31**). Además, los neonatos con puntuaciones de neuroimagen de 2-3 presentaron niveles de β_2 -m en LCR superiores a aquellos con puntuaciones de 0-1 ($P=0,017$, **figura 32**). Esta asociación también fue estadísticamente significativa cuando se ajustó el análisis para la edad en el momento de la punción lumbar ($P=0,037$).

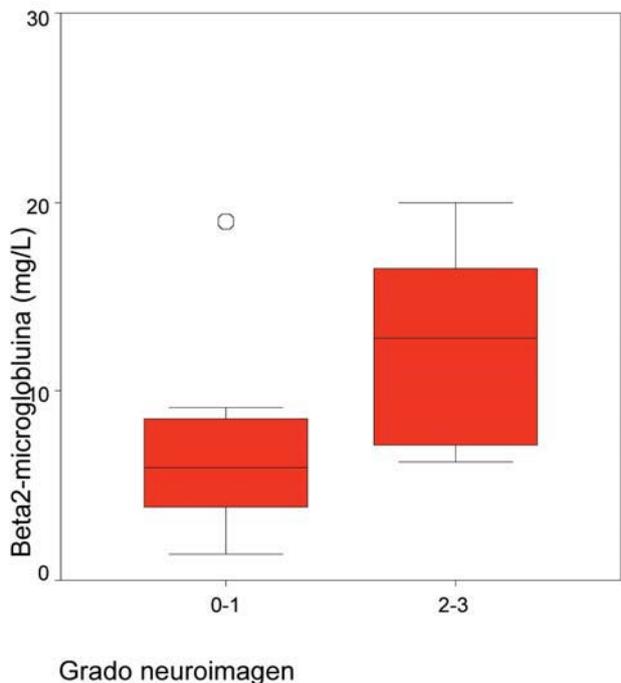


Figura 32. Concentraciones de β_2 -m en LCR en 20 recién nacidos con infección congénita sintomática por CMV: 12 casos con grados de neuroimagen 0-1 (mediana 5,9 mg/L, rango 1,4-19,0 mg/L) versus 8 casos con grados 2-3 (mediana 12,8 mg/L, rango 6,2-20,0 mg/L)

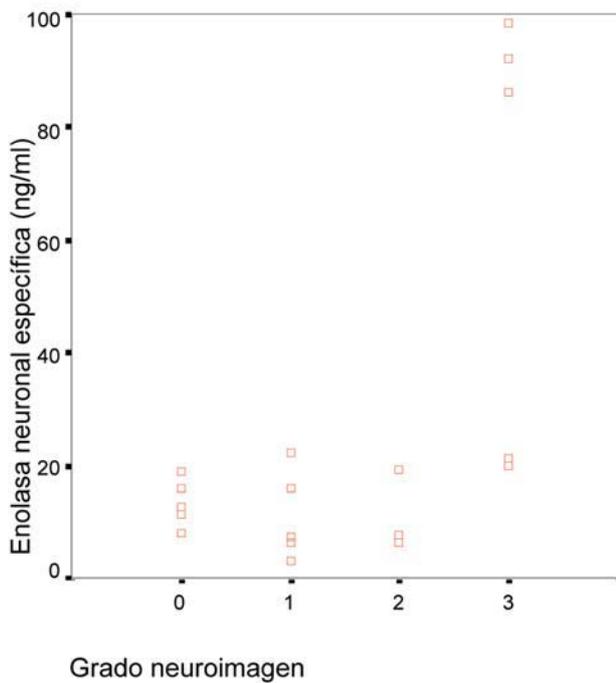


Figura 33. Correlación entre el grado de severidad de los hallazgos de neuroimagen y las cifras de ENE en el LCR de 19 pacientes con infección congénita sintomática por CMV ($r=0,502$)

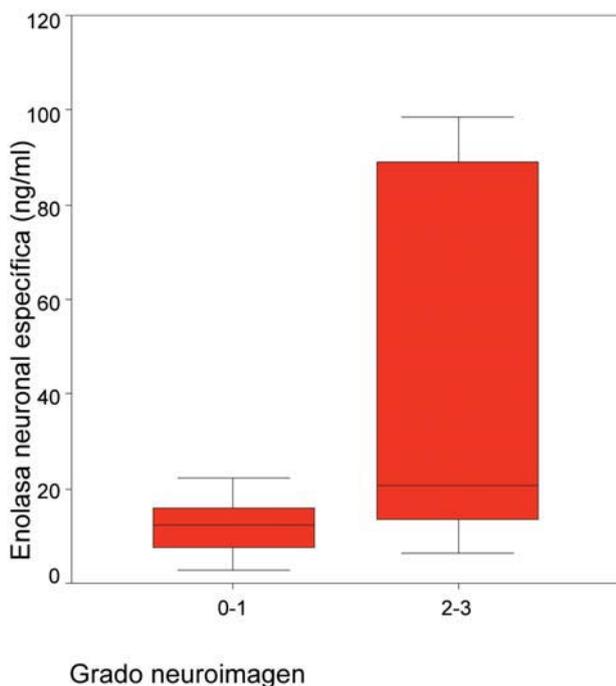


Figura 34. Concentraciones de ENE en LCR en 19 recién nacidos con infección congénita sintomática por CMV: 11 casos con grados de neuroimagen 0-1 (mediana 12,5 ng/ml, rango 2,9-22,3 ng/ml) versus 8 casos con grados 2-3 (mediana 20,6 ng/ml, rango 6,4-98,4 ng/ml)

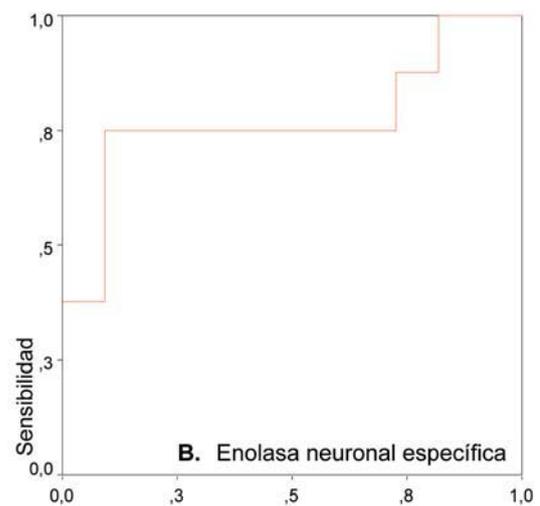
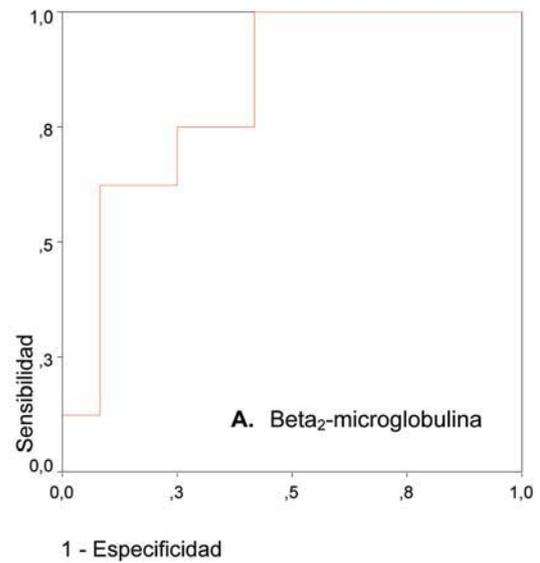


Figura 35. Curvas ROC de la β_2 -m (A) y la ENE (B) en LCR como marcadores de alteraciones graves (grados 2 ó 3) en la neuroimagen de 20 y 19 neonatos, respectivamente, con infección congénita sintomática por CMV. El área bajo la curva para la β_2 -m fue $0,82 \pm 0,09$ y para la ENE fue $0,77 \pm 0,12$.

Respecto a las concentraciones de ENE en LCR y la puntuación de la neuroimagen, se observó también una asociación significativa entre dichas concentraciones y las puntuaciones ($P=0,023$), existiendo una correlación positiva entre la ENE y la gradación de la neuroimagen ($P=0,029$, **figura 33**). La concentración de ENE fue mayor en los pacientes con puntuaciones de 2 ó 3 en la escala de neuroimagen que en aquellos con puntuaciones de 0 ó 1 ($P=0,047$, **figura 34**). Como

puede apreciarse, esta relación entre las concentraciones de ENE y la gravedad de los hallazgos de neuroimagen estuvo condicionada por los tres pacientes que presentaron niveles de ENE en LCR dentro del rango observado en neonatos con lesión cerebral hipóxico-isquémica severa,^{326,327} los cuales exhibieron alteraciones neuroradiográficas de máxima gravedad (grado 3).

En la **figura 35** se representan las curvas ROC de la β_2 -m y la ENE en LCR como marcadores de alteraciones graves en la neuroimagen. En el caso de la β_2 -m, dos valores empataron en máximo producto de sensibilidad por especificidad. Un punto de corte de 6,1 mg/L mostró una sensibilidad del 100%, una especificidad del 58%, un valor predictivo positivo del 61% y un valor predictivo negativo del 100% para detectar alteraciones graves (grados 2 ó 3) en las pruebas de imagen cerebral. Por otro lado, un punto de corte de 10,5 mg/L presentó una sensibilidad del 62%, una especificidad del 91%, un valor predictivo positivo del 83% y un valor predictivo negativo del 71% para identificar los casos con tales alteraciones graves en la neuroimagen.

Para la ENE, el punto de corte de mayor precisión predictiva de alteraciones neuroradiográficas moderadas o severas fue 19

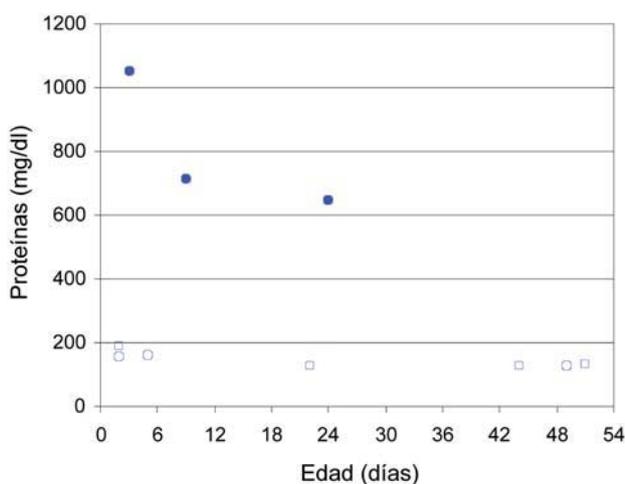


Figura 36. Determinaciones seriadas de proteínas en tres neonatos con infección congénita sintomática por CMV y proteinorraquia inicial (no se presentan los pacientes con LCR hemático)

ng/ml, que mostró una sensibilidad del 75%, una especificidad del 91%, un valor predictivo positivo de 86% y negativo de 83%.

4.5. TRATAMIENTO ANTIVIRAL

Diecisiete de los 26 pacientes recibieron tratamiento con ganciclovir endovenoso. En uno de ellos se indicó por hepatitis y colestasis, mientras que en los otros 16 se pautó principalmente por afectación del SNC. Esto representa que el 80% del total de 20 pacientes con infección congénita por CMV y afectación del SNC de nuestra cohorte recibieron tratamiento antiviral. La proporción de pacientes con afectación del SNC entre los tratados con ganciclovir fue mayor que entre aquellos que no recibieron tratamiento antiviral (88% vs. 55%, $P < 0,001$).

El tratamiento con ganciclovir se inició a una edad media de $9,4 \pm 5,4$ días (rango entre 2 y 26 días). La dosis mediana empleada fue 12 mg/Kg/día (rango 10-15 mg/kg/día). El tratamiento se prolongó una mediana de 6 semanas (rango 2-6 semanas). Trece de los 17 pacientes fueron tratados durante 6 semanas, según la pauta recomendada actualmente,^{101,351} en uno de los cuales el tratamiento hubo de suspenderse por neutropenia severa (cifra de neutrófilos inferior a $500/\text{mm}^3$). En tres de los pacientes más recientes el tratamiento completo con ganciclovir endovenoso fue seguido de valganciclovir por vía oral, que se prolongó durante 6 meses y no se asoció a efectos adversos notables.

4.6. EVOLUCIÓN DE LOS PARÁMETROS DE LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO

En 12 de nuestros pacientes con infección congénita sintomática por CMV, todos ellos tratados con ganciclovir, se realizaron punciones lumbares secuenciales. En las **figuras 36 y 37** se representa la evolución en el tiempo de las concentraciones de proteínas y el conteo de leucocitos en los pacientes con ele-

a los 51 días de vida. Este caso mostró una cifra inicial de ENE de 22,3 ng/ml, pero la concentración de este marcador de daño neuronal aumentó posteriormente hasta cifras máximas de 117,2 ng/ml a los 44 días de edad. En este niño no se pudo realizar análisis de citocinas en LCR, y la detección de DNA de CMV mediante PCR en LCR fue negativa. Sus pruebas neuroradiográficas mostraron una lesión significativa de la sustancia blanca (véase la figura 27-A).

4.7. MORTALIDAD Y DESCRIPCIÓN DE LOS CASOS LETALES

Tres de los 26 casos fallecieron. Se trató de pacientes con infección severa por CMV, manifestada por CIR, microcefalia en relación al peso al nacimiento, trombocitopenia y graves alteraciones en la neuroimagen. Los tres recibieron tratamiento con ganciclovir. Dos de los niños fallecieron en el periodo neonatal, y el tercero murió a los 7 meses de edad. Hasta ese momento, había presentado parálisis cerebral, retraso psicomotor grave, sordera neurosensorial y epilepsia. Se realizó estudio anatomopatológico postmortem en una de las pacientes fallecidas en el periodo neonatal. La histología del SNC mostró micrencefalia, focos de polimicrogiria, infiltrados linfocitarios y proliferación de fibroblastos en las meninges, células con inclusiones virales e infiltrado linfocitario en sustancia blanca, así como parches de necrosis, calcificación y gliosis periepéndimarios y en sustancia blanca periventricular.

4.8. SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

De los 23 pacientes supervivientes, 20 (86%) fueron evaluados mediante el protocolo de seguimiento específicamente diseñado para este estudio. En dos casos que no pudieron ser evaluados, la información de la evolución a largo plazo se obtuvo a partir de lo registrado en las historias clínicas durante las visitas de seguimiento realizadas en el Servicio de Neurología. En una paciente de 7

años de edad que no pudo ser visitada por nosotros y que había sido dada de alta del seguimiento neurológico de forma temprana, se realizó una entrevista telefónica dirigida a la madre. La edad media al seguimiento fue de $8,2 \pm 5,3$ años (rango entre 19 meses y 18,0 años).

4.8.1. Crecimiento y salud general

Las mediciones antropométricas en el momento de las evaluaciones de seguimiento fueron normales en 11/23 pacientes (47%). Un niño presentó obesidad y macrocefalia, esta última de carácter familiar, y otro talla baja. Siete (30%) mostraron un déficit de crecimiento global, con peso, talla y perímetro craneal bajos e índice de masa corporal normal. De estos siete casos, una paciente de 4 años de edad había presentado CIR al nacimiento y no afectación del SNC. El perímetro craneal de esta niña en el momento del seguimiento fue proporcional a su peso y talla. Los otros seis pacientes con alteración global del crecimiento fueron casos de infección congénita por CMV con lesión cerebral significativa. En dos de ellos el perímetro cefálico, además de reducido en términos absolutos, fue bajo para el peso y la talla. Una de las niñas con infección congénita por CMV y afectación del SNC presentó microcefalia a largo plazo sin alteración de otros parámetros antropométricos. Las dos niñas en las que no se pudo hacer seguimiento estandarizado y cuyos resultados a largo plazo se obtuvieron de las historias de Neurología presentaron microcefalia a largo plazo, sin que constaran en la historia las mediciones de peso y talla.

Nueve de los 17 pacientes con microcefalia al nacimiento mantuvieron microcefalia a largo plazo (valor predictivo positivo: 52%). De los 10 pacientes con microcefalia a la edad de seguimiento, nueve habían presentado microcefalia al nacimiento (sensibilidad: 90%). La microcefalia al nacimiento mostró un valor predictivo negativo del 85% y una especificidad del 42% para predecir microcefalia a lar-

Tabla 18. Secuelas neurológicas a largo plazo en 23 pacientes con infección congénita sintomática por CMV

Secuelas neurológicas	Nº/total (%)
Sordera neurosensorial	10/22 (45%)
Coriorretinitis	1/23 (4%)
Déficit visual grave*	2/23 (8%)
Microcefalia	10/23 (43%)
Microcefalia con perímetro cefálico ajustado al peso ⁴²	3/21 (14%)
Epilepsia**	8/23 (34%)
Déficit cognitivo¶	11/23 (47%)
Déficit cognitivo grave¶¶	9/23 (39%)
Parálisis cerebral	10/23 (43%)
Alteraciones de conducta§	4/19 (21%)
Conducta límite o alterada§§	7/19 (36%)
Al menos una secuela¶	15/23 (65%)
Al menos dos secuelas¶¶	11/23 (47%)
Alteración moderada en el neurodesarrollo*	6/23 (26%)
Alteración grave en el neurodesarrollo*	9/23 (39%)

*Ver clasificación de tabla 7

**Excluyendo convulsiones febriles sin necesidad de tratamiento mantenido

¶Puntuación en las escalas cognitiva o del lenguaje del test de desarrollo de Bayley <85 o cociente intelectual global ≤ 70

¶¶Puntuación en las escalas cognitiva o del lenguaje del test de desarrollo de Bayley <70 o cociente intelectual global ≤ 50

§Puntuación superior al percentil 97 en las escalas de enfermedades mentales del cuestionario de comportamiento de Achenbach

§§Puntuación entre los percentiles 90 y 97 en la escala de orientación a enfermedades mentales del test de comportamiento de Achenbach

¶Incluyendo sordera neurosensorial, déficit visual, epilepsia, déficit cognitivo, parálisis cerebral o trastorno de la conducta

go plazo. Con respecto a la microcefalia corregida para el peso, los seis pacientes con este hallazgo en el periodo neonatal presentaron microcefalia a largo plazo (valor predictivo positivo: 100%). Seis de los 10 pacientes que presentaron microcefalia a la edad de seguimiento habían tenido microcefalia corregida para el peso al nacer (sensibilidad: 60%). La microcefalia corregida para el peso al nacimiento presentó un valor predictivo negativo del 76% y una especificidad del 100% para predecir microcefalia a largo plazo.

Al margen de las secuelas neurológicas, el problema de salud más frecuentemente referido fueron las enfermedades respiratorias, que estaban o habían estado presentes en ocho pacientes (34%), principalmente en los dos primeros años de vida. Diez pacientes (43%) tomaban medicación de modo habitual, incluyendo fármacos antiepilépticos en ocho casos, tratamientos para el asma en dos y sedantes en uno. Diez pacientes (43%) habían precisado nuevas hospitalizaciones, especialmente por procesos respiratorios o crisis convulsivas. Dieciséis (69%) recibían se-

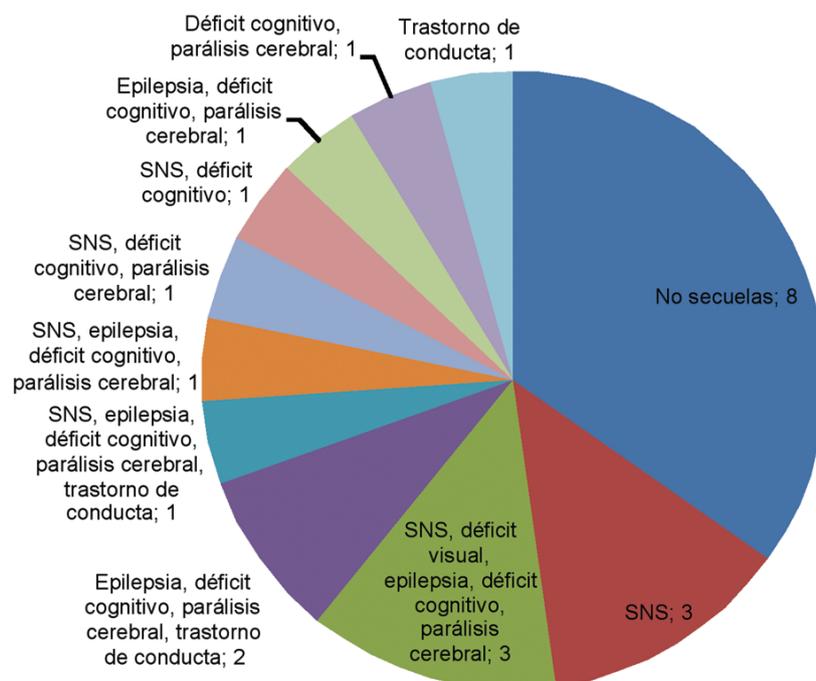
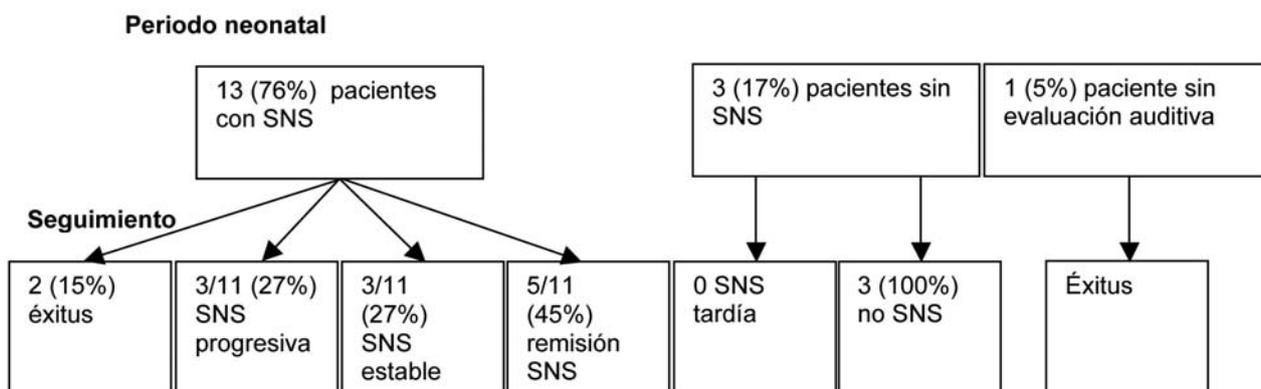


Figura 40. Secuelas neurológicas a largo plazo presentes en 23 pacientes con infección congénita sintomática por CMV

A. Diecisiete pacientes que recibieron tratamiento antiviral



B. Nueve pacientes que no recibieron tratamiento antiviral

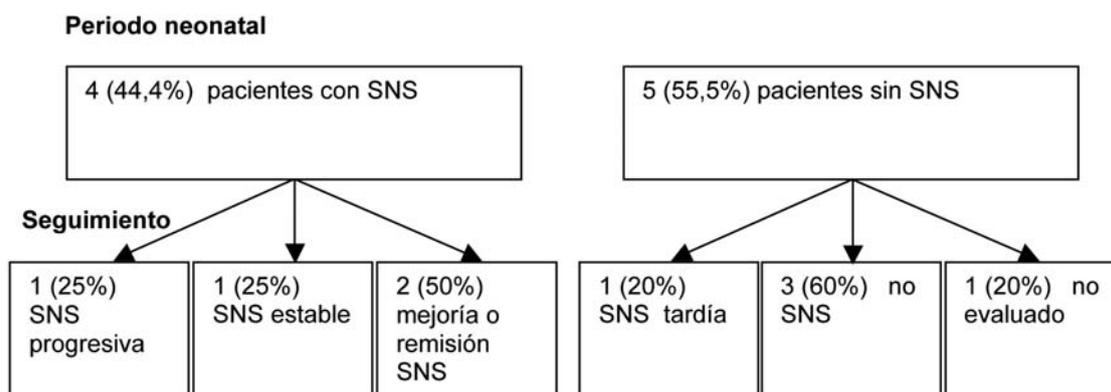


Figura 41. Evolución de la función auditiva en 26 pacientes con infección congénita sintomática por CMV: 17 pacientes con tratamiento antiviral (A) y 9 sin tratamiento (B)

guimiento ambulatorio en diversos servicios hospitalarios.

4.8.2. Problemas neurológicos y sensoriales

En la **tabla 18** y en la **figura 40** se presentan las principales secuelas neurológicas halladas en el seguimiento de los pacientes vivos con infección congénita sintomática por CMV. En todos los casos de epilepsia las convulsiones estaban adecuadamente controladas con tratamiento farmacológico en el momento de la evaluación de seguimiento.

La **figura 41** refleja el curso de la pérdida auditiva de los pacientes agrupados según si recibieron tratamiento antiviral o no. La pro-

porción de pacientes con déficit auditivo neurossensorial neonatal entre los tratados con ganciclovir fue mayor que entre aquellos que no recibieron tratamiento antiviral (76% vs. 44%, $P < 0,001$). En nuestra población no se demostró una asociación entre el tratamiento antiviral y la mejoría o la no progresión de la sordera, ni siquiera cuando el análisis se ajustó para la presencia de afectación del SNC al nacimiento. De los diez pacientes con pérdida auditiva a largo plazo, dos habían recibido audífonos y dos implantes cocleares. Dos pacientes con pérdida leve o moderada (entre 30 y 70 dB) no habían recibido ayudas auditivas, mientras que estas fueron contraindicadas en tres niños con déficit cognitivo severo asociado a la pérdida auditiva.

Siete pacientes (30%) mostraron defectos de refracción y usaban lentes correctoras. Se registró estrabismo en siete casos (30%), el cual fue tratado con parches en dos casos y con inyecciones de toxina botulínica en otros dos. La función visual fue normal o casi normal en 20 pacientes. Dos pacientes con fondo de ojo normal presentaron déficit visual de origen cortical. Una paciente con coriorretinitis presentó ceguera por afectación de la vía visual y cortical.

4.8.3. Función motora

Diez pacientes presentaron parálisis cerebral, que fue espástica en nueve (hemiplejía en dos y tetraplejía en siete) y discinética en uno. La graduación de la función motora gruesa mostró una puntuación de I según el GMFCS en un paciente; la puntuación fue de II a III en tres pacientes y de IV a V en seis. De los niños con parálisis cerebral, tres caminaban sin ayudas, dos usaban ayudas para caminar y cinco dependían de silla de ruedas. La puntuación de la función motora fina manual mediante la BFMF dio como resultado un grado 1 en un caso, grados 2 ó 3 en cuatro y grados 4 ó 5 en cinco. Entre los niños con parálisis cerebral, se encontraron alteraciones oromotoras leves en dos pacientes, moderadas en otros dos y graves en seis.

Cuatro de los niños del estudio tenían en el momento del seguimiento edades comprendidas en el rango de administración del test de desarrollo de Bayley. Una de estas niñas no pudo ser localizada. Su visita más reciente en la consulta de Neurología se había realizado a los 19 meses de edad. De lo registrado acerca de dichas visitas en la historia clínica, se dedujo que esta paciente tenía un retraso psicomotor muy grave. De los tres pacientes evaluados por nosotros con edades comprendidas en este rango, en un caso no fue factible la aplicación del test de Bayley, dado su grave déficit neurológico. En los otros dos pacientes, el resultado de la escala motora del test de Bayley fue de 79 y 84,

respectivamente (retraso motor moderado), siendo en ambos las puntuaciones más bajas en el área de motricidad gruesa que en la motricidad fina.

El *Movement ABC-2* se aplicó a diez de los once pacientes mayores de 3 años sin parálisis cerebral (90%). Ningún paciente obtuvo una puntuación global significativamente baja con respecto a la población de referencia. Algunos pacientes obtuvieron puntuaciones límite (entre los percentiles 5 y 15) en un dominio aislado: uno en el dominio “destreza manual”, otro en “coordinación visomotora” y otros dos en “equilibrio”. Un niño puntuó límite en los dominios “coordinación visomotora” y “equilibrio”. El resto de las puntuaciones se encontraron en el rango normal.

4.8.4. Función cognitiva

Como se ha dicho, el test de desarrollo de Bayley fue administrado a dos de los cuatro pacientes con edad igual o inferior a 3 años, siendo no aplicable por pérdida en el seguimiento en una paciente (la cual mostró retraso psicomotor grave en las visitas de Neurología) y por déficit neurológico grave en otro caso que sí fue visitado por nosotros. La escala WPPSI-III se aplicó a cuatro de los cinco niños con edades comprendidas entre 4 y 6 años, siendo no factible su aplicación en un quinto por déficit neurológico grave. Catorce pacientes tenían en el momento del seguimiento edades de aplicación de la escala WISC-IV. Dos niñas de este grupo fueron perdidas para el seguimiento. Una de ellas había sido seguida en Neurología hasta la edad de 3,5 años, mostrando un retraso psicomotor grave, aunque no cuantificado, mientras que la otra había sido dada de alta del seguimiento neurológico y la entrevista telefónica a la madre reveló un nivel cognitivo normal. Entre los 12 pacientes mayores de 6 años que sí fueron evaluados por nosotros, cinco mostraron un déficit neurológico grave que no hizo factible la evaluación cognitiva por medio del test.

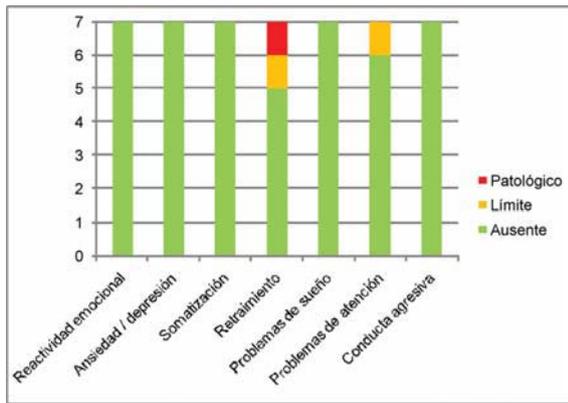
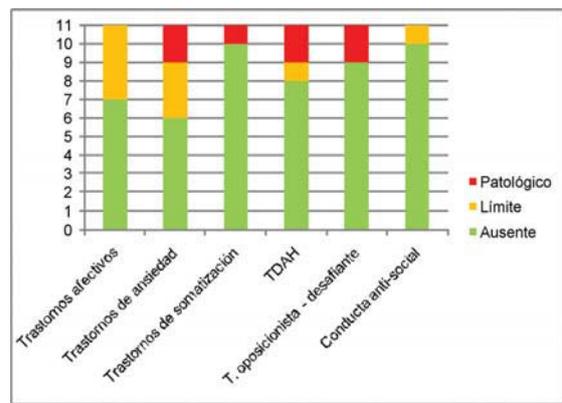


Figura 42. Resultados de la escala de síndromes del cuestionario de comportamiento de Achenbach en siete niños con infección congénita sintomática por CMV y edades comprendidas entre 1,5 y 5 años. No se incluye a una paciente en la que el test no fue aplicable por grave déficit neurológico.



TDAH, trastornos por déficit de atención e hiperactividad

Figura 45. Resultados de la escala de orientación a diagnósticos de la Clasificación de Enfermedades Mentales del cuestionario de comportamiento de Achenbach en 11 niños con infección congénita sintomática por CMV y edades comprendidas entre 6 y 18 años. No se incluye a un paciente en el que el test no fue aplicable por grave déficit neurológico.

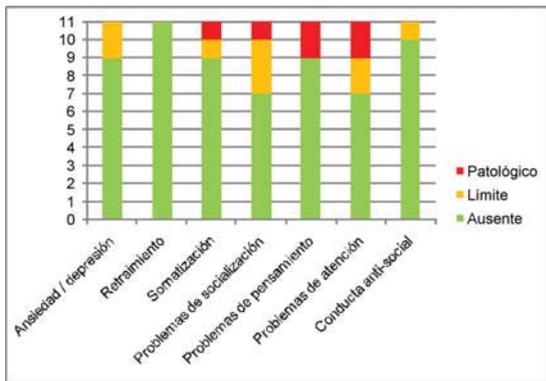


Figura 43. Resultados de la escala de síndromes del cuestionario de comportamiento de Achenbach en 11 niños con infección congénita sintomática por CMV y edades comprendidas entre 6 y 18 años. No se incluye a un paciente en el que el test no fue aplicable por grave déficit neurológico.

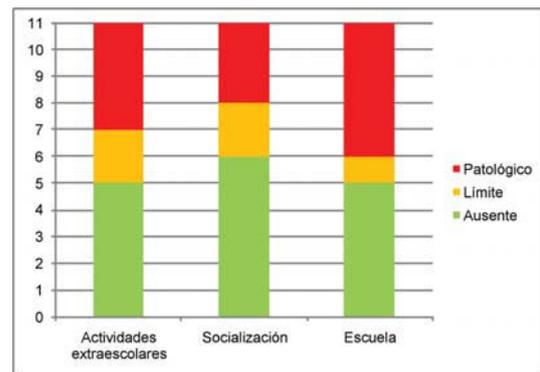
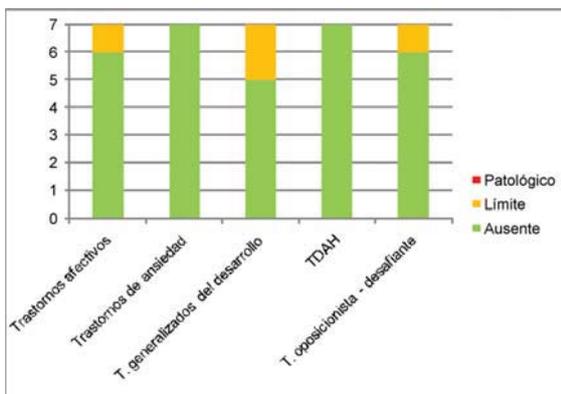


Figura 46. Resultados de la escala de competencias del cuestionario de comportamiento de Achenbach en 11 niños con infección congénita sintomática por CMV y edades comprendidas entre 6 y 18 años. No se incluye a un paciente en el que el test no fue aplicable por grave déficit neurológico.



TDAH, trastornos por déficit de atención e hiperactividad

Figura 44. Resultados de la escala de orientación a diagnósticos de la Clasificación de Enfermedades Mentales del cuestionario de comportamiento de Achenbach en siete niños con infección congénita sintomática por CMV y edades comprendidas entre 1,5 y 5 años. No se incluye a una paciente en la que el test no fue aplicable por grave déficit neurológico.

De los dos pacientes para los cuales fue aplicable el test de Bayley, uno mostró una puntuación de 79 (moderadamente baja) en la escala del lenguaje, mientras que el otro puntuó normal en las escalas cognitiva y del lenguaje. Las escalas de inteligencia en los pacientes en los que estas fueron aplicables mostraron un déficit cognitivo moderado (cociente intelectual global entre 50 y 69) en una paciente. No existieron pacientes con puntuaciones límite (*borderline*), presentando los diez casos restantes puntuaciones superiores a 85, tanto en el cociente intelectual global como en cada uno de los cocientes específicos.

4.8.5. Trastornos de conducta y competencias

El cuestionario de comportamiento de Achenbach fue respondido por los padres de 18 de los 23 pacientes vivos en el momento actual. De los tres casos perdidos para la evaluación de seguimiento según nuestro protocolo, en dos niñas con discapacidad grave seguidas por Neurología se consideró no aplicable la evaluación del comportamiento, mientras que en una tercera, dada de alta de dicho servicio, la entrevista telefónica a la madre reveló un neurodesarrollo y una conducta normales. Por último, en dos de los niños que sí fueron evaluados por nosotros, el test no fue realizable por déficit neurológico severo.

Las **figuras 42 a 46** resumen los resultados de la evaluación de la conducta de nuestros pacientes, incluidos algunos hallazgos no relacionados con la enfermedad por CMV. Seis de los 11 pacientes mayores de 5 años en los que se realizó el test de conducta (54%) puntuaron en el rango patológico en la escala de síndromes, frente a uno de los siete pacientes con edad igual o menor de 5 años (14%, $P=0,088$). En la escala de orientación a diagnósticos de enfermedades mentales, cinco de los 11 pacientes con edad superior a 5 años (45%) presentaron puntuaciones patológicas, en comparación con ninguno de los siete pacientes del grupo de menor edad ($P=0,036$). Siete de los 11 pacientes mayores de 5 años en los que se realizó la escala de competencias (63%) puntuaron patológico en al menos uno de los dominios, a saber, “actividades extraescolares”, “vida social” o “escolaridad”.

Ya se ha dicho que, de los 13 pacientes con edad superior a 5 años en la última evaluación de seguimiento, en uno el cuestionario de Achenbach se consideró no aplicable por grave discapacidad. Otra niña de esta edad fue perdida para el seguimiento estandarizado. La encuesta telefónica a su madre reveló una función neurológica y una conducta nor-

males. Considerando las competencias de la totalidad de pacientes en edad escolar, cinco (38%) mostraron una merma significativa sus actividades extraescolares, cuatro (30%) una clara repercusión en su vida social y seis (46%) una escolaridad anormal.

4.8.6. Escolaridad y necesidad de ayuda profesional

Seis de los 13 pacientes en edad escolar (46%) se encontraban en el curso correspondiente a su edad, uno (7%) presentaba un retraso escolar de dos años y seis (46%) asistían a una escuela para niños con necesidades especiales. Diecisiete de los 23 niños de todas las edades (73%) recibían ayuda profesional para las tareas de su vida diaria, incluyendo fisioterapia / rehabilitación, estimulación temprana / terapia ocupacional, logopedia o atención psicológica. Cuatro recibían tratamiento nutricional y tres eran portadores de sonda de gastrostomía.

4.8.7. Impacto familiar

Respondieron al cuestionario de impacto familiar de Donenberg y Baker los progenitores de 19 de los 23 niños supervivientes, correspondientes a todos los pacientes con evaluación del neurodesarrollo según el protocolo de estudio, excepto uno.

No se observó correlación entre la puntuación de ninguna de las categorías y la edad de los niños. Las puntuaciones obtenidas se expresan en la **tabla 19**, comparando los resultados entre niños con y sin secuelas neurológicas de grado moderado o grave (según la clasificación expuesta en la tabla 7). La presencia de parálisis cerebral, déficit cognitivo (puntuación inferior a 85 en las escalas cognitiva o del lenguaje del test de Bayley, o bien cociente intelectual igual o inferior a 70), epilepsia, sordera neurosensorial y trastorno de conducta o conducta límite se asoció a un mayor impacto sobre la economía familiar. Al realizar análisis de regresión logística, ningun-

Tabla 19. Resultados del cuestionario de impacto familiar en 19 niños con antecedente de infección congénita sintomática por CMV: niños sin secuelas neurológicas o con secuelas leves frente a aquellos con secuelas moderadas o graves

Categoría	No secuelas o secuelas leves* (N=7)	Secuelas moderadas o graves* (N=12)	P
	Puntuación media / Puntuación máxima posible		
Sentimientos y actitudes hacia el hijo	8,0 ± 5,0 / 45	16,7 ± 12,7 / 45	0,052
Impacto del hijo sobre la vida social	0,7 ± 1,4 / 30	5,4 ± 4,2 / 30	0,012
Impacto del hijo sobre la economía	0,5 ± 1,5 / 21	9,2 ± 6,2 / 21	<0,001
Impacto del hijo sobre el matrimonio	3,2 ± 3,6 / 21	8,5 ± 7,4 / 21**	0,088
Impacto del hijo sobre sus iguales	3,3 ± 1,5 / 27¶	6,7 ± 3,6 / 27¶¶	0,147
Dificultad de vivir con el hijo	1,8 ± 1,3 / 6	4,1 ± 1,5 / 6	0,007
Influencia del hijo sobre la familia	1,6 ± 1,2 / 6	2,6 ± 1,8 / 6	0,264

*Definida como microcefalia en relación al peso de nacimiento, calcificaciones intracraneales, proteniorraquia, pleocitosis, coriorretinitis o sordera neurosensorial

na de estas secuelas se asoció independientemente a tal impacto sobre la economía familiar. Los trastornos del comportamiento o comportamientos límite se asociaron de modo independiente a puntuaciones más altas en: la percepción del grado de dificultad de convivir con el hijo, el impacto negativo sobre la vida social, las percepciones negativas de los padres acerca de sus sentimientos y actitudes hacia el hijo y el impacto negativo en la relación matrimonial.

4.8.8. Relación entre el tratamiento antiviral y el neurodesarrollo a largo plazo

La **figura 47** resume la evolución del neurodesarrollo de nuestros pacientes, en función de si presentaron o no afectación del SNC al nacimiento y si recibieron tratamiento con ganciclovir. En nuestros pacientes no se observó una asociación entre el tratamiento antiviral y el riesgo de secuelas neurológicas a largo plazo, tampoco cuando se

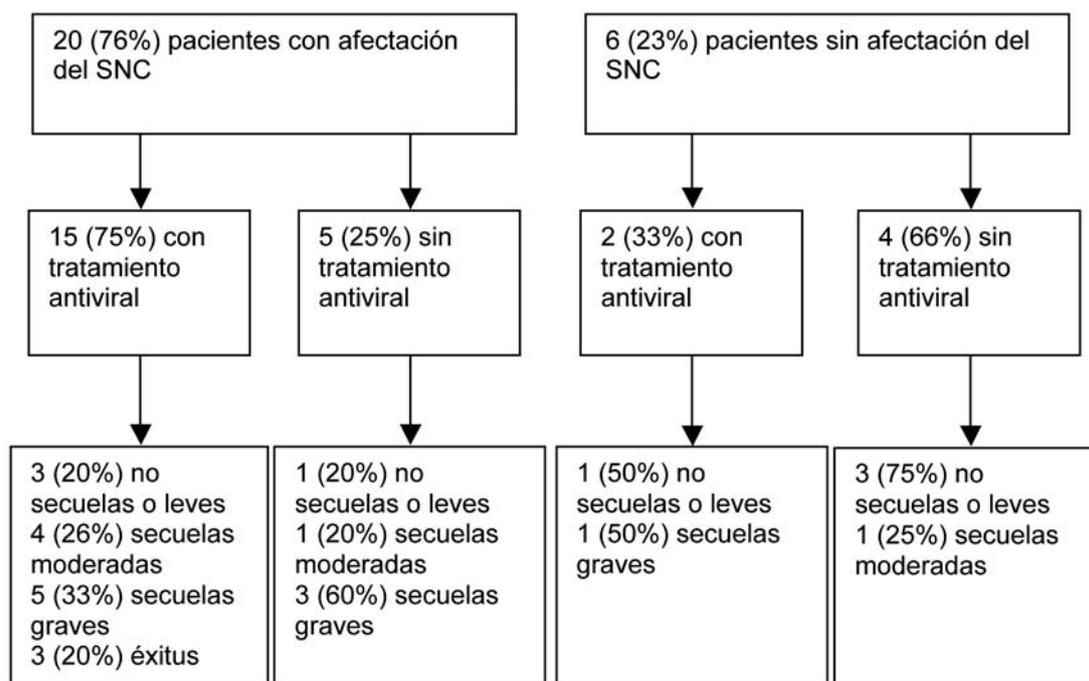
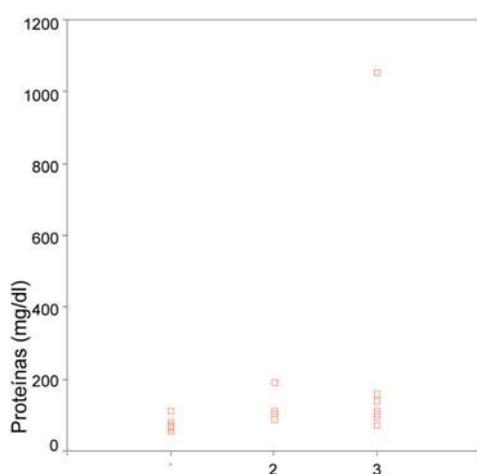


Figura 47. Evolución del neurodesarrollo en 26 pacientes con infección congénita sintomática por CMV

realizó análisis de regresión para ajustar para la presencia de afectación del SNC al nacimiento.

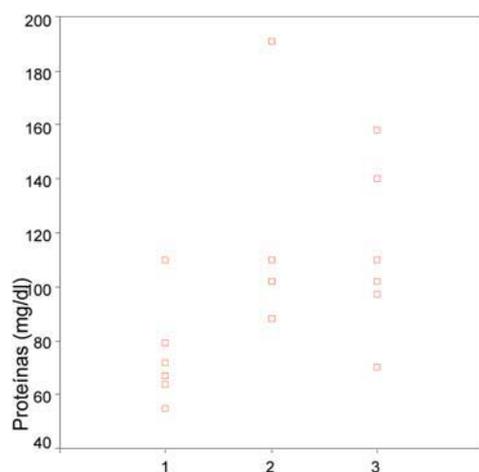
4.9. RELACIÓN ENTRE LOS HALLAZGOS EN LÍQUIDO CEFALORRAQUÍDEO DURANTE EL PERIODO NEONATAL Y LA EVOLUCIÓN NEUROLÓGICA A LARGO PLAZO

La concentración de proteínas mostró una correlación positiva con la evolución neurológica a largo plazo ($P=0,018$, **figura 48**). Dichas concentraciones aumentaron con el



A.

Grado de secuelas*

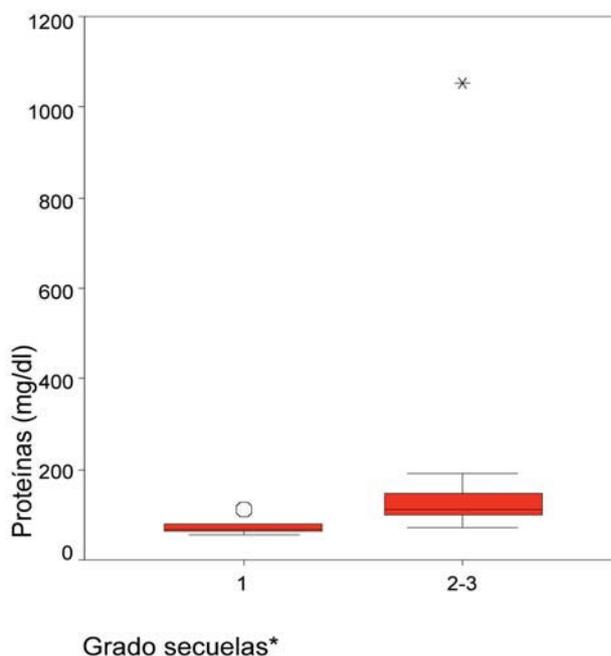


B.

Grado de secuelas*

*Ver clasificación de tabla 7 (los pacientes fallecidos fueron clasificados como grado 3)

Figura 48. Correlación entre las concentraciones de proteínas en LCR y las secuelas a largo plazo en 17 pacientes con infección congénita sintomática por CMV y LCR no hemático ($r_s=0,567$). En el gráfico **A** se representa a todos los pacientes, mientras que en el **B** se excluye a un paciente outlier, con cifras de proteínas extremadamente altas.



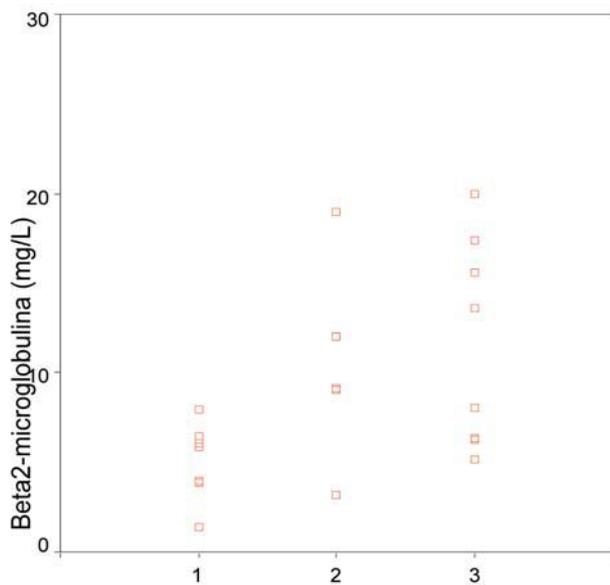
*Ver clasificación de tabla 7 (los pacientes fallecidos fueron clasificados como grado 3)

Figura 49. Concentraciones de proteínas en LCR en 17 recién nacidos con infección congénita sintomática por CMV y LCR no hemático: 6 casos sin secuelas o con secuelas leves a largo plazo (mediana 69,5 mg/dl, rango 55-110 mg/dl) versus 11 casos con

grado de secuelas ($P=0,042$), y los pacientes con secuelas moderadas, graves o muerte habían mostrado cifras más elevadas de proteínas en LCR durante el periodo neonatal ($P=0,012$, **figura 49**). Por el contrario, el conteo de leucocitos en LCR no tuvo una relación estadísticamente significativa con el riesgo de secuelas a largo plazo o muerte.

Las cifras de β_2 -m en LCR aumentaron significativamente con el grado de secuelas ($P=0,049$) y se observó una correlación positiva significativa entre este biomarcador y dicho grado de secuelas ($P=0,019$, **figura 50**). Además, los niños con secuelas moderadas, graves o fallecidos habían presentado niveles de β_2 -m en LCR superiores a aquellos con ausencia de secuelas o secuelas leves ($P=0,005$, **figura 51**). Esta asociación se mantuvo estadísticamente significativa cuando se ajustó el análisis para la edad en el momento de la punción lumbar ($P=0,037$).

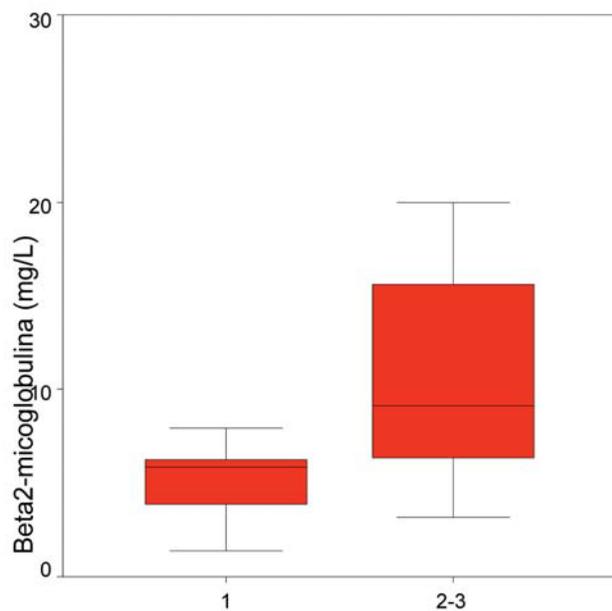
De los tres pacientes con cifras marcadamente elevadas de ENE (entre 86 ng/ml y



Grado secuelas*

*Ver clasificación de tabla 7 (los pacientes fallecidos fueron clasificados como grado 3)

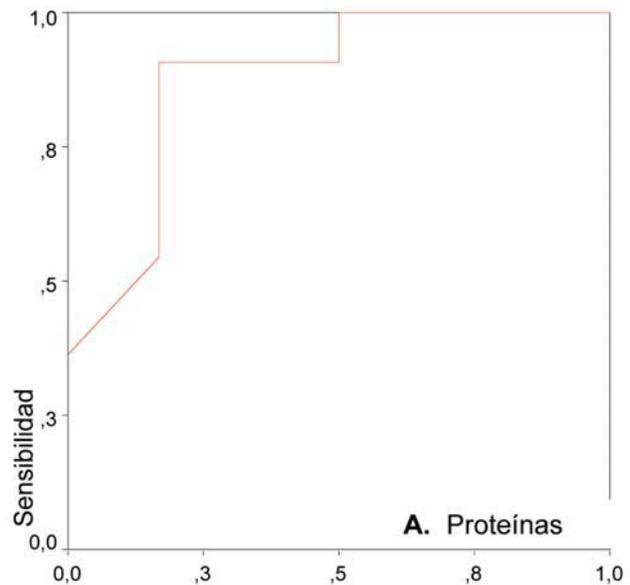
Figura 50. Correlación entre las concentraciones de β_2 -m en LCR y la severidad de las secuelas a largo plazo en 20 pacientes con infección congénita sintomática por CMV ($r=0,521$)



Grado secuelas*

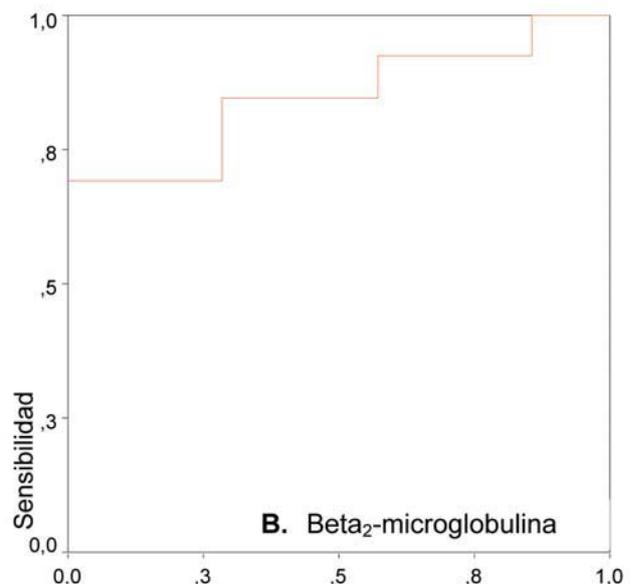
*Ver clasificación de tabla 7 (los pacientes fallecidos fueron clasificados como grado 3)

Figura 51. Concentraciones de β_2 -m en LCR en 20 recién nacidos con infección congénita sintomática por CMV: 7 casos sin secuelas o con secuelas leves a largo plazo (mediana 5,8 mg/L, rango 1,4-7,9 mg/L) versus 13 casos con secuelas moderadas, graves o muerte (mediana 9,1 mg/L, rango 3,1-20,0 mg/L)



A. Proteínas

1 - Especificidad



B. Beta₂-microglobulina

1 - Especificidad

Figura 52. Curvas ROC de la proteinorraquia (A) y la concentración de β_2 -m (B) en LCR como marcadores de evolución adversa a largo plazo (secuelas moderadas, graves o muerte) en 17 y 20 pacientes con infección congénita sintomática por CMV, respectivamente. El área bajo la curva para las proteínas fue $0,87 \pm 0,09$ y para la β_2 -m fue $0,84 \pm 0,08$.

98,4 ng/ml), uno falleció y los otros dos exhibieron secuelas muy graves (grado 3). En el resto de pacientes, no se observó una co-

Tabla 20. Resultados del seguimiento en 20 pacientes con infección congénita sintomática por CMV en función de los hallazgos de LCR durante el periodo neonatal

Secuelas	Proteínas ≤	Proteínas	P	β ₂ -m	β ₂ -m	P
	≤83,5 mg/dl¶¶	>83,5 mg/dl¶¶		≤7,9 mg/L	>7,9 mg/L	
	Nº/total (%)			Nº/total (%)		
S. neurosensorial	0/5	7/9 (77%)	0,021	2/11 (18%)	6/6 (100%)	0,002
Déficit visual	0/5	2/10 (20%)	0,524	0/11	2/7 (28%)	0,137
Epilepsia	0/5	5/10 (50%)	0,101	3/11 (27%)	3/7 (42%)	0,627
Parálisis cerebral	0/5	6/10 (60%)	0,044	3/11 (27%)	4/7 (57%)	0,352
Déficit cognitivo*	0/5	7/10 (70%)	0,026	3/11 (27%)	5/7 (71%)	0,145
T. de conducta**	0/5	2/7 (28%)	0,470	1/11 (9%)	1/4 (25%)	0,476
Muerte	1/6 (16%)	1/11 (9%)	1,0	0/11	2/9 (22%)	0,189
Combinación secuelas moderadas-graves o muerte¶¶	1/6 (16%)	10/11 (90%)	0,005	4/11 (36%)	9/9 (100%)	0,005

*Puntuación en las escalas cognitiva o del lenguaje del test de desarrollo de Bayley <85 o cociente intelectual global ≤≤70

**Puntuación superior al percentil 97 en las escalas de enfermedades mentales del cuestionario de comportamiento de Achenbach

¶¶Ver clasificación de tabla 7

¶¶Excluidos los casos con LCR hemático

relación significativa entre las concentraciones de ENE en LCR y la graduación de la evolución neurológica a largo plazo. Tampoco se observó una relación entre la cifra de IL-6 en LCR y el neudesarrollo a largo plazo.

En la **figura 52** se representan las curvas ROC de las proteínas y la β₂-m en LCR como predictores de secuelas neurológicas a largo plazo de carácter moderado o grave, o bien de muerte. En el caso de las proteínas, el valor de mayor capacidad predictiva fue 83,5 mg/dl, punto de corte que mostró una sensibilidad del 90%, una especificidad del 83%, un valor predictivo positivo del 90% y un valor predictivo negativo del 83% para predecir un pronóstico desfavorable. Tomando como punto de corte 120 mg/dl, la especificidad y el valor predictivo positivo fueron del 100%, pero la capacidad predictiva disminuyó a expensas de una reducción en la sensibilidad (36%) y el valor predictivo negativo (46%).

Para la β₂-m, el punto de corte de mayor precisión predictiva del pronóstico a largo plazo fue 7,9 mg/L, valor que mostró una sensibilidad del 69%, una especificidad de 100%, un valor predictivo positivo de 100% y un valor predictivo negativo de 63% para identificar los casos evolución adversa. Todos los pacientes con evolución desfavorable presentaron cifras de β₂-m en LCR neonatales por encima del rango normal, es decir, supe-

riores a 2,25 mg/L. El valor 6,1 mg/L, identificado como uno de los dos de mayor precisión para identificar alteraciones significativas en la neuroimagen, mostró una sensibilidad de 84%, una especificidad de 71%, un valor predictivo positivo de 84% y un valor predictivo negativo de 71% para predecir secuelas a largo plazo de grado moderado o grave, o bien muerte.

La **tabla 20** muestra la asociación entre la presencia de cifras altas de proteínas y β₂-m en LCR y los diferentes tipos de secuelas neurológicas a largo plazo. Como puede verse, cuatro pacientes presentaron cifras de β₂-m no elevadas en LCR y, sin embargo, desarrollaron secuelas a largo plazo. Uno de ellos fue un niño que únicamente presentó sordera como secuela, cuya concentración de β₂-m en LCR al nacer fue 3,1 mg/L y cuyos resultados de neuroimagen fueron puntuados como 0. Los otros tres mostraron secuelas más graves, y están representados en la **tabla 21**.

La consideración en conjunto de las concentraciones de proteínas y las cifras de β₂-m en LCR supuso un aumento de la capacidad predictiva de la aparición de secuelas significativas a largo plazo. La presencia de proteínas superiores a 83,5 mg/dl, o bien β₂-m por encima de 7,9 mg/L, mostró un área bajo la curva ROC de 0,91 ± 0,094 y unos valores de sensibilidad de 100%, especificidad de 83%,

Tabla 21. Características de tres pacientes con infección congénita sintomática por CMV sin cifras significativamente elevadas de β_2 -m en LCR y que posteriormente presentaron secuelas neurológicas graves a largo plazo

Caso	Manifestaciones clínicas al nacimiento	Hallazgos LCR (edad)	Neuroimagen (Técnica) Hallazgos	Tto.	Secuelas neurológicas a largo plazo (edad)
1	Hepatoesplenomegalia, hepatitis, colestasis	Proteínas 140 mg/dl Células 1/mm ³ β_2 -m 5,2 mg/L (14d)	(US, TC) HTGB, ventriculomegalia leve, hipercogenicidad periventricular, operculización y surcación anormales, calcificaciones en hemisferios cerebelosos	Sí	Microcefalia, epilepsia, tetraparesia espástica, déficit cognitivo severo,* TDAH** (15a y 3m)
2	CIR, microcefalia en relación al peso	LCR hemático Proteínas 634 mg/dl Células 240/mm ³ β_2 -m 6,3 mg/L (4d)	(US, TC, RM) Ventriculomegalia leve, calcificaciones periventriculares puntiformes, HTGB, calcificaciones subcorticales, DCC, áreas de paquigiria y polimicrogria	Sí	Microcefalia, epilepsia, tetraparesia espástica, déficit cognitivo severo* (6a y 3m)
3	Ventriculomegalia y disgenesia del cuerpo calloso diagnosticadas intraútero	Proteínas 97 mg/dl Células 0/mm ³ β_2 -m 6,2 mg/L (4d)	(US, imágenes de figura 25; RM, imágenes de figura 26) Ventriculomegalia, calcificaciones subependimarias y cortico-subcorticales, HTGB, DCC, hipoplasia cerebelosa, áreas de paquigiria y polimicrogria, alteración en la intensidad de la señal de la SB	Sí	Epilepsia, SNS, tetraparesia espástica, déficit cognitivo severo* (4a y 7m)

US, ultrasonografía; TC, tomografía computada; HTGB, hipercogenicidades en tálamos y ganglios de la base, correspondientes a vasculopatía lentículoestriada; DCC, disgenesia de cuerpo calloso; SB, sustancia blanca; TDAH, trastorno por déficit de atención e hiperactividad; SNS, sordera neurosensorial

*Cociente intelectual ≤ 50 ; **Puntuación superior al percentil 97 en la escala de orientación a enfermedades mentales del test de comportamiento de Achenbach

valor predictivo positivo de 90% y valor predictivo negativo de 100% para pronosticar el desarrollo de secuelas moderadas o grave o la muerte. La alteración de uno, otro u ambos parámetros en LCR se asoció a un mayor riesgo de pérdida auditiva, parálisis cerebral o déficit cognitivo (**tabla 22**).

Como se ha comentado, la concentración de β_2 -m en LCR tendió a normalizarse con el paso del tiempo en la mayoría de niños con determinaciones seriadas. No se observó una asociación entre el ritmo de reducción y la evolución neurológica a largo plazo. Tampoco se encontró asociación alguna entre la cinética de la ENE en LCR y los resultados del seguimiento neurológico a largo plazo. El

ya mencionado caso con cifras persistentemente elevadas de β_2 -m y ENE en LCR no presentó una evolución a largo plazo de las más desfavorables, revelando su evaluación de seguimiento a los 19 meses un retraso motor moderado acompañado de sordera neurosensorial.

4.10. RELACIÓN ENTRE LAS ALTERACIONES DE LA NEUROIMAGEN Y LA EVOLUCIÓN A LARGO PLAZO

Se observó una buena correlación entre el grado de alteración en la neuroimagen neonatal y el grado de secuelas a largo plazo ($r_s=0,77$, $P<0,001$). Los pacientes con altera-

Tabla 22. Hallazgos clínicos de la infección congénita sintomática por CMV

Secuelas	Proteínas	Proteínas	P
	83,5 mg/dl ^{¶¶} y β_2 -m 7,9 mg/L	>83,5 mg/dl ^{¶¶} o β_2 -m >7,9 mg/L	
Nº/total (%)			
S. neurosensorial	0/5	7/9 (77%)	0,021
Déficit visual	0/5	2/10 (20%)	0,524
Epilepsia	0/5	5/10 (50%)	0,101
Parálisis cerebral	0/5	6/10 (60%)	0,044
Déficit cognitivo*	0/5	7/10 (70%)	0,026
T. de conducta**	0/5	2/10 (20%)	0,524
Muerte	0/5	1/11 (9%)	1,0
Combinación secuelas moderadas-graves o muerte ^{¶¶}	0/5	10/11 (90%)	0,001

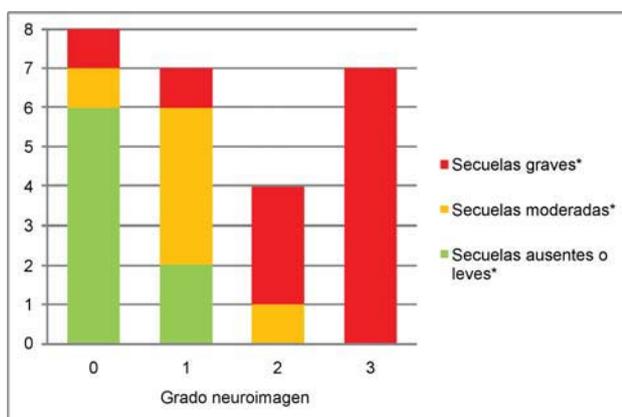
*Puntuación en las escalas cognitiva o del lenguaje del test de desarrollo de Bayley <85 o cociente intelectual global \leq 70

**Puntuación superior al percentil 97 en las escalas de enfermedades mentales del cuestionario de comportamiento de Achenbach

[¶]Ver clasificación de tabla 7

^{¶¶}Excluidos los casos con LCR hemático

ciones más severas en la neuroimagen presentaron peor evolución ($P=0,001$, **figura 53**). De los 11 niños con lesiones graves en la neuroimagen (grados 2 ó 3), todos presentaron secuelas moderadas o graves, o bien fallecieron, mientras que solo siete de los 15 con alteraciones más leves (grados 0 ó 1, 46%) tuvieron una evolución adversa ($P=0,007$, **tabla 23**). El hallazgo de lesiones cerebrales más destructivas se asoció de forma significativa al desarrollo de sordera, alteraciones visuales, epilepsia, parálisis cerebral



*Ver clasificación de tabla 7 (los pacientes fallecidos fueron clasificados como grado 3)

Figura 53. Evolución a largo plazo de 26 pacientes con infección congénita sintomática por CMV según la gravedad de los hallazgos de neuroimagen neonatales

Tabla 23. Resultados del seguimiento en 26 pacientes con infección congénita sintomática por CMV en función del grado de severidad de los hallazgos de neuroimagen durante el periodo neonatal

Secuelas	Grados 0-1	Grados 2-3	P
	Nº/total (%)		
Sordera neurosensorial	4/15 (26%)	6/7 (85%)	0,020
Déficit visual	0/15	3/8 (37%)	0,032
Epilepsia	2/15 (13%)	6/8 (75%)	0,006
Parálisis cerebral	2/15 (13%)	8/8 (100%)	<0,001
Déficit cognitivo*	3/15 (20%)	8/8 (100%)	<0,001
Trastorno de conducta**	3/15 (20%)	1/4 (25%)	1,0
Muerte	0/15	3/11 (27%)	0,063
Combinación secuelas moderadas-graves o muerte ^{¶¶}	7/15 (46%)	11/11 (100%)	0,007

*Puntuación en las escalas cognitiva o del lenguaje del test de desarrollo de Bayley <85 o cociente intelectual global \leq 70

**Puntuación superior al percentil 97 en las escalas de enfermedades mentales del cuestionario de comportamiento de Achenbach

^{¶¶}Ver clasificación de tabla 7

y déficit cognitivo. La presencia de trastornos de migración neuronal o disgenesia del cuerpo caloso se asoció a un mayor riesgo de secuelas moderadas o graves o de muerte ($P<0,05$). Dicha asociación desapareció cuando el análisis se ajustó para el grado de severidad de la neuroimagen neonatal por medio de regresión logística. El único paciente en el que la presencia de un córtex displásico no se asoció a otras alteraciones graves en la neuroimagen presentó también graves secuelas neurológicas.

El hallazgo de alteraciones en la neuroimagen de grado 2 ó 3 mostró una sensibilidad de 61%, una especificidad de 100%, un valor predictivo positivo de 100% y un valor predictivo negativo de 53% para pronosticar secuelas moderadas, graves o muerte. Todos los casos en los que los resultados de las pruebas de neuroimagen neonatales fueron completamente normales tuvieron una evolución sin secuelas. Dicho de otro modo, los niños que presentaron problemas neurológicos a largo plazo habían mostrado al menos alteraciones leves en las pruebas neuroradiográficas realizadas durante el periodo neonatal.

En cuanto a los casos en los que la neuroimagen neonatal no predijo de modo adecuado la aparición de secuelas a largo plazo, en dos pacientes la única secuela presentada fue un

Tabla 24. Características de tres pacientes con infección congénita sintomática por CMV en los que la neuroimagen no predijo de modo adecuado la aparición de secuelas neurológicas significativas a largo plazo

Caso	Manifestaciones clínicas al nacimiento	Hallazgos LCR (edad)	Neuroimagen (Técnica) Hallazgos	Tto.	Secuelas neurológicas a largo plazo (edad)
1	Petequias, hepatoesplenomegalia, plaquetopenia, microcefalia	NR	(US) HTGB	No	Trastorno oposicionista-desafiante** (16a y 7m)
2	Hepatoesplenomegalia, hepatitis, colestasis	Proteínas 140 mg/dl Células 1/mm ³ β_2 -m 5,2 mg/L (14d)	(US, TC) HTGB, ventriculomegalia leve, hiperecogenicidad periventricular, operculización y surcación anormales, calcificaciones en hemisferios cerebelosos	Sí	Microcefalia, epilepsia, tetraparesia espástica, déficit cognitivo severo, ¶ TDAH** (15a y 3m)
3	Petequias, hepatoesplenomegalia, hepatitis, colestasis, plaquetopenia, CID, microcefalia	NR	(US, TC) Ventriculomegalia leve	Sí	Microcefalia, epilepsia, hemiplejía, déficit cognitivo severo, ¶ ansiedad** (18a)

CID, coagulación intravascular diseminada; *NR*, no realizado; *US*, ultrasonografía; *TC*, tomografía computada; *HTGB*, hiperecogenicidades en tálamos y ganglios de la base, correspondientes a vasculopatía lenticuloestriada; *TDAH*, trastorno por déficit de atención e hiperactividad

*Corresponde al paciente al paciente 1 de la tabla 21; **Puntuación superior al percentil 97 en la escala de orientación a enfermedades mentales del test de comportamiento de Achenbach

¶Cociente intelectual ≤ 50

Tabla 25. Características de tres pacientes con infección congénita sintomática por CMV en los que el hallazgo más relevante en las pruebas de neuroimagen fue la lesión de la sustancia blanca

Caso	Manifestaciones clínicas al nacimiento	Hallazgos LCR (edad)	Neuroimagen (Técnica) Hallazgos	Tto.	Secuelas neurológicas a largo plazo (edad)
1	CIR armónico, petequias, plaquetopenia	Proteínas 67 mg/dl Células 19/mm ³ β_2 -m 6,4 mg/L (4d)	(US; RM, imágenes de figura 27B) Hiperecogenicidad periventricular, germinolisis. Alteración intensidad señal SB frontal y parietal.	Sí	No (4a)
2	Petequias, hepatoesplenomegalia	Proteínas 102 mg/dl Células 7/mm ³ β_2 -m 9,0 mg/L (10d)	(US, imágenes de figura 29; RM, imágenes de figura 28) HTGB, ventriculomegalia leve, hiperecogenicidad periventricular. Germinolisis. Alteración intensidad señal SB frontal y temporal.	Sí	SNS, retraso motor y del lenguaje moderados,* retraimiento y problemas de atención límite** (2a y 6m)
3	Petequias, hepatoesplenomegalia, plaquetopenia	Proteínas 191 mg/dl Células 15/mm ³ β_2 -m 19,0 mg/L (2d)	(US; RM, imágenes de figura 27A) HTGB, ventriculomegalia leve, hiperecogenicidad periventricular, germinolisis. Alteración intensidad señal SB periventricular extensa.	Sí	SNS, retraso motor moderado* (19m)

US, ultrasonografía; *RM*, resonancia magnética; *SB*, sustancia blanca; *HTGB*, hiperecogenicidades en tálamos y ganglios de la base, correspondientes a vasculopatía lenticuloestriada; *SNS*, sordera neurosensorial

*Puntuación entre 70 y 84 en las escalas correspondientes del test de desarrollo de Bayley; **Puntuación entre los percentiles 90 y 97 en la escala de orientación a enfermedades mentales del test de comportamiento de Achenbach

Tabla 26. Resultados del seguimiento en 26 pacientes con infección congénita sintomática por CMV en función de la presencia o no de microcefalia ajustada al peso al nacimiento

Secuelas	No microcefalia Microcefalia		P
	Nº/total (%)		
Sordera neurosensorial	10/16 (62%)	4/6 (66%)	0,348
Déficit visual	0/17	3/6 (50%)	0,011
Epilepsia	3/17 (17%)	5/6 (83%)	0,009
Parálisis cerebral	4/17 (23%)	6/6 (100%)	0,002
Déficit cognitivo*	5/17 (29%)	6/6 (100%)	0,005
Trastorno de conducta**	3/16 (18%)	1/3 (33%)	0,530
Muerte	1/18 (5%)	2/8 (25%)	0,215
Combinación secuelas moderadas-graves o muerte†	10/18 (55%)	8/8 (100%)	0,031

*Puntuación en las escalas cognitiva o del lenguaje del test de desarrollo de Bayley <85 o cociente intelectual global ≤70

**Puntuación superior al percentil 97 en las escalas de enfermedades mentales del cuestionario de comportamiento de Achenbach

†Ver clasificación de tabla 7

déficit auditivo parcial. Otros tres niños, descritos en la **tabla 24**, nacieron antes de la era de la RM craneal como prueba adicional a la ecografía cerebral. Únicamente en el caso 3 se realizaron estudios de RM craneal más adelante en la evolución (a los 3 y 8 años de edad), que objetivaron una alteración difusa en la intensidad de la señal de la sustancia blanca, acompañada de ventriculomegalia y aumento del espacio extraaxial secundarios a atrofia, así como áreas de polimicrogiria. Por último, dos casos no presentaron alteraciones graves según los criterios de Noyola⁴³ (véase la tabla 6), pero sí mostraron una alteración en la intensidad de la señal de la sustancia blanca en la RM craneal.

En la **tabla 25** se describe a los pacientes con lesión de la sustancia blanca como hallazgo fundamental en las pruebas de neuroimagen neonatales. Considerando únicamente los casos en los que se realizó RM craneal, la lesión de la sustancia blanca estaba presente en los tres casos con puntuaciones patológicas o límite en el test de comportamiento a largo plazo.

4.11. VALOR PREDICTIVO DE OTROS HALLAZGOS NEONATALES

Con respecto a la *presentación clínica* de la infección congénita por CMV al nacimiento,

20 pacientes presentaron afectación del SNC (microcefalia en relación al peso, coriorretinitis, sordera neurosensorial, proteinorraquia, pleocitosis o calcificaciones intracraneales), de los cuales 16 (80%) mostraron secuelas moderadas o graves a largo plazo, o bien fallecieron. En comparación, dos de los seis pacientes sin criterios de afectación del SNC al nacimiento (33%) tuvieron una evolución adversa ($P=0,03$). Los tres pacientes con CIR no acompañado de afectación del SNC mostraron una evolución favorable. Dichos pacientes presentaron un pronóstico significativamente mejor en comparación con el resto ($P=0,001$). Por último, dos de los tres pacientes con enfermedad exclusiva del sistema retículoendotelial presentaron una evolución neurológica desfavorable a largo plazo.

De los 20 pacientes que tuvieron *microcefalia en términos absolutos* al nacimiento, 13 presentaron una evolución adversa desfavorable (valor predictivo positivo: 65%). La sensibilidad de este hallazgo para predecir secuelas significativas o muerte fue de 72%, su especificidad de 12% y su valor predictivo negativo de 16%. Por otro lado, la *microcefalia en relación al peso* se asoció al desarrollo de secuelas significativas o muerte ($P=0,031$, **tabla 26**). Los ocho pacientes que presentaron esta manifestación evolucionaron de modo desfavorable (valor predictivo positivo: 100%). La especificidad de este hallazgo para pronosticar mala evolución fue de 100%. En cambio, su sensibilidad y valor predictivo negativo fueron limitados (ambos de 44%). La única paciente con *coriorretinitis*, a la cual se asoció una grave lesión cerebral, presentó secuelas muy importantes (parálisis cerebral distónica, retraso mental grave, déficit visual y auditivo, así como epilepsia).

En cuanto a los *estudios virológicos*, no encontramos asociación entre la presencia de material vírico en sangre (DNAemia, antígeno o cultivo de sangre positivos) y el desarrollo de secuelas graves a largo plazo o el riesgo de muerte. Como se ha dicho anteriormente, solo hubo un caso de los 18 estudia-

Tabla 27. Capacidad de los hallazgos de LCR y neuroimagen neonatales y su combinación para predecir evolución adversa a largo plazo (muerte o secuelas moderadas-graves según la clasificación de la tabla 7) en niños con infección congénita sintomática por CMV

Parámetros	ABC	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
LCR					
Proteínas >83,5 mg/dl*	0,87 ± 0,09	90%	83%	90%	83%
β ₂ -m >7,9 mg/L	0,84 ± 0,08	69%	100%	100%	63%
Neuroimagen					
Grados 2 ó 3	0,80 ± 0,08	61%	100%	100%	53%
Combinación de hallazgos de LCR y neuroimagen					
Proteínas LCR >83,5 mg/dl* o neuroimagen grados 2-3	0,91 ± 0,09	100%	83%	84%	100%
β ₂ -m >7,9 mg/L o neuroimagen grados 2-3	0,92 ± 0,06	84%	100%	100%	77%

ABC, área bajo la curva; VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo

*Excluidos los casos con LCR hemático

Tabla 28. Resultados del seguimiento en 20 pacientes con infección congénita sintomática por CMV en función de los hallazgos de LCR durante el periodo neonatal

Secuelas	Proteínas ≤ 83,5mg/dl¶¶ y neuroimagen grados 0-1	Proteínas >83,5mg/dl¶¶ o neuroimagen grados 2-3	P	β ₂ -m ≤7,9mg/L y neuroimagen grados 0-1	β ₂ -m >7,9mg/L o neuroimagen grados 2-3	P
	Nº/total (%)			Nº/total (%)		
SNS	0/5	7/9 (77%)	0,021	1/9 (11%)	7/8 (87%)	0,003
Déficit visual	0/5	2/10 (20%)	0,524	0/9	2/9 (22%)	0,471
Epilepsia	0/5	5/10 (50%)	0,101	1/9 (11%)	5/9 (55%)	0,131
Parálisis cerebral	0/5	6/10 (60%)	0,044	1/9 (11%)	6/9 (66%)	0,05
Déficit cognitivo*	0/5	7/10 (70%)	0,026	1/9 (11%)	7/9 (77%)	0,015
T. de conducta**	0/5	2/7 (28%)	0,470	1/9 (11%)	1/6 (16%)	1,0
Muerte	0/5	2/12 (16%)	1,0	0/9	2/11 (18%)	0,479
Combinación secuelas moderadas-graves o muerte	0/5	11/12 (91%)	0,001	2/9 (22%)	11/11 (100%)	<0,001

SNS, sordera neurosensorial

*Puntuación en las escalas cognitiva o del lenguaje del test de desarrollo de Bayley <85 o cociente intelectual global ≤70

dos de detección de CMV en LCR, el cual evolucionó con graves secuelas neurológicas.

4.12. VALOR DE LA COMBINACIÓN DE LOS HALLAZGOS EN LCR Y EN LA NEUROIMAGEN PARA PREDECIR EL NEURODESARROLLO A LARGO PLAZO

Como puede verse en la **tabla 27**, la combinación de los hallazgos de LCR y neuroimagen neonatales supuso un aumento de la capacidad predictiva de secuelas a largo plazo con respecto a la consideración de dichos ha-

llazgos individualmente. La identificación de los neonatos de riesgo mediante la combinación de las proteínas en LCR y el grado de alteración de la neuroimagen aumentó el área bajo la curva a expensas de un incremento en la sensibilidad. La combinación de la cifra de β₂-m con las alteraciones en la imagen cerebral supuso la herramienta de mayor precisión predictiva. Dicha combinación mostró una mayor sensibilidad que el análisis de la β₂-m o la neuroimagen de forma aislada, sin reducir la especificidad con respecto a la valoración de los resultados de estas pruebas de modo inde-

pendiente. La presencia de proteínas o β_2 -m elevadas en LCR más alteraciones moderadas o graves en las pruebas de imagen del SNC se asoció de forma significativa al desarrollo de déficit auditivo, parálisis cerebral y retraso mental a largo plazo (**tabla 28**).

Con respecto a los dos pacientes en los que la combinación de la determinación de β_2 -m en LCR y la evaluación de los resultados de la neuroimagen neonatales no predijo el desarrollo de secuelas significativas a largo plazo, uno fue un niño en el que la única secuela observa-

da fue una sordera neurosensorial, mientras que el otro corresponde al caso 2 de la tabla 22. Como se ha expuesto, este paciente no disponía de RM craneal. La ultrasonografía y la TC craneales no mostraron ninguno de los criterios de gravedad de Noyola.⁴³ No obstante, presentó hiperecogenicidad periventricular, alteraciones ecográficas sugestivas de trastorno de migración neuronal y calcificaciones cerebelosas identificadas mediante la TC. El análisis del LCR mostró unas proteínas de 140 mg/dl y una concentración de β_2 -m de 5,2 mg/L.

DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

5.1. BETA₂-MICROGLOBULINA: UN EFICIENTE BIOMARCADOR EN LCR DE LA LESIÓN CEREBRAL ASOCIADA A LA INFECCIÓN CONGÉNITA POR CMV

Nuestro estudio demuestra que la concentración de β_2 -m en LCR constituye un eficiente indicador de la gravedad de la afectación cerebral en recién nacidos con infección congénita sintomática por CMV. Esta demostración se sustenta en la correlación hallada entre las concentraciones del biomarcador y la gravedad de la alteración estructural del SNC en los estudios de neuroimagen, así como en su capacidad para predecir el neurodesarrollo a largo plazo.

Se ha demostrado la presencia de cifras de β_2 -m anormalmente elevadas en el LCR de adultos y niños con infecciones bacterianas o víricas del SNC.^{312,315-320} Además, nuestro grupo ha observado que los recién nacidos con infecciones del SNC, incluyendo TORCH, presentan niveles elevados de β_2 -m en LCR.^{321,322} En el presente estudio, los neonatos con infección congénita sintomática por CMV mostraron concentraciones de β_2 -m en LCR marcadamente elevadas en comparación con un grupo control.

Los niveles de β_2 -m en LCR no se correlacionaron con las concentraciones de proteínas. Este hallazgo coincide con el de otros estudios,^{315,316,319,321} y sugiere que la presencia de concentraciones elevadas de este biomarcador no parece explicarse por disrupción de la BHE. Por el contrario, este dato apunta a una producción intratecal de β_2 -m. A diferencia de lo observado por otros investigadores en recién nacidos con infección congénita por CMV,^{87,90,91} los pocos niños de nuestro estudio en los que se realizaron determinaciones de β_2 -m en suero presentaron cifras muy próximas a los valores normales. Además, las concentraciones de β_2 -m en LCR prácticamente doblaron las encontradas en suero, y no se observó correlación alguna entre las determinaciones de este biomarcador en ambos compartimentos. Esto concuerda con lo descrito por otros auto-

res,^{312,315-317,319,321} y también habla de producción intratecal del marcador, en lugar de su paso desde la sangre al LCR. La confirmación de estos hallazgos refuerza la recomendación de considerar la concentración absoluta de β_2 -m en LCR en lugar de la relación LCR / suero en el estudio de los pacientes con sospecha de infección del SNC y, en particular, en los neonatos con infección congénita por CMV.³²¹

Las concentraciones elevadas de β_2 -m en LCR excepcionalmente se acompañaron de proteinorraquia o pleocitosis (especialmente si excluimos los casos en los que la punción lumbar fue traumática y el LCR hemático), o bien cifras altas de citocinas proinflamatorias, lo cual habla en contra de que la liberación de β_2 -m obedezca exclusivamente a la activación inmune o el proceso de inflamación. Se sabe que la β_2 -m, un componente del CMH de clase I, no solo está presente en la superficie de las células del sistema inmune, sino en la de todas las células nucleadas,^{262,263} las cuales en un momento dado pueden actuar como presentadoras de antígeno. En circunstancias especiales, como enfermedades infecciosas, autoinmunes o tumorales, diferentes células del tejido cerebral (incluyendo células inflamatorias infiltrantes, células endoteliales, ependimarias, astrocitos, oligodendrocitos, microglía y neuronas) pueden también expresar moléculas de clase I, y un recambio acelerado de estas células se acompaña de la liberación de β_2 -m al LCR.²⁶⁴⁻²⁷³ Nuestro hallazgo de una correlación entre las cifras de β_2 -m en LCR y las de ENE, y el hecho de que ambos biomarcadores se asociaran a lesiones cerebrales más destructivas de acuerdo a las pruebas de imagen sugieren que la liberación de β_2 -m no depende únicamente de la activación inmune, sino también de la destrucción neuronal y de otras células del SNC. La proliferación glial también podría estar implicada en el aumento de la β_2 -m en LCR, dado que se sabe que esta proteína se puede expresar en la superficie de las células gliales, las cuales pueden secretar β_2 -m.²⁶⁵⁻²⁷³

En nuestra población de niños con infección congénita sintomática por CMV, la concentra-

ción de β_2 -m en el LCR durante el periodo neonatal se correlacionó con el riesgo de secuelas neurológicas a largo plazo. La presencia de cifras de β_2 -m en LCR por encima de 7,9 mg/L identificó con una elevada especificidad y valor predictivo positivo a los pacientes que ulteriormente presentaron secuelas neurológicas significativas o fallecieron, siendo la sensibilidad y el valor predictivo positivo de esta herramienta francamente más limitados.

Según nuestro estudio, una de las principales fortalezas de la β_2 -m reside en su valoración conjunta con los hallazgos de neuroimagen, lo que incrementó en gran medida la precisión pronóstica con respecto a la consideración de cada uno de los estudios por separado. Ambos parecieron complementarse, de modo que la presencia de una alteración significativa en las pruebas de imagen cerebral (grados 2 ó 3), o bien una concentración elevada del biomarcador (superior a 7,9 mg/L) mostró una elevada capacidad predictiva de evolución desfavorable. Dicha combinación de pruebas aumentó la sensibilidad para detectar evolución adversa sin reducir la especificidad.

Los recién nacidos con infección congénita sintomática por CMV tienen un elevado riesgo de presentar secuelas neurológicas a largo plazo.^{1,28,59,42-47,55,129-132} Ante un neonato con esta enfermedad es muy importante definir de forma lo más temprana posible el grado de afectación del SNC. Las ventajas de predecir con precisión el riesgo de alteración en el neurodesarrollo a largo plazo incluyen la posibilidad de informar y aconsejar adecuadamente a la familia, así como poder iniciar intervenciones tempranas para maximizar los resultados de los niños con un alto riesgo de discapacidad. Además, la categorización de pacientes según su riesgo de evolución adversa podría ayudar a decidir sobre intervenciones neonatales, tales como el tratamiento antiviral, cuyo objetivo es mejorar la evolución de los pacientes. Según nuestros resultados, la β_2 -m podría emplearse, junto con las pruebas de neuroimagen, como marcador de la afectación del SNC en la infección congénita sintomática por CMV.

Las determinaciones seriadas realizadas en 11 de nuestros casos mostraron un descenso en la cifra de β_2 -m con el tiempo. Estos resultados son concordantes con los hallazgos de otros estudios, los cuales mostraron niveles descendentes del biomarcador en casos de meningitis bacteriana,^{519,521} meningitis postnatal por CMV⁵²⁰ y neurosífilis congénita.⁵²² Este comportamiento temporal de la β_2 -m en LCR nos habla de su cinética de liberación y eliminación. Dado que en nuestros pacientes no se pudo conocer el momento de la infección intrauterina por CMV, no podemos precisar la influencia de dicho momento sobre la concentración del biomarcador al nacimiento. Es posible que la disminución de la concentración de la β_2 -m en algunos casos se inicie ya intraútero, pasada la fase inicial más aguda de la infección del SNC. En todo caso, son las infecciones que ocurren más temprano en la gestación las que habitualmente se asocian a una afectación cerebral más grave, y el hallazgo principal de nuestro estudio es que la concentración de β_2 -m en LCR se correlaciona con la gravedad de la lesión cerebral asociada a la infección congénita por CMV.

Desconocemos la relación entre la disminución progresiva de las concentraciones de β_2 -m en LCR con el tratamiento antiviral y los posibles efectos beneficiosos de este sobre la carga viral,^{100,168} así como la evolución de la audición¹⁰¹ y el neurodesarrollo a largo plazo.¹⁰² En nuestro estudio, la persistencia de cifras de β_2 -m en LCR marcadamente elevadas a las 7 semanas de vida en un paciente no se asoció a una evolución a largo plazo particularmente adversa.

5.2. UTILIDAD DEL ANÁLISIS CITOQUÍMICO ESTÁNDAR Y DE LA CONCENTRACIÓN CITOCINAS PROINFLAMATORIAS EN EL LCR DE LOS NEONATOS CON INFECCIÓN CONGÉNITA SINTOMÁTICA POR CMV

En los recién nacidos con infección congénita sintomática por CMV, el análisis citoquímico estándar del LCR forma parte de la prác-

tica habitual. No obstante, los estudios en los que se reportan las características del LCR en estos pacientes son escasos.^{38,39,42,101,102} Según dichos trabajos, aproximadamente la mitad de los casos muestran concentraciones de proteínas superiores a 120-130 mg/dL, siendo mucho menor la proporción de pacientes con cifras por encima de 150 mg/dl. Existe controversia en cuanto a la asociación entre las proteínas en LCR y la afectación neurológica en la infección congénita por CMV. En un estudio de 52 neonatos, la elevación de las proteínas por encima de 120 mg/dl predijo la presencia de alteraciones neurológicas y sordera.³⁸ Sin embargo, en otros dos trabajos de los mismos autores, no se encontró asociación entre la presencia de proteínas elevadas en LCR y el hallazgo de alteraciones en la neuroimagen⁴² o el desarrollo de retraso mental o psicomotor.³⁹ En nuestro trabajo, solo cuatro de los 17 pacientes con punción lumbar limpia (23%) presentaron alteraciones citoquímicas según los criterios utilizados. Cuatro neonatos (23%) mostraron proteínas en LCR por encima de 120 mg/dl, y en tres (17%) las proteínas fueron superiores a 150 mg/dl. Todos los pacientes con proteinorraquia superior a 120 mg/dl presentaron evolución adversa, aunque la sensibilidad y el valor predictivo negativo de este punto de corte para predecir tal evolución fueron muy limitados. Nuestro punto de corte de mayor precisión predictiva fue 83,5 mg/dl, valor que se encuentra dentro del rango considerado como normal en neonatos de alto riesgo, aunque por encima de los valores de referencia para niños de edades superiores y adultos.

Aunque la presencia de concentraciones elevadas de proteínas en el LCR de los neonatos con infecciones TORCH y afectación del SNC se ha atribuido a un proceso inflamatorio,²⁸ en ninguno de nuestros pacientes con hiperproteinorraquia esta se acompañó de pleocitosis. Este hecho, junto con la ausencia de una asociación entre las cifras de proteínas y las de los marcadores de infección o inflamación (es decir, la β_2 -m y las citocinas), es-

tán en contra de la hipótesis de la inflamación como única explicación al fenómeno. Es más, la existencia de una correlación entre las concentraciones de proteínas y las de ENE, un marcador de daño neural, podría indicar que la liberación de proteínas al LCR está influida en parte por los mecanismos de daño neuronal y gliosis secundaria.

En nuestra opinión, el hallazgo de que la concentración de proteínas se correlaciona con el riesgo de problemas neurológicos a largo plazo en los neonatos con infección congénita sintomática por CMV tiene una gran importancia para el clínico, dado que, a diferencia de la determinación de otros marcadores bioquímicos en LCR (que puede no estar disponible en todos los centros), el análisis citoquímico básico es una prueba asequible y económica, la cual forma parte de los estudios que se realizan habitualmente en todos los recién nacidos con sospecha o infección confirmada del SNC y, en particular, en los neonatos con infección congénita sintomática por CMV. De acuerdo con nuestro estudio, la cifra de proteínas en LCR debe tenerse en consideración, en conjunto con el resto de herramientas pronósticas, a la hora de evaluar el riesgo de lesión del SNC en estos niños. Es de destacar que la valoración de la combinación las proteínas y la β_2 -m en LCR aumentó la capacidad predictiva de la evolución ulterior con respecto al análisis de cada uno de los parámetros por separado.

En nueve de nuestros pacientes se analizaron las concentraciones de las citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF- α , encontrándose solo cifras de IL-6 ligeramente por encima del límite de detección en cuatro casos. No existen otros estudios acerca de las concentraciones de citocinas en el LCR de los neonatos con infecciones TORCH. Los autores que han estudiado dichos biomarcadores inflamatorios en el LCR de los pacientes con otras infecciones víricas del SNC también han observado concentraciones bajas, en comparación con los casos de meningitis bacteriana.^{246-249,252-254,257,258} La presencia de

cifras indetectables en todos los casos estudiados por nosotros pasado el cuarto día de vida apoya la cinética aguda de las citocinas proinflamatorias, cuya concentración en fluidos biológicos desciende rápidamente pasado el inicio del cuadro infeccioso.²³⁹

5.3. ENOLASA NEURONAL ESPECÍFICA COMO MARCADOR DE DAÑO NEURAL EN LA INFECCIÓN CONGÉNITA SINTOMÁTICA POR CMV

La ENE mostró una correlación positiva con la puntuación de gravedad de la neuroimagen. No obstante, la sensibilidad de esta prueba para predecir alteraciones neuroradiológicas graves fue limitada, y no pudimos demostrar una relación estadísticamente significativa entre la concentración de ENE en LCR durante el periodo neonatal y la evolución del neurodesarrollo largo plazo, si bien los tres neonatos con cifras de ENE marcadamente elevadas tuvieron alteraciones muy graves en la neuroimagen y evolucionaron de modo muy desfavorable. El hallazgo de cifras persistentemente elevadas de este marcador de daño neuronal en algunos de nuestros niños podría hablar a favor de una lesión cerebral continuada en el tiempo.

5.4. ESTUDIOS DE NEUROIMAGEN EN LA INFECCIÓN CONGÉNITA SINTOMÁTICA POR CMV: GAMA DE HALLAZGOS Y VALOR PREDICTIVO

Con respecto a las técnicas de neuroimagen, la ecografía cerebral detectó adecuadamente las calcificaciones periventriculares, cortico-subcorticales y en región ganglio-talámica, y la TC craneal solo proporcionó información adicional en un neonato con microcalcificaciones cerebelosas. En los niños en los que la RM cerebral identificó trastornos de migración neuronal, la ecografía ya había sugerido alteraciones en el desarrollo cortical. No obstante, la RM ayudó a tipificar mejor estas lesiones. Nuestros datos están de acuerdo con los del es-

tudio de Vries y colaboradores acerca del espectro de alteraciones en la ecografía y la RM craneales en los neonatos con infección congénita sintomática por CMV.⁵⁷ Estos autores recomiendan la combinación de ecografía más RM cerebrales en dicha enfermedad, en lugar de la TC. A la luz de nuestros datos, nosotros estamos de acuerdo en que dicha combinación puede dar información completa sobre la gravedad y la extensión de la lesión cerebral asociada a la infección congénita sintomática por CMV. Además, deben tenerse en cuenta los riesgos de lesión del DNA y carcinogénesis asociados a la radiación que produce la TC,¹²⁷ así como posibles repercusiones negativas en el desarrollo cognitivo del lactante.¹²⁸

Existen trabajos previos que demuestran el valor pronóstico de los hallazgos de la TC^{42,43} y la ultrasonografía craneales¹⁰⁹ en la infección congénita sintomática por CMV. El presente estudio es el primero en analizar el valor del conjunto de pruebas de neuroimagen (ecografía, TC y/o RM craneales) realizadas durante el periodo neonatal para predecir la evolución neurológica a largo plazo. Nuestros resultados indican que la escala de gravedad de la neuroimagen de Noyola,⁴³ pensada inicialmente para la TC, es aplicable también a la ecografía valorada en conjunto con el resto de técnicas de neuroimagen. En la **tabla 29** se resume la capacidad predictiva de la neuroimagen de acuerdo a los estudios que han demostrado su valor pronóstico en la infección congénita sintomática por CMV, incluyendo el nuestro.^{42,43,109} Considerando la presencia de alteraciones en la neuroimagen de cualquier grado, otros autores han encontrado valores predictivos muy similares a los nuestros para la identificación de los casos con mayor riesgo de secuelas graves (parálisis cerebral o déficit cognitivo) o sordera neurosensorial, lo cual apoya la validez de nuestros resultados. En nuestro estudio, la presencia de alteraciones significativas en la neuroimagen (grados 2 ó 3), mostró una mayor capacidad predictiva de estas secuelas que el hallazgo de alteraciones de cualquier grado.

Tabla 29. Valor de la neuroimagen neonatal para predecir el neurodesarrollo a largo plazo en niños nacidos con infección congénita sintomática por CMV y vivos a la edad de seguimiento

Resultados y estudios	Nº casos	Técnica imagen	Grado alteración	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	P
Parálisis cerebral								
Estudio actual	23	US, TC y/o RM	Grados 2-3¶	80%	100%	100%	86%	<0,001
Boppana, ⁴² 1997	47	TC	Cualquier alteración	100%	38%	55%	100%	0,046
Noyola, ⁴⁵ 2001	41	TC	Cualquier alteración	100%	34,6%	46,8%	100%	0,01
Déficit cognitivo*								
Estudio actual	23	US, TC y/o RM	Grados 2-3¶	72%	100%	100%	80%	<0,001
Boppana, ⁴² 1997	36	TC	Cualquier alteración	100%	41%	61%	100%	0,037
Noyola, ⁴⁵ 2001	41	TC	Cualquier alteración	94,1%	42,1%	59,2%	88,8%	0,015
Ancora, ¹⁰⁹ 2006	41	TC	Cualquier alteración	100%	40,9%	59,3%	100%	0,002
Ancora, ¹⁰⁹ 2006	18	US	Cualquier alteración	100%	72%	70%	100%	0,004
Déficit cognitivo grave**								
Estudio actual	23	US, TC y/o RM	Grados 2-3¶	77%	92%	87%	86%	0,001
Boppana, ⁴² 1997	36	TC	Cualquier alteración	100%	35%	50%	100%	0,116
Noyola, ⁴⁵ 2001	41	TC	Cualquier alteración	100%	39,1%	48,1%	100%	<0,001
Noyola, ⁴⁵ 2001	41	TC	Cualquier alteración	100%	34,6%	46,8%	100%	0,01
Sordera neurosensorial								
Estudio actual	22	US, TC y/o RM	Grados 2-3¶	60%	91%	85%	73%	0,02
Boppana, ⁴² 1997	56	TC	Cualquier alteración	100%	41%	58%	100%	0,04
Boppana, ⁴² 1997	56	TC	Cualquier alteración	84%	52%	71%	70%	<0,01
Noyola, ⁴⁵ 2001	41	TC	Cualquier alteración	89%	29%	46%	77%	0,262
Ancora, ¹⁰⁹ 2006	18	US	Cualquier alteración	100%	61%	50%	100%	0,036

US, ultrasonografía; TC, tomografía computada; RM, resonancia magnética, VPP, valor predictivo positivo; VPN, valor predictivo negativo
*Puntuación en test de desarrollo <85 o test de inteligencia <70; **Puntuación en test de desarrollo <70 o test de inteligencia <50;

¶Ver clasificación de tabla 6

En comparación con los mencionados estudios previos acerca del valor pronóstico de la neuroimagen neonatal en la infección congénita sintomática por CMV, la media de edad de seguimiento y la variedad de dominios evaluados fueron muy superiores en nuestro trabajo. Considerando la globalidad de las secuelas observadas, las alteraciones neuroradiográficas graves (grados 2 ó 3) mostraron una gran especificidad y valor predictivo negativo para el pronóstico de evolución desfavorable. No obstante, aunque ningún neonato con neuroimagen estrictamente normal presentó posteriormente secuelas neurológicas, cinco de los 10 neonatos con alteraciones leves presentaron secuelas moderadas-graves (excluyendo sordera aislada). Tres fueron casos antiguos, en los que no se había realizado RM (véase tabla 24), de modo que pudieron pasar desapercibidos trastornos de migración neuronal y/o una lesión de la sustancia blanca. De hecho, en el caso 2 la ecografía cerebral sugería estos hallazgos, y en el número 3, los

estudios por RM posteriores los mostraron. Los otros dos casos en los que la aplicación de la escala de gravedad de la neuroimagen no predijo adecuadamente la aparición de alteraciones significativas en el neurodesarrollo fueron neonatos con lesión de la sustancia blanca.

Nuestro trabajo se suma a otras series de pacientes con infección congénita por CMV estudiados mediante RM craneal, incluyendo todas ellas a un número reducido de pacientes.^{25,33-35,37,121-126} La alteración de la intensidad de la señal de la sustancia blanca parece ser uno de los hallazgos que más comúnmente encontraremos a medida que estudiemos a más pacientes mediante esta técnica, bien de forma asociada a las alteraciones más clásicas o bien de forma aislada.^{25,33-35,37,121,122,124-126} La lesión de la sustancia blanca no acompañada de las lesiones destructivas o las alteraciones en el desarrollo cerebral clásicamente asociadas a la infección congénita por CMV parece ser secundaria a infecciones más tardías en la

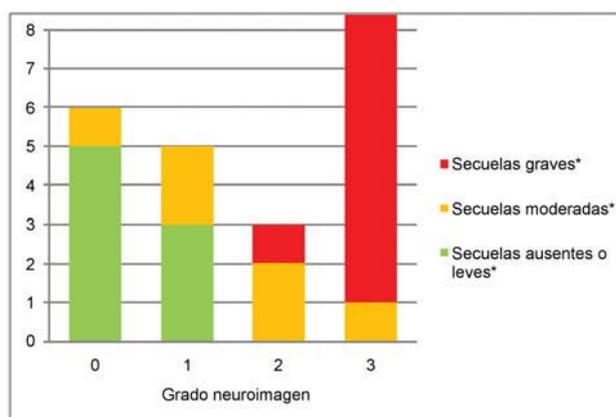
Tabla 30. Propuesta de una nueva clasificación de las alteraciones en la neuroimagen de los recién nacidos con infección congénita por CMV, modificada de referencia 43

Grado	Descripción
0	No alteraciones o alteraciones no relacionadas con la infección por CMV
1	Calcificación periventricular puntiforme aislada, hiperecogenicidades en región gangliotalámica (vasculopatía lenticuloestriada) y/o alteración focal en la intensidad de la señal de la sustancia blanca por RM
2	Calcificaciones periventriculares discretas múltiples, ventriculomegalia moderada o severa, en ausencia de otros signos de atrofia cerebral, y/o alteración difusa en la intensidad de la señal de la sustancia blanca por RM
3	Calcificaciones periventriculares extensas, atrofia cerebral (definida como ventriculomegalia, aumento del espacio subaracnoideo y surcos prominentes), trastorno de migración neuronal (típicamente paquigria y/o polimicrogria), disgenesia del cuerpo calloso y/o hipoplasia del cerebelo

gestación.²⁵ La evolución de los tres niños de nuestra serie con lesión de la sustancia blanca como hallazgo principal en la RM, uno de ellos con la característica afectación de los polos rostrales de los lóbulos temporales, fue acorde con la de otras publicaciones, las cuales mostraron problemas como sordera neurosensorial, retrasos moderados en el neurodesarrollo o trastornos del comportamiento, un espectro más leve que las secuelas asociadas a las alteraciones destructivas o del desarrollo cerebral clásicamente vinculadas a la infección congénita sintomática por CMV.^{37,121,124}

La escala de gravedad de Noyola no contempla la presencia de lesión de la sustancia blanca, trastornos de migración neuronal, hipoplasia cerebelosa ni disgenesia del cuerpo calloso.⁴⁵ El presente trabajo aporta conocimientos acerca de la evolución de los neonatos con estos hallazgos, que se suman a lo descrito por otros autores.^{37,121,124} Así, pensamos que estas características también deben ser consideradas a la hora de graduar la gravedad de los hallazgos neuroradiológicos en los pacientes con infección congénita por CMV. En la **tabla 30** se presenta nuestra nueva propuesta de escala de gravedad de las alteraciones en la neuroimagen de estos neona-

tos. La aplicación post-hoc de esta nueva clasificación, considerando también los hallazgos de las pruebas neuroradiológicas realizadas pasado el periodo neonatal en el paciente 3 de la tabla 24, supuso un aumento significativo de la capacidad predictiva de la neuroimagen. Nuestra nueva escala mostró una muy buena correlación positiva con el grado de secuelas a largo plazo ($r_s=0,88$, $P<0,001$). Los pacientes con alteraciones neuroradiográficas más graves mostraron peor evolución ($P<0,001$, **figura 54**). Los 15 pacientes con lesiones grado 2 ó 3 presentaron secuelas moderadas-graves o fallecieron, mientras que solo tres de los 11 que mostraron lesiones grado 1 ó 2 (27%) tuvieron una evolución desfavorable ($P<0,001$, **tabla 31**). La presencia de alteraciones en la neuroimagen grados 2 ó 3 predijo la aparición de secuelas moderadas, graves o muerte con una sensibilidad de 83%, una especificidad de 100%, un valor predictivo positivo de 100% y un valor predictivo negativo de 72% (área bajo la curva $0,94 \pm 0,04$). Aunque el análisis de la validez de esta clasificación no era uno de los objetivos principales de este trabajo y se realizó a posteriori, confiamos en su validez, dado que se basó en las descripciones de la neuroimagen neonatal y las evaluaciones de seguimiento realizadas por investigadores in-



*Ver clasificación de tabla 7 (los pacientes fallecidos fueron clasificados como grado 3)

Figura 54. Evolución a largo plazo de 26 pacientes con infección congénita sintomática por CMV según la puntuación en la nueva escala de gravedad de los hallazgos de neuroimagen

Tabla 31. Resultados del seguimiento en 26 pacientes con infección congénita sintomática por CMV en función del grado de severidad de los hallazgos de neuroimagen según nuestra nueva clasificación

Secuelas	Grados 0-1 Grados 2-3		P
	Nº/total (%)		
Sordera neurosensorial	2/11 (18%)	8/11 (72%)	0,03
Déficit visual	0/11	3/12 (25%)	0,217
Epilepsia	0/11	8/12 (66%)	0,001
Parálisis cerebral	0/11	10/12 (83%)	<0,001
Déficit cognitivo*	0/11	11/12 (91%)	<0,001
Trastorno de conducta**	1/11 (9%)	3/8 (37%)	0,262
Muerte	0/11	3/15 (20%)	0,238
Combinación secuelas moderadas-graves o muerte‡	3/11 (27%)	15/15 (100%)	<0,001

*Puntuación en las escalas cognitiva o del lenguaje del test de desarrollo de Bayley <85 o cociente intelectual global ≤70

**Puntuación superior al percentil 97 en las escalas de enfermedades mentales del cuestionario de comportamiento de Achenbach

‡Ver clasificación de tabla 7

dependientes y ciegos al resto de variables. No obstante, dada la magnitud de la potencial utilidad clínica de esta clasificación, consideramos que sería de gran valor su confirmación en futuras investigaciones prospectivas o mediante el análisis retrospectivo de otra serie de pacientes en los que se conozca su estado neuroevolutivo.

Existen dudas acerca de si considerar la vasculopatía de arterias estriadas no asociada a otras alteraciones como dato de afectación del SNC en los recién nacidos con infección congénita por CMV,³⁵² dado que este es un hallazgo casual frecuente en neonatos^{113,115,117-120} y la evolución a largo plazo de los recién nacidos con este rasgo, independientemente de su etiología, parece ser favorable.^{116,117} No obstante, en una serie recientemente publicada, la vasculopatía lenticuloestriada se asoció a sordera progresiva en nueve neonatos con infección congénita por CMV que no recibieron tratamiento antiviral.³⁵³ Por el contrario, otros nueve niños con este hallazgo que recibieron tratamiento presentaron una función auditiva normal a largo plazo. Nuestra serie no incluyó ningún neonato en el que dicho hallazgo fuese el único criterio de consideración de la infección por CMV como sintomática. Solo un

caso presentó vasculopatía lenticuloestriada como hallazgo de neuroimagen aislado, y otra niña tuvo esta alteración asociada a germinolisis. El primero de estos niños, perteneciente a la cohorte identificada retrospectivamente y en el cual no se habían realizado TC ni RM craneales, presentó secuelas a largo plazo en forma de un trastorno del comportamiento, mientras que la segunda tuvo un neurodesarrollo normal.

5.5. EL ESPECTRO DE LAS ALTERACIONES EN EL NEURODESARROLLO EN LOS NIÑOS NACIDOS CON INFECCIÓN CONGÉNITA SINTOMÁTICA POR CMV

Este trabajo comprende la evaluación del neurodesarrollo de 23 niños nacidos con infección congénita sintomática por CMV y que sobrevivieron a largo plazo. La edad de seguimiento de nuestros pacientes fue superior a la de otros estudios,^{39,42,43,45,46,129,130,132} y nuestra población incluyó un total de 13 niños en edad escolar. En 20 de los casos (86%) pudo realizarse una evaluación global y protocolizada, que incluyó: la graduación sistemática de la función motora, tanto en niños con parálisis cerebral como sin ella, la aplicación, según la edad, de escalas de desarrollo o inteligencia, la evaluación estandarizada del área psicosocial, el registro de las alteraciones visuales, auditivas y la presencia de epilepsia, así como el análisis de la repercusión de la enfermedad sobre la salud general, las competencias académicas extraescolares y sociales, la calidad de vida y el sistema familiar.

Aunque tradicionalmente se ha considerado que la infección congénita sintomática por CMV implica universalmente un pronóstico muy adverso,^{1,28,39} nuestro estudio y otros trabajos sugieren que la probabilidad de una evolución neurológica favorable es algo mayor de lo que clásicamente se pensaba.^{42,43,129,130} De nuestros 23 pacientes supervivientes, nueve (39%) presentaron un neurodesarrollo normal y tres (13%) mostraron únicamente sordera

neurosensorial a largo plazo. Ahora bien, en la mayoría de pacientes con secuelas neurológicas, estas fueron múltiples, graves y con un impacto significativo en el crecimiento, la salud, las competencias y la calidad de vida de los pacientes y sus familias. Diez pacientes (43%) tuvieron parálisis cerebral, la mayoría con gran repercusión en las funciones motoras gruesa y fina, así como graves alteraciones oromotoras. Once niños (47%) mostraron un déficit cognitivo, que fue severo en la mayoría de ellos. Esta condición de bimodal en cuanto a la afectación del SNC de la infección congénita sintomática por CMV hace todavía más importante el disponer de factores predictores que identifiquen de modo precoz y preciso a los pacientes con mayor riesgo de discapacidades neurológicas a largo plazo. El reconocimiento de estos pacientes puede permitir, además de dar información y consejo realistas a los padres, iniciar programas de seguimiento y atención temprana individualizados y orientados a mejorar la salud y el rendimiento de los enfermos, así como su calidad de vida y la de sus familias. Queremos enfatizar que, dada la elevada especificidad de los predictores bioquímicos y neuroimagenológicos descritos en este trabajo, la posibilidad de pronosticar falsamente una evolución adversa parece remota.

Un ensayo clínico aleatorizado ha demostrado que el tratamiento con ganciclovir endovenoso iniciado durante el periodo neonatal y prolongado durante 6 semanas previene el deterioro auditivo y podría mejorar el neurodesarrollo a largo plazo de los niños con infección congénita sintomática por CMV.^{101,102} En nuestra serie, el 65% del total de pacientes y el 80% de los pacientes con afectación del SNC al nacimiento recibieron tratamiento con ganciclovir. No obstante, el diseño de nuestro trabajo y el relativamente reducido número de pacientes incluidos no permitieron demostrar un efecto positivo del tratamiento antiviral sobre la evolución de la audición y el resto de secuelas neurológicas a largo plazo.

Diez de los 22 pacientes de nuestra serie con evaluación auditiva (45%) presentaron sordera

neurosensorial a largo plazo. Observamos un caso (10%) de sordera tardía (o sea, precedida de pruebas auditivas normales) y cuatro (40%) de pérdida auditiva progresiva (es decir, que empeoró con el tiempo). Por otro lado, de los 17 pacientes con PEATC anormales en el periodo neonatal, en uno (5%) hubo mejoría y en 6 (35%) remisión completa de la sordera a largo plazo. Estos datos de evolución de la sordera coinciden con los publicados por otros autores.^{47,53-55,58,61,62} Se ha descrito que el déficit auditivo secundario a la infección congénita por CMV puede empeorar a muy largo plazo, incluso en la adolescencia, lo que obliga a realizar evaluaciones seriadas de la audición hasta esta edad.⁵⁵

Nuestro trabajo es el primero en evaluar de modo sistemático los trastornos del comportamiento que pueden presentar los niños nacidos con infección congénita sintomática por CMV. Estos se observaron en dos terceras partes de los casos evaluables, presentándose sobre todo a partir de los 6 años de edad y destacando por su frecuencia el trastorno por déficit de atención e hiperactividad, los problemas afectivos y de ansiedad. Así, estas alteraciones son un aspecto que debe considerarse en el seguimiento neuroevolutivo de los pacientes con infección congénita por CMV y constituyen otro motivo para prolongar dicho seguimiento hasta, como mínimo, la edad escolar. Es difícil saber si estas alteraciones conductuales son consecuencia de la lesión cerebral por CMV o se deben a las dificultades motoras, cognitivas y sensoriales a las que se enfrentan muchos de los niños. El trastorno por déficit de atención e hiperactividad, un problema relativamente común en niños con asfixia perinatal^{354,355,356} o nacidos extremadamente prematuros^{357,358,359} también ha sido descrito en otros casos de niños con infección congénita por CMV,^{121,129,132,144} especialmente en presencia de lesión de la sustancia blanca.¹²¹ Considerando los nueve pacientes de nuestra serie con estudio por RM craneal en el periodo neonatal, todos los niños con alteraciones en el comportamiento habían presentado alteración significativa en la intensidad de la señal de la sustancia blanca.

Otro aspecto novedoso de nuestro trabajo fue la evaluación del impacto sobre el sistema familiar de la lesión cerebral asociada a la infección congénita por CMV. Los padres de los pacientes con discapacidades expresaron repercusiones negativas significativas sobre sus sentimientos y actitudes como progenitores, sobre su vida social y sobre la economía familiar, y refirieron un mayor grado de dificultad en el cuidado de sus hijos. La discapacidad motora y el déficit cognitivo tuvieron especial impacto sobre la economía familiar, mientras que los trastornos de conducta mostraron particularmente efectos negativos en la vida social de la familia, los sentimientos y actitudes de los padres hacia su hijo y la relación matrimonial. Asimismo, los padres de los niños con trastornos de conducta fueron los que refirieron mayores dificultades en el cuidado de sus hijos. Los profesionales que cuidan de los pacientes nacidos con infección congénita por CMV y lesión cerebral deben tener también presente el efecto de las secuelas derivadas de esta sobre los familiares del enfermo, y consecuentemente apoyarles a este respecto y poner a su alcance todos los recursos sociosanitarios disponibles para minimizar dicho impacto.

5.6. OTROS PREDICTORES NEONATALES DE LA EVOLUCIÓN NEUROLÓGICA A LARGO PLAZO EN LA INFECCIÓN CONGÉNITA SINTOMÁTICA POR CMV

En la literatura clásica existe controversia en cuanto al valor pronóstico de la microcefalia al nacimiento en los neonatos con infección congénita por CMV.^{39,43,56,129,130} El relevante estudio de Noyola y colaboradores, publicado en 2001, aportó luz a este respecto.⁴³ En dicho trabajo, el perímetro cefálico de una cohorte de 41 neonatos con infección congénita sintomática por CMV se ajustó al peso y se definió microcefalia como circunferencia craneal por debajo de -2 DE para la edad gestacional y el peso al nacimiento. Se encontró que la presencia de microcefalia ajustada al peso tuvo un 100% de especificidad y valor

predictivo positivo para pronosticar retraso mental y un 92% de especificidad para predecir déficit motores mayores. Se observó además una fuerte correlación entre el z score modificado del perímetro cefálico al nacer y el cociente intelectual o de desarrollo a largo plazo. En nuestro estudio, la microcefalia al nacimiento sin ajustar para el peso no predijo microcefalia ulterior ni una evolución neurológica adversa a largo plazo. Sin embargo, la presencia de microcefalia en relación al peso mostró un valor predictivo positivo de 100% para el pronóstico de microcefalia a largo plazo, así como secuelas moderadas-graves o muerte. Todo esto apunta a que la microcefalia en términos absolutos está en muchos casos condicionada por la restricción del crecimiento que frecuentemente presentan los fetos infectados por CMV. En este sentido, los tres niños de nuestra serie que presentaron crecimiento intrauterino restringido no acompañado de afectación del SNC ni signos de infección diseminada tuvieron una evolución a largo plazo normal. Por el contrario, la presencia de un cráneo pequeño en relación al peso del neonato, muy habitualmente traduce lesión del sistema nervioso central, como indica la asociación que observamos entre esta característica y el hallazgo de lesiones cerebrales destructivas en la neuroimagen.

Nuestro estudio no fue ideado para evaluar el papel de las técnicas virológicas en la predicción de la evolución a largo plazo en la infección congénita por CMV. No se emplearon en todos los pacientes técnicas para la detección de material vírico en sangre (es decir, cultivo, antigenemia o DNAemia), y entre los diferentes casos estudiados se realizaron técnicas distintas. Teniendo en cuenta estas limitaciones, la sensibilidad de la detección del virus en sangre fue mucho más limitada de lo descrito por otros autores.^{45,92} A diferencia de otros estudios,^{45,56,92,93} no observamos relación entre la detección del virus en sangre y la presencia de manifestaciones de infección diseminada o cualquier otro de los

patrones de presentación clínica de la infección congénita por CMV. Tampoco encontramos relación entre la presencia CMV en sangre y el riesgo de secuelas a largo plazo.^{45,56,93} Estos datos deberían confirmarse en

estudios prospectivos específicamente diseñados para este fin y en los que la detección del virus en sangre se realice mediante técnicas de alto rendimiento, como la antigenemia o la PCR.

CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

Este estudio demuestra que la concentración de Beta₂-microglobulina en líquido cefalorraquídeo constituye un indicador certero de la gravedad de la afectación cerebral en recién nacidos con infección congénita sintomática por citomegalovirus. Esta conclusión global se sustenta en las siguientes **conclusiones principales**:

1. La Beta₂-microglobulina, un marcador de infección del SNC, se encuentra elevada en el LCR de los neonatos con infección congénita sintomática por CMV.
2. Las concentraciones de Beta₂-microglobulina en LCR determinadas durante el periodo neonatal se correlacionan con la gravedad de las alteraciones de la neuroimagen en estos pacientes.
3. La cifra de Beta₂-microglobulina en LCR ayuda a predecir el riesgo de secuelas neurológicas moderadas o graves en los recién nacidos con infección congénita sintomática por CMV. El hallazgo de concentraciones superiores a 7,9 mg/L muestra una especificidad de 100% para predecir evolución adversa a largo plazo.
4. La combinación del análisis de la concentración de la Beta₂-microglobulina en LCR y las pruebas de neuroimagen, además de aportarle al clínico miradas desde diferentes puntos de vista a la infección congénita del SNC por CMV, supone una mejora de la capacidad para predecir la evolución neurológica a largo plazo con respecto a cada una de estas evaluaciones por separado. Ambas pruebas parecen complementarse, de modo que la identificación del riesgo neurológico en base a la presencia de concentraciones elevadas de Beta₂-microglobulina en LCR o bien el hallazgo de alteraciones significativas en la neuroimagen maximiza la capacidad predictiva de evolución adversa a expensas de una mayor sensibilidad, sin detrimento de la especificidad.

A continuación se exponen las **conclusiones secundarias** de este trabajo:

1. Los hallazgos clásicos de meningoencefalitis en LCR, es decir proteinorraquia y pleocitosis, son excepcionales en los neonatos con infección congénita por CMV. Asimismo, las citocinas proinflamatorias IL-6 y TNF- α , no están presentes en concentraciones elevadas en el LCR de estos pacientes al nacimiento, lo que descarta la presencia de un proceso inflamatorio agudo en dicho momento.
2. Un reducido número de neonatos con infección congénita por CMV presentan proteinorraquia al nacimiento. No obstante, la concentración de proteínas en LCR se correlaciona con el riesgo de secuelas neurológicas significativas a largo plazo. La presencia de una concentración de proteínas por encima de 120 mg/dl predice con una especificidad de 100% tal evolución adversa.
3. La enolasa neuronal específica, un biomarcador de daño cerebral, se encuentra en concentraciones marcadamente elevadas en el LCR de los recién nacidos con graves lesiones cerebrales secundarias a la infección intrauterina por CMV y pronóstico neurológico muy desfavorable.
4. La presencia de alteraciones en las pruebas de neuroimagen se asocia a un mayor riesgo de secuelas neurológicas significativas a largo plazo en los neonatos con infección congénita por CMV. El hallazgo de calcificaciones periventriculares múltiples y/o extensas, ventriculomegalia moderada o grave y/o signos de atrofia cerebral (consistentes en aumento del espacio subaracnoideo o surcos prominentes) predice con una especificidad de 100% la aparición de secuelas neurológicas moderadas o graves.
5. La única escala de gravedad de los hallazgos de neuroimagen publicada hasta ahora para su aplicación en neonatos con infección congénita por CMV⁴³ presenta

una limitada sensibilidad para predecir todo el espectro de secuelas que pueden aparecer en estos pacientes a lo largo de su infancia y adolescencia. La incorporación de los trastornos de migración neuronal, la hipoplasia cerebelosa y la disgenesia de cuerpo calloso, así como la consideración de la lesión de la sustancia blanca identificada mediante RM craneal suponen un importante aumento de la capacidad diagnóstica de la lesión del SNC por medio de la neuroimagen.

6. Alrededor de la mitad de los niños nacidos con infección congénita sintomática por CMV presentan un conjunto de graves secuelas neurológicas a largo plazo, consistentes en sordera neurosensorial, déficit cognitivo grave, parálisis cerebral, epilepsia, trastornos de la conducta y/o déficit visual, las cuales tienen un marcado impacto sobre la salud general, el crecimiento, las competencias académicas, extraacadémicas y sociales, la calidad de vida y las dife-

rentes áreas del sistema familiar. La identificación precoz y adecuada del riesgo de secuelas neurológicas es de vital importancia para pediatras, neonatólogos, neurólogos, especialistas en neurodesarrollo e infectólogos pediátricos de cara a informar y aconsejar a las familias de modo acertado, iniciar tratamiento antiviral y aplicar estrategias de seguimiento y atención temprana individualizadas y orientadas a mejorar la salud y el rendimiento de los enfermos, así como su calidad de vida y la de sus familias.

7. La consideración del perímetro cefálico no ajustado por el peso al nacimiento no predice de modo adecuado la evolución neurológica a largo plazo en los recién nacidos con infección congénita sintomática por CMV. En cambio, la presencia de microcefalia en relación al peso habitualmente se asocia a lesiones destructivas en la neuroimagen y resultados neurológicos adversos posteriores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Stagno S, Britt B. Cytomegalovirus. En: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, editores. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 6^a ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006:740-81.
- ² de Ory F, Ramírez R, García Comas L, León P, Sagües MJ, Sanz JC. Is there a change in cytomegalovirus seroepidemiology in Spain? *Eur J Epidemiol* 2004;19:85-9.
- ³ Baquero-Artigao F; Grupo de estudio de la infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)* 2009;71:535-47.
- ⁴ Alarcón Allen A, Baquero-Artigao F; Grupo de estudio de la infección por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Revisión y recomendaciones sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección posnatal por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)* 2011;74:52.e1-52.e13.
- ⁵ Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2007;17:353-63.
- ⁶ Peckham C, Tookey P, Logan S, Giaquinto C. Screening options for prevention of congenital cytomegalovirus infection. *J Med Screen* 2001;8:119-24.
- ⁷ Naessens A, Casteels A, Decatte L, Foulon W. A serologic strategy for detecting neonates at risk for congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2005;146:194-7.
- ⁸ Barbi M, Binda S, Caroppo S, Calvario A, Germinario C, Bozzi A, et al. Multicity Italian study of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:156-9.
- ⁹ Boppana SB, Ross SA, Novak Z, Shimamura M, Tolan RW Jr, Palmer AL, et al. Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 2010;303:1375-82.
- ¹⁰ Fowler KB, Stagno S, Pass RF, Britt WJ, Boll TJ, Alford CA. The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 1992;326:663-7.
- ¹¹ Stagno S, Whitley RJ. Herpesvirus infections of pregnancy. Part I: Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. *N Engl J Med* 1985;313:1270-4.
- ¹² Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA* 1986;256:1904-8.
- ¹³ Daiminger A, Bader U, Enders G. Pre- and periconceptional primary cytomegalovirus infection: risk of vertical transmission and congenital disease. *BJOG* 2005;112:166-72.
- ¹⁴ Stagno S, Reynolds DW, Huang ES, Thames SD, Smith RJ, Alford CA. Congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 1977;296:1254-8.
- ¹⁵ Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, Henderson RE, Moore EG, Walton PD, et al. Congenital cytomegalovirus infection: The relative importance of primary and recurrent maternal infection. *N Engl J Med* 1982;306:945-9.
- ¹⁶ Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus. *Pediatrics* 1999;104:55-60.
- ¹⁷ Yamamoto AY, Mussi-Pinhata MM, Cristina P, Pinto G, Moraes Figueiredo LT, Jorge SM. Congenital cytomegalovirus infection in preterm and full-term newborn infants from a population with a high seroprevalence rate. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:188-92.
- ¹⁸ Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, Mach M, Britt WJ. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptual immunity. *N Engl J Med* 2001;344:1366-71.
- ¹⁹ Fowler KB, Stagno S, Pass RF. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 2003;289:1008-11.
- ²⁰ Gaytant MA, Rours GI, Steegers EA, Galama JM, Semmekrot BA. Congenital cytomegalovirus infection after recurrent infection: case reports and review of the literature. *Eur J Pediatr* 2003;162:248-53.
- ²¹ Ahlfors K, Ivarsson SA, Harris S, Svanberg L, Holmqvist R, LeRMark B, et al. Congenital cytomegalovirus infection and disease in Sweden and the relative importance of primary and secondary maternal infections. Preliminary findings from a

- prospective study. *Scand J Infect Dis* 1984;16:129-37.
- ²² Rutter D, Griffiths P, Trompeter RS. Cytomegalic inclusion disease after recurrent maternal infection. *Lancet* 1985;2:1182.
- ²³ Morris DJ, Sims D, Chiswick M, Das VK, Newton VE. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection after maternal recurrent infection. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:61-4.
- ²⁴ Ahlfors K, Forsgren M, Ivarsson SA, Harris S, Svanberg L. Congenital cytomegalovirus infection: on the relation between type and time of maternal infection and infant's symptoms. *Scand J Infect Dis* 1983;15:129-38.
- ²⁵ Steinlin MI, Nadal D, Eich GF, Martin E, Boltshauser EJ. Late intrauterine Cytomegalovirus infection: clinical and neuroimaging findings. *Pediatr Neurol* 1996;15:249-53.
- ²⁶ Liesnard C, Donner C, Brancart F, Gosselin F, Delforge ML, Rodesch F. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstet Gynecol* 2000;95:881-8.
- ²⁷ Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol* 2006;35:216-20.
- ²⁸ Volpe JJ. Viral, protozoan and related intracranial infections. En: *Neurology of the newborn*. 5^a ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008:717-73.
- ²⁹ Perlman JM, Argyle C. Lethal cytomegalovirus infection in preterm infants: clinical, radiological, and neuropathological findings. *Ann Neurol* 1992;31:64-8.
- ³⁰ Friede RL. Infections of the fetus. En: *Developmental Neuropathology*. 2^a ed. Berlin: Springer-Verlag; 1989:156-68.
- ³¹ Haymaker W, Girdany BR, Stephens J. Cerebral involvement with advanced periventricular calcification in generalized cytomegalic inclusion disease in the newborn. *J Neuropathol Exp Neurol* 1954;13:526.
- ³² Gabrielli L, Bonasoni MP, Lazzarotto T, Lega S, Santini D, Foschini MP, et al. Histological findings in fetuses congenitally infected by cytomegalovirus. *J Clin Virol* 2009;46:S16-21.
- ³³ Barkovich AJ, Lindan CE. Congenital cytomegalovirus infection of the brain: imaging analysis and embryologic considerations. *Am J Neuroradiol* 1994;15:703-15.
- ³⁴ Sugita K, Ando M, Makino M, Takanashi J, Fujimoto N, Niimi H. Magnetic resonance imaging of the brain in congenital rubella virus and cytomegalovirus infections. *Neuroradiology* 1991;33:239-42.
- ³⁵ Shaw DW, Cohen WA. Viral infections of the CNS in children: imaging features. *Am J Roentgenol* 1993;160:125-33.
- ³⁶ Iannetti P, Nigro G, Spalice A, Faiella A, Boncinelli E. Cytomegalovirus infection and schizencephaly: case reports. *Ann Neurol* 1998;43:123-7.
- ³⁷ de Vries, Gunardi H, Barth PG, Bok LA, Verboon-Macielek MA, Groenendaal F. The spectrum of cranial ultrasound and magnetic resonance imaging abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. *Neuropediatrics* 2004;35:113-9.
- ³⁸ Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:93-9.
- ³⁹ Pass RF, Stagno S, Myers GJ, Alford CA. Outcome of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of long-term longitudinal follow-up. *Pediatrics* 1980;66:758-62.
- ⁴⁰ Stagno S, Pass RF, Dworsky ME, Alford CA. Congenital and perinatal cytomegalovirus infections. *Semin Perinatol* 1983;7:31-42.
- ⁴¹ MacDonald H, Tobin JO'H. Congenital cytomegalovirus infection: a collaborative study on epidemiological, clinical and laboratory findings. *Dev Med Child Neurol* 1978;20:471-82.
- ⁴² Boppana SB, Fowler KB, Vaid Y, Hedlund G, Stagno S, Britt WJ, et al. Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 1997;99:409-14.
- ⁴³ Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, Griesser C, Williamson WD, Atkins JT, et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection *J Pediatr* 2001;138:325-31.

- ⁴⁴ Rivera LB, Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 2002;110:762-7.
- ⁴⁵ Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, Papa I, Gabrielli L, Guerra B, et al. Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics* 2006;117:e76-83.
- ⁴⁶ Kylat RI, Kelly EN, Ford-Jones EL. Clinical findings and adverse outcome in neonates with symptomatic congenital cytomegalovirus (SCCMV) infection. *Eur J Pediatr* 2006;165:773-8.
- ⁴⁷ Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, Pass RF. Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? *J Pediatr* 1999;135:60-4.
- ⁴⁸ Illingworth RS, Eid EE. The head circumference in infants and other measurements to which it may be related. *Acta Paediatr Scand* 1971;60:333-7.
- ⁴⁹ Yogman MW, Kraemer HC, Kindlon D, Tyson JE, Casey P, Gross RT. Identification of intrauterine growth retardation among low birth weight preterm infants. *J Pediatr* 1989;115:799-807.
- ⁵⁰ Kramer MS, Olivier M, McLean FH, Dougherty GE, Willis DM, Usher RH. Determinants of fetal growth and body proportionality. *Pediatrics* 1990;86:18-26.
- ⁵¹ Stagno S, Reynolds DW, Amos CS, Dahle AJ, McCollister FP, Mohindra I, Ermocilla R, Alford CA. Auditory and visual defects resulting from symptomatic and subclinical congenital cytomegaloviral and toxoplasma infections. *Pediatrics* 1977;59:669-78.
- ⁵² Kumar ML, Nankervis GA, Gold E. Inapparent congenital cytomegalovirus infection. A follow-up study. *N Engl J Med* 1973;288:1370-2.
- ⁵³ Williamson WD, Demmler GJ, Percy AK, Catlin FI. Progressive hearing loss in infants with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 1992;90:862-6.
- ⁵⁴ Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, Boppana S, Britt WJ, Pass RF. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 1997;130:624-30.
- ⁵⁵ Dahle AJ, Fowler KB, Wright JD, Boppana SB, Britt WJ, Pass RF. Longitudinal investigation of hearing disorders in children with congenital cytomegalovirus. *J Am Acad Audiol* 2000;11:283-90.
- ⁵⁶ Boppana SB, Fowler KB, Pass RF, Rivera LB, Bradford RD, Lakeman FD, et al. Congenital cytomegalovirus infection: association between virus burden in infancy and hearing loss. *J Pediatr* 2005;146:817-23.
- ⁵⁷ Barbi M, Binda S, Caroppo S, Primache V. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection and hearing loss. *J Clin Virol* 2006;35:206-9.
- ⁵⁸ Ross SA, Fowler KB, Ashrith G, Stagno S, Britt WJ, Pass RF, et al. Hearing loss in children with congenital cytomegalovirus infection born to mothers with preexisting immunity. *J Pediatr* 2006;148:332-6.
- ⁵⁹ Fowler KB, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection and hearing deficit. *J Clin Virol* 2006;35:226-31.
- ⁶⁰ Grosse SD, Ross DS, Dollard SC. Congenital cytomegalovirus (CMV) infection as a cause of permanent bilateral hearing loss: a quantitative assessment. *J Clin Virol* 2008;41:57-62.
- ⁶¹ Rosenthal LS, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Pass RF, Schmid SD, et al. Cytomegalovirus shedding and delayed sensorineural hearing loss: results from longitudinal follow-up of children with congenital infection. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:515-20.
- ⁶² Ross SA, Novak Z, Fowler KB, Arora N, Britt WJ, Boppana SB. Cytomegalovirus blood viral load and hearing loss in young children with congenital infection. *Pediatr Infect Dis J* 2009;28:588-92.
- ⁶³ Barbi M, Binda S, Caroppo S, Ambrosetti U, Corbetta C, Sergi P. A wider role for congenital cytomegalovirus infection in sensorineural hearing loss. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:39-42.
- ⁶⁴ Nigro G, Anceschi MM, Cosmi EV and Congenital Cytomegalic Disease Collaborating Group. Clinical manifestations and abnormal laboratory findings in pregnant women with primary cytomegalovirus infection. *BJOG* 2003;110:572-7.
- ⁶⁵ Pérez JL, Gimeno C, Navarro D, de Oña M, Pérez JL. Diagnóstico microbiológico de las infecciones por herpesvirus. En: Cercenado E, Cantón R, eds. *Procedimientos en Microbiología clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de*

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2005. Disponible en:

<http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/cap8aindice.htm>. Consultado el 22 de Julio de 2011.

⁶⁶ Centers for Disease Control and Prevention. Cytomegalovirus (CMV) and congenital CMV infection. Disponible en: <http://www.cdc.gov/cmV/testing-diagnosis.html>. Consultado el 22 de Julio de 2011.

⁶⁷ Lazzarotto T, Gabrielli L, Lanari M, Guerra B, Bellucci T, Sassi M, et al. Congenital cytomegalovirus infection: recent advances in the diagnosis of maternal infection. *Hum Immunol* 2004;65:410-5.

⁶⁸ Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2008;41:192-7.

⁶⁹ Zalel Y, Gilboa Y, Berkenshtat M, Yoeli R, Auslander R, Achiron R, et al. Secondary cytomegalovirus infection can caused severe fetal sequelae despite maternal preconceptional immunity. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:417-20.

⁷⁰ Bodeus M, Hubinont C, Bernard P, Bouckaert A, Thomas K, Goubau P. Prenatal diagnosis of human cytomegalovirus by culture and polymerase chain reaction: 98 pregnancies leading to congenital infection. *Prenat Diagn* 1999;19:314-7.

⁷¹ Adler SP, Nigro G, Pereira L. Recent advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infections. *Semin Perinatol* 2007;31:10-8.

⁷² Grose C, Weiner CP. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: two decades later. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:447-50.

⁷³ Lamy ME, Mulongo KN, Gadisseux JF, Lyon G, Gaudy V, VanLierde M. Prenatal diagnosis of fetal cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 1992;166:91-4.

⁷⁴ La Torre R, Nigro G, Mazzocco M, Best AM, Adler SP. Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease. *Clin Infect Dis* 2006;15:994-1000.

⁷⁵ Carballo J, González-González NL. Infecciones de transmisión vertical (I). En: Bajo Arenas JM, Melchor Marcos JC, Mercé LT. *Fundamentos de Obstetricia (SEGO)*. 1ª edición, Madrid, 2007.

⁷⁶ Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, Lanari M, Farina A, Lazzarotto T, et al. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2008;198:380.e1-7.

⁷⁷ Benoist G, Salomon LJ, Jacquemard F, Daffos F, Ville Y. The prognostic value of ultrasound abnormalities and biological parameters in blood of fetuses infected with cytomegalovirus. *BJOG* 2008;115:823-9.

⁷⁸ Benoist G, Salomon LJ, Mohlo M, Suarez B, Jacquemard F, Ville Y. Cytomegalovirus-related fetal brain lesions: comparison between targeted ultrasound examination and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;32:900-5.

⁷⁹ Picone O, Simon I, Benachi A, Brunelle F, Sonigo P. Comparison between ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of fetal cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn* 2008;28:753-8.

⁸⁰ Doneda C, Parazzini C, Righini A, Rustico M, Tassis B, Fabbri E, et al. Early cerebral lesions in cytomegalovirus infection: prenatal MR imaging. *Radiology* 2010;255:613-21.

⁸¹ Revello MG, Zavattoni M, Furione M, Baldanti F, Gerna G. Quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid of mothers of congenitally infected fetuses. *J Clin Microbiol* 1999;37:3350-2.

⁸² Lazzarotto T, Varani S, Guerra B, Nicolosi A, Lanari M, Landini MP. Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2000;137:90-5.

⁸³ Gouarin S, Gault E, Vabret A, Cointe D, Rozenberg F, Grangeot-Keros L, et al. Real-time PCR quantification of human cytomegalovirus DNA in amniotic fluid samples from mothers with primary infection. *J Clin Microbiol* 2002;40:1767-72.

⁸⁴ Nedelec O, Bellagra N, Devisme L, Hober D, Wattré P, Dewilde A. Infections congénitales à cytomégalo virus humain : valeur de la quantification de l'ADN du CMVH dans le liquide amniotique. *Ann Biol Clin (Paris)* 2002;60:201-7.

⁸⁵ Guerra B, Lazzarotto T, Quarta S, Lanari M, Bovicelli L, Nicolosi A, et al. Prenatal diagnosis of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:476-82.

- ⁸⁶ Revello MG, Gerna G. Maternal, fetal and neonatal diagnosis of congenital human cytomegalovirus infection. *Expert Opin Med Diagn* 2008;2:547-63.
- ⁸⁷ Dreux S, Rousseau T, Gerber S, Col JY, Dommergues M, Muller F. Fetal serum beta2-microglobulin as a marker for fetal infectious diseases. *Prenat Diagn* 2006;26:471-4.
- ⁸⁸ Gerber S, Vial Y, Hohlfeld P, Witkin SS. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection by detection of immunoglobulin M antibodies to the 70-kd heat shock protein in fetal serum. *Am J Obstet Gynecol* 2002;187:955-9.
- ⁸⁹ Romanelli RM, Magny JF, Jacquemard F. Prognostic markers of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Braz J Infect Dis* 2008;12:38-43.
- ⁹⁰ Fabbri E, Revello M, Furione M, Zavattoni M, Lilleri D, Tassis B, et al. Prognostic markers of symptomatic congenital human cytomegalovirus infection in fetal blood. *BJOG* 2011;118:448-56.
- ⁹¹ Nesović-Ostojić J, Klun I, Vujanić M, Trbović A, Djurković-Djaković O. Serum beta2-microglobulin as a marker of congenital toxoplasmosis and cytomegalovirus infection in preterm neonates. *Neonatology* 2008;94:183-6.
- ⁹² Revello MG, Zavattoni M, Baldanti F, Sarasini A, Paolucci S, Gerna G. Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborns. *J Clin Virol* 1999;4:57-66.
- ⁹³ Bradford RD, Cloud G, Lakeman AD, Boppana S, Kimberlin DW, Jacobs R, et al. Detection of cytomegalovirus (CMV) DNA by polymerase chain reaction is associated with hearing loss in newborns with symptomatic congenital CMV infection involving the central nervous system. *J Infect Dis* 2005;191:227-33.
- ⁹⁴ Distéfano AL, González CA, Pardón F, Sarubi MA, Canero Velazco C. Diagnóstico de la infección congénita por citomegalovirus en muestras de sangre seca de recién nacidos en la tarjeta de Guthrie. Una técnica promisoriosa. *Arch Argen Pediatr* 2008;106:132-7.
- ⁹⁵ Inoue N, Koyano S. Evaluation of screening tests for congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:182-4.
- ⁹⁶ Barbi M, MacKay WG, Binda S, van Loon AM. External quality assessment of cytomegalovirus DNA detection on dried blood spots. *BMC Microbiol* 2008;8:2.
- ⁹⁷ Leruez-Ville M, Vauloup-Fellous C, Couderc S, Parat S, Castel C, Avettand-Fenoel V, et al. Prospective identification of congenital cytomegalovirus infection in newborns using real-time polymerase chain reaction assays in dried blood spots. *Clin Infect Dis* 2011;52:575-81.
- ⁹⁸ Walter S, Atkinson C, Sharland M, Rice P, Raglan E, Emery VC, et al. Congenital cytomegalovirus: association between dried blood spot viral load and hearing loss. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008;93:F280-5.
- ⁹⁹ Bale JF, Bray PF, Bell WE. Neuroradiographic abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Neurol* 1985;1:42-7.
- ¹⁰⁰ Nigro G, Scholz H, Bartmann U. Ganciclovir therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants: a two-regimen experience. *J Pediatr* 1994;124:318-22.
- ¹⁰¹ Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 2003;143:17-26.
- ¹⁰² Oliver SE, Cloud GA, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system. *J Clin Virol* 2009;46:S22-6.
- ¹⁰³ Halwachs-Baumann G, Genser B, Pailer S, Engele H, Rosegger H, Schalk A, Kessler HH, Truschnig-Wilders M. Human cytomegalovirus load in various body fluids of congenitally infected newborns. *J Clin Virol* 2002;25:S81-7.
- ¹⁰⁴ Troendle Atkins J, Demmler GJ, Williamson WD, McDonald JM, Istas AS, Buffone GJ. Polymerase chain reaction to detect cytomegalovirus DNA in the cerebrospinal fluid of neonates with congenital infection. *J Infect Dis* 1994;169:1334-7.
- ¹⁰⁵ Hayward JC, Titelbaum DS, Clancy RR. Lissencephaly-Pachygyria associated with congenital cytomegalovirus infection. *J Child Neurol* 1991;6:109-14.

- ¹⁰⁶ Butt W, Mackay RJ, de Crespigny LC, Murton LJ, Roy RN. Intracranial lesions of congenital cytomegalovirus infection detected by ultrasound scanning. *Pediatrics* 1984;73:611-4.
- ¹⁰⁷ Tomà P, Magnano GM, Mezzano P, Lazzini F, Bonacci W, Serra G. Cerebral ultrasound images in prenatal cytomegalovirus infection. *Neuroradiology* 1989;31:278-9.
- ¹⁰⁸ Malinger G, Lev D, Zahalka N, Ben Aroia Z, Waternberg N, Kidron D, et al. Fetal cytomegalovirus infection of the brain: the spectrum of sonographic findings. *AJNR Am J Neuroradiol* 2003;24:28-32.
- ¹⁰⁹ Ancora G, Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, Tridapalli E, Sandri F, et al. Cranial ultrasound scanning and prediction of outcome in newborns with congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2007;150:157-61.
- ¹¹⁰ Ries M, Deeg KH, Heining U. Demonstration of perivascular echogenicities in congenital cytomegalovirus infection by colour Doppler imaging. *Eur J Pediatr* 1990;150:34-6.
- ¹¹¹ Amir J. Reply to the correspondence letter: "Congenital CMV: are we treating too many?". *Eur J Pediatr* 2011;170:259.
- ¹¹² Ben-Ami T, Yousefzadeh D, Backus M, Reichman B, Kessler A, Hammerman-Rozenberg C. Lenticulostriate vasculopathy in infants with infections of the central nervous system sonographic and Doppler findings. *Pediatr Radiol* 1990;20:575-9.
- ¹¹³ Cabañas F, Pellicer A, Morales C, García-Alix A, Stiris TA, Quero J. New pattern of hyperechogenicity in thalamus and basal ganglia studied by color Doppler flow imaging. *Pediatr Neurol* 1994;10:109-16.
- ¹¹⁴ Teele RL, Hernanz-Schulman M, Sotrel A. Echogenic vasculature in the basal ganglia of neonates: a sonographic sign of vasculopathy. *Radiology* 1988;169:423-7.
- ¹¹⁵ Hughes P, Weinberger E, Shaw DW. Linear areas of echogenicity in the thalami and basal ganglia of neonates: an expanded association. Work in progress. *Radiology* 1991;179:103-5.
- ¹¹⁶ Weber K, Riebel T, Nasir R. Hyperechoic lesions in the basal ganglia: an incidental sonographic finding in neonates and infants. *Pediatr Radiol* 1992;22:182-6.
- ¹¹⁷ Wang HS, Kuo MF, Chang TC. Sonographic lenticulostriate vasculopathy in infants: some associations and a hypothesis. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995;16:97-102.
- ¹¹⁸ Shefer-Kaufman N, Mimouni FB, Stavorovsky Z, Meyer JJ, Dollberg S. Incidence and clinical significance of echogenic vasculature in the basal ganglia of newborns. *Am J Perinatol* 1999;16:315-9.
- ¹¹⁹ Coley BD, Rusin JA, Boue DR. Importance of hypoxic/ischemic conditions in the development of cerebral lenticulostriate vasculopathy. *Pediatr Radiol* 2000;30:846-55.
- ¹²⁰ Makhoul IR, Eisenstein I, Sujov P, Soudack M, Smolkin T, Tamir A, et al. Neonatal lenticulostriate vasculopathy: further characterisation. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F410-4.
- ¹²¹ Haginoya K, Ohura T, Kon K, Yagi T, Sawaishi Y, Ishii KK, et al. Abnormal white matter lesions with sensorineural hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection: retrospective diagnosis by PCR using Guthrie cards. *Brain Dev* 2002;24:710-4.
- ¹²² van der Knaap MS, Vermeulen G, Barkhof F, Hart AA, Loeber JG, Weel JF. Pattern of white matter abnormalities at MR imaging: use of polymerase chain reaction testing of Guthrie cards to link pattern with congenital cytomegalovirus infection. *Radiology* 2004;230:529-36.
- ¹²³ Engman ML, Lewensohn-Fuchs I, Mosskin M, Malm G. Congenital cytomegalovirus infection: the impact of cerebral cortical malformations. *Acta Paediatr* 2010;99:1344-9.
- ¹²⁴ Manara R, Balao L, Baracchini C, Drigo P, D'Elia R, Ruga EM. Brain magnetic resonance findings in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Radiol* 2011;41:962-70.
- ¹²⁵ van der Voorn JP, Pouwels PJ, Vermeulen RJ, Barkhof F, van der Knaap MS. Quantitative MR imaging and spectroscopy in congenital cytomegalovirus infection and periventricular leukomalacia suggests a comparable neuropathological substrate of the cerebral white matter lesions. *Neuropediatrics* 2009;40:168-73.
- ¹²⁶ Kamate M, Bhandankar M, Dhaded SM, Hattiholi V. MRI abnormalities of the anterior temporal lobe: a new indicator of congenital cytomegalovirus infection. *Indian Pediatr* 2011;48:325-8.

- ¹²⁷ Hall EJ. Radiation biology for pediatric radiologists. *Pediatr Radiol* 2009;39:S57-64.
- ¹²⁸ Hall P, Adami HO, Trichopoulos D, Pedersen NL, Lagiou P, Ekblom A, et al. Effect of low doses of ionising radiation in infancy on cognitive function in adulthood: Swedish population based cohort study. *BMJ* 2004;328:19.
- ¹²⁹ Conboy TJ, Pass RF, Stagno S, Alford CA, Myers GJ, Britt WJ, et al. Early clinical manifestations and intellectual outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 1987;111:343-8.
- ¹³⁰ Ramsay, ME, Miller E, Peckham CS. Outcome of confirmed cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child* 1991;66:1068-9.
- ¹³¹ Suzuki Y, Toribe Y, Mogami Y, Yanagihara K, Nishikawa M. Epilepsy in patients with congenital cytomegalovirus infection. *Brain Dev* 2008;30:420-4.
- ¹³² Mejäkyi-Bošnjak V, Krakar G, Lončarević D, Duranović V, Tešović G, Lujčić L, Marn B. Neurodevelopmental outcome and neuroimaging of children with congenital cytomegalovirus infection. 20th EACD Annual meeting, Zagreb; 2008.
- ¹³³ Anderson KS, Amos CS, Boppana S, Pass R. Ocular abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. *J Am Optom Assoc* 1996;67:273-8.
- ¹³⁴ Coats DK, Demmler GJ, Paysse EA, Du LT, Libby C. Ophthalmologic findings in children with congenital cytomegalovirus infection. *J AAPOS* 2000;4:110-6.
- ¹³⁵ Williamson WD, Desmond MM, LaFevers N, Taber LH, Catlin FI, Weaver TG. Symptomatic congenital cytomegalovirus. Disorders of language, learning, and hearing. *Am J Dis Child* 1982;136:902-5.
- ¹³⁶ Noyola DE, Demmler GJ, Williamson WD, Griesser C, Sellers S, Llorente A, et al. Cytomegalovirus urinary excretion and long term outcome in children with congenital cytomegalovirus infection. Congenital CMV longitudinal study group. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:505-10.
- ¹³⁷ Hanshaw JB, Scheiner AP, Moxley AW, Gaev L, Abel V, Scheiner B. School failure and deafness after "silent" congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 1976;295:468-70.
- ¹³⁸ Kumar ML, Nankervis GA, Jacobs IB, Ernhart CB, Glasson CE, McMillan PM, et al. Congenital and postnatally acquired cytomegalovirus infections: long-term follow-up. *J Pediatr* 1984;104:674-9.
- ¹³⁹ Saigal S, Lunyk O, Larke RP, Chernesky MA. The outcome in children with congenital cytomegalovirus infection. A longitudinal follow-up study. *Am J Dis Child* 1982;136:896-901.
- ¹⁴⁰ Kashden J, Frison S, Fowler K, Pass RF, Boll TJ. Intellectual assessment of children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Dev Behav Pediatr* 1998;19:254-9.
- ¹⁴¹ Temple RO, Pass RF, Boll TJ. Neuropsychological functioning in patients with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Dev Behav Pediatr* 2000;21:417-22.
- ¹⁴² Conboy TJ, Pass RF, Stagno S, Britt WJ, Alford CA, McFarland CE, et al. Intellectual development in school-aged children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 1986;77:801-6.
- ¹⁴³ Ivarsson SA, LeRMark B, Svanberg L. Ten-year clinical, developmental, and intellectual follow-up of children with congenital cytomegalovirus infection without neurologic symptoms at one year of age. *Pediatrics* 1997;99:800-3.
- ¹⁴⁴ Williamson WD, Percy AK, Yow MD, Gerson P, Catlin FI, Koppelman ML, et al. Asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. Audiologic, neuroradiologic, and neurodevelopmental abnormalities during the first year. *Am J Dis Child* 1990;144:1365-8.
- ¹⁴⁵ Bray PF, Bale JF, Anderson RE, Kern ER. Progressive neurological disease associated with chronic cytomegalovirus infection. *Ann Neurol* 1981;9:499-502.
- ¹⁴⁶ Bale JF Jr, Sato Y, Eisert D. Progressive postnatal subependymal necrosis in an infant with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Neurol* 1986;2:367-70.
- ¹⁴⁷ Boppana S, Amos C, Britt W, Stagno S, Alford C, Pass R. Late onset and reactivation of chorioretinitis in children with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1994;13:1139-42.
- ¹⁴⁸ Coors LE, Spencer R. Delayed presentation of cytomegalovirus retinitis in an infant with severe congenital cytomegalovirus infection. *Retina* 2010;30:S59-62.

- ¹⁴⁹ Shoji K, Ito N, Ito Y, Inoue N, Adachi S, Fujimaru T, et al. Is a 6-week course of ganciclovir therapy effective for chorioretinitis in infants with congenital cytomegalovirus infection? *J Pediatr* 2010;157:331-3.
- ¹⁵⁰ Pass RF, Stagno S, Britt WJ, Alford CA. Specific cell-mediated immunity and the natural history of congenital infection with cytomegalovirus. *J Infect Dis* 1983;148:953-61.
- ¹⁵¹ Picard FJ, Poland SD, Rice GP. New developments with herpesviruses and the nervous system. *Curr Opin Neurol Neurosurg* 1993;6:169-75.
- ¹⁵² Faqi AS, Klug A, Merker HJ, Chahoud I. Ganciclovir induces reproductive hazards in male rats after short term exposure. *Hum Exp Toxic* 1997;16:505-11.
- ¹⁵³ Brandy RC, Schleiss MR, Witte DP, Siddiqi TA, Fame PT. Placental transfer of ganciclovir in a woman with acquired immunodeficiency syndrome and cytomegalovirus disease. *Pediatr Infect Dis J* 1992;21:796-7.
- ¹⁵⁴ Puliyananda DP, Silverman NS, Lehman D, Vo A, Bunnapradist S, Radha RK, et al. Successful use of oral ganciclovir for the treatment of intrauterine cytomegalovirus infection in a renal allograft recipient. *Transpl Infect Dis* 2005;7:71-4.
- ¹⁵⁵ Miller BW, Howard TK, Goss JA, Mostello DJ, Holcomb WL Jr, Brennan DC. Renal transplantation one week after conception. *Transplantation* 1995;60:1353-4.
- ¹⁵⁶ Pescovitz MD. Absence of teratogenicity of oral ganciclovir used during early pregnancy in a liver transplant recipient. *Transplantation* 1999;67:758-9.
- ¹⁵⁷ Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM and Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005;353:1350-62.
- ¹⁵⁸ Jaquemard F, Yamamoto M, Costa JM, Romand S, Jaqz-Aigrain E, Dejean A, et al. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG* 2007;114:1113-21.
- ¹⁵⁹ Schmidt GM, Horak DA, Niland JC, Duncan SR, Forman SJ, Zaia JA. A randomized, controlled trial of prophylactic ganciclovir for cytomegalovirus pulmonary infection in recipients of allogeneic bone marrow transplants; The City of Hope-Stanford-Syntex CMV Study Group. *N Engl J Med* 1991;324:1005-11.
- ¹⁶⁰ Goodrich JM, Mori M, Gleaves CA, Du Mond C, Cays M, Ebeling DF, Buhles WC, DeArmond B, Meyers JD. Early treatment with ganciclovir to prevent cytomegalovirus disease after allogeneic bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1991;325:1601-7.
- ¹⁶¹ Gudnason T, Belani KK, Balfour HH Jr. Ganciclovir treatment of cytomegalovirus disease in immunocompromised children. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:436-40.
- ¹⁶² Attard-Montalto SP, English MC, Stimmler L, Snodgrass GJ. Ganciclovir treatment of congenital cytomegalovirus infection: a report of two cases. *Scand J Infect Dis* 1993;25:385-8.
- ¹⁶³ Reigstad H, Bjercknes R, Markestad T, Myrmel H. Ganciclovir therapy of congenital cytomegalovirus disease. *Acta Paediatr* 1992;81:707-8.
- ¹⁶⁴ Michaels MG, Greenberg DP, Sabo DL, Wald ER. Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:504-9.
- ¹⁶⁵ Rojo P, Ramos JT. Ganciclovir treatment of children with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:88-9.
- ¹⁶⁶ Tanaka-Kitajima N, Sugaya N, Futatani T, Kanegane H, Suzuki C, Oshiro M, et al. Ganciclovir therapy for congenital cytomegalovirus infection in six infants. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:782-5.
- ¹⁶⁷ Trang JM, Kidd L, Gruber W, Storch G, Demmler G, Jacobs R, et al. Linear single-dose pharmacokinetics of ganciclovir in newborns with congenital cytomegalovirus infections. *Clin Pharmacol Ther* 1993;53:15-21.
- ¹⁶⁸ Zhou XJ, Gruber W, Demmler G, Jacobs R, Reuman P, Adler S, et al. Population pharmacokinetics of ganciclovir in newborns with congenital cytomegalovirus infections. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:2202-5.
- ¹⁶⁹ Whitley RJ, Cloud G, Gruber W, Storch GA, Demmler GJ, Jacobs RF, et al. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of a phase II study. *J Infect Dis* 1997;175:1080-6.
- ¹⁷⁰ Smets K, De Coen K, Dhooge I, Standaert L, Laroche S, Mahieu L, et al. Selecting neonates

with congenital cytomegalovirus infection for ganciclovir therapy. *Eur J Pediatr* 2006;165:885-90.

¹⁷¹ Wutzler P, Thust R. Genetic risks of antiviral nucleoside analogues--a survey. *Antiviral Res* 2001;49:55-74.

¹⁷² Kimberlin DW, Acosta EP, Sánchez PJ, Sood S, Agrawal V, Homans J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assesment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis* 2008;197:836-45.

¹⁷³ Meine Jansen CF, Toet MC, Rademaker CM, Ververs TF, Gerards LJ, van Loon AM. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with valganciclovir. *J Perinat Med* 2005;33:364-6.

¹⁷⁴ Schulzke S, Buhner C. Valganciclovir for treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Eur J Pediatr* 2006;165:575-6.

¹⁷⁵ Lombardi G, Garofoli F, Villani P, Tizzoni M, Angelini M, Cusato M, et al. Oral valganciclovir treatment in newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2009;28:1465-70.

¹⁷⁶ Müller A, Eis-Hübinger AM, Brandhorst G, Heep A, Bartmann P, Franz AR. Oral valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in an extremely low birth weight infant. *J Perinatol* 2008;28:74-6.

¹⁷⁷ National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Short-term vs. long-term valganciclovir therapy for symptomatic congenital CMV infections. Disponible en: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00466817>. Consultado el 22 de Julio de 2011.

¹⁷⁸ Amir J, Wolf DG, Levy I. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with intravenous ganciclovir followed by long-term oral valganciclovir. *Eur J Pediatr* 2010;169:1061-7.

¹⁷⁹ Lackner A, Acham A, Alborno T, Moser M, Engele H, Raggam RB, et al. Effect on hearing of ganciclovir therapy for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: four to 10 year follow up. *J Laryngol Otol* 2009;123:391-6.

¹⁸⁰ Yilmaz Çiftdoğan D, Vardar F. Effect on hearing of oral valganciclovir for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Trop Pediatr* 2011;57:132-4.

¹⁸¹ Nyholm JL, Schleiss MR. Prevention of maternal cytomegalovirus infection: current status and future prospects. *Int J Womens Health* 2010;2:23-35.

¹⁸² Adler SP. Cytomegalovirus and child day care: risk factors for maternal infection. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:590-4.

¹⁸³ Cannon MJ, Davis KF. Washing our hands of the congenital cytomegalovirus disease epidemic. *BMC Public Health* 2005;5:70.

¹⁸⁴ Adler SP, Finney JW, Manganello AM, Best AM. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus by changing behaviors: a randomized controlled trial. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:240-6.

¹⁸⁵ Adler SP, Finney JW, Manganello AM, Best AM. Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. *J Pediatr* 2004;145:485-91.

¹⁸⁶ Vauloup-Fellous C, Picone O, Cordier AG, Parent-du-Châtelet I, Senat MV, Frydman R, et al. Does hygiene counseling have an impact on the rate of CMV primary infection during pregnancy? Results of a 3-year prospective study in a French hospital. *J Clin Virol* 2009;46:S49-53.

¹⁸⁷ Ross DS, Rasmussen SA, Cannon MJ, Anderson B, Kilker K, Tumpey A, et al. Obstetrician/gynecologists' knowledge, attitudes, and practices regarding prevention of infections in pregnancy. *J Womens Health (Larchmt)* 2009;18:1187-93.

¹⁸⁸ Adler SP, Starr SE, Plotkin SA, Hempfling SH, Buis J, Manning ML, et al. Immunity induced by primary human cytomegalovirus infection protects against secondary infection among women of childbearing age. *J Infect Dis* 1995;171:26-32.

¹⁸⁹ Heineman TC, Schleiss M, Bernstein DI, Spaete RR, Yan L, Duke G, et al. A phase 1 study of 4 live, recombinant human cytomegalovirus Towne/Toledo chimeric vaccines. *J Infect Dis* 2006;193:1350-60.

¹⁹⁰ Pass RF, Zhang C, Evans A, Simpson T, Andrews W, Huang ML, et al. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2009;360:1191-9.

¹⁹¹ Johnson KS, Sexton DJ. Cerebrospinal fluid: Physiology and utility of an examination in disease states. En: Rose BD, editor. *UpToDate*. Waltham: UpToDate; 2011.

- ¹⁹² Hammerschmidt S. Adherence molecules of pathogenic pneumococci. *Curr Opin Microbiol* 2006;9:12-20.
- ¹⁹³ Stins MF, Prasadarao NV, Ibric L, Wass CA, Luckett P, Kim KS. Binding characteristics of S fimbriated *Escherichia coli* to isolated brain microvascular endothelial cells. *Am J Pathol* 1994;145:1228-36.
- ¹⁹⁴ Join-Lambert O, Morand PC, Carbonnelle E, Coureuil M, Bille E, Bourdoulous S, et al. Mechanisms of meningeal invasion by a bacterial extracellular pathogen, the example of *Neisseria meningitidis*. *Prog Neurobiol* 2010;91:130-9.
- ¹⁹⁵ Tunkel AR. Pathogenesis and pathophysiology of bacterial meningitis. En: Rose BD, editor. *UpToDate*. Waltham: UpToDate; 2011.
- ¹⁹⁶ Naidoo BT. The cerebrospinal fluid in the healthy newborn infant. *S Afr Med J* 1968;42:933-5.
- ¹⁹⁷ Sarff LD, Platt LH, McCracken GH Jr. Cerebrospinal fluid evaluation in neonates: comparison of high-risk infants with and without meningitis. *J Pediatr* 1976;88:473-7.
- ¹⁹⁸ Pappu LD, Purohit DM, Levkoff AH, Kaplan B. CSF cytology in the neonate. *Am J Dis Child* 1982;136:297-8.
- ¹⁹⁹ Portnoy JM, Olson LC. Normal cerebrospinal fluid values in children: another look. *Pediatrics* 1985;75:484-7.
- ²⁰⁰ Bonadio WA, Stanco L, Bruce R, Barry D, Smith D. Reference values of normal cerebrospinal fluid composition in infants ages 0 to 8 weeks. *Pediatr Infect Dis J* 1992;11:589-91.
- ²⁰¹ Rodriguez AF, Kaplan SL, Mason EO Jr. Cerebrospinal fluid values in the very low birth weight infant. *J Pediatr* 1990;116:971-4.
- ²⁰² Carraccio C, Blotny K, Fisher MC. Cerebrospinal fluid analysis in systemically ill children without central nervous system disease. *Pediatrics* 1995;96:48-51.
- ²⁰³ Ahmed A, Hickey SM, Ehrett S, Trujillo M, Brito F, Goto C, Olsen K, Krisher K, McCracken GH Jr. Cerebrospinal fluid values in the term neonate. *Pediatr Infect Dis J* 1996;15:298-303.
- ²⁰⁴ Nascimento-Carvalho CM, Moreno-Carvalho OA. Normal cerebrospinal fluid values in full-term gestation and premature neonates. *Arq Neuropsiquiatr* 1998;56:375-80.
- ²⁰⁵ Mhanna MJ, Alesseh H, Gori A, Aziz HF. Cerebrospinal fluid values in very low birth weight infants with suspected sepsis at different ages. *Pediatr Crit Care Med* 2008;9:294-8.
- ²⁰⁶ Volpe JJ. Specialized studies in the neurological evaluation. En: *Neurology of the newborn*. 5^a ed. Philadelphia: WB Saunders; 2008:154-202.
- ²⁰⁷ Martín-Ancel A, García-Alix A, Salas S, Del Castillo F, Cabañas F, Quero J. Cerebrospinal fluid leucocyte counts in healthy neonates. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F357-8.
- ²⁰⁸ Osborne JP, Pizer B. Effect on the white cell count of contaminating cerebrospinal fluid with blood. *Arch Dis Child* 1981;56:400-1.
- ²⁰⁹ Greenberg RG, Smith PB, Cotten CM, Moody MA, Clark RH, Benjamin DK Jr. Traumatic lumbar punctures in neonates: test performance of the cerebrospinal fluid white blood cell count. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27:1047-51.
- ²¹⁰ Berg B, Gärdsell P, Skånsberg P. Cerebrospinal fluid lactate in the diagnosis of meningitis. Diagnostic value compared to standard biochemical methods. *Scand J Infect Dis* 1982;14:111-5.
- ²¹¹ Nelson N, Eeg-Olofsson O, Larsson L, Ohman S. The diagnostic and predictive value of cerebrospinal fluid lactate in children with meningitis. Its relation to current diagnostic methods. *Acta Paediatr Scand* 1986;75:52-7.
- ²¹² Lindquist L, Linné T, Hansson LO, Kalin M, Axelsson G. Value of cerebrospinal fluid analysis in the differential diagnosis of meningitis: a study in 710 patients with suspected central nervous system infection. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1988;7:374-80.
- ²¹³ Genton B, Berger JP. Cerebrospinal fluid lactate in 78 cases of adult meningitis. *Intensive Care Med* 1990;16:196-200.
- ²¹⁴ Michelow IC, Wendel GD Jr, Norgard MV, Zeray F, Leos NK, Alsaadi R, et al. Central nervous system infection in congenital syphilis. *N Engl J Med* 2002;346:1792-8.
- ²¹⁵ Sheffield JS, Sánchez PJ, Morris G, Maberry M, Zeray F, McIntire DD, et al. Congenital syphilis after maternal treatment for syphilis during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:569-73.
- ²¹⁶ Mikati MA, Krishnamoorthy KS. Hypoglycorrhachia in neonatal herpes simplex virus

- meningoencephalitis. *J Pediatr* 1985;107:746-8.
- ²¹⁷ Mikati MA, Feraru E, Krishnamoorthy K, Lombroso CT. Neonatal herpes simplex meningoencephalitis: EEG investigations and clinical correlates. *Neurology* 1990;40:1433-7.
- ²¹⁸ Kimberlin D. Herpes simplex virus, meningitis and encephalitis in neonates. *Herpes* 2004;11:65A-76A.
- ²¹⁹ Risser WL, Hwang LY. Problems in the current case definitions of congenital syphilis. *J Pediatr* 1996;129:499-505.
- ²²⁰ McInnes IB. Role of cytokines in the immune system. En: Rose BD, editor. *UpToDate*. Waltham: UpToDate; 2011.
- ²²¹ de Winter RJ, Manten A, de Jong YP, Adams R, van Deventer SJ, Lie KI. Interleukin 8 released after acute myocardial infarction is mainly bound to erythrocytes. *Heart* 1997;78:598-602.
- ²²² DiPiro JT, Howdieshell TR, Goddard JK, Callaway DB, Hamilton RG, Mansberger AR Jr. Association of interleukin-4 plasma levels with traumatic injury and clinical course. *Arch Surg* 1995;130:1159-62.
- ²²³ Martín-Ancel A, García-Alix A, Pascual-Salcedo D, Cabañas F, Valcarce M, Quero J. Interleukin-6 in the cerebrospinal fluid after perinatal asphyxia is related to early and late neurological manifestations. *Pediatrics* 1997;100:789-94.
- ²²⁴ Silveira RC, Procianny RS. Interleukin-6 and tumor necrosis factor-alpha levels in plasma and cerebrospinal fluid of term newborn infants with hypoxic-ischemic encephalopathy. *J Pediatr* 2003;143:625-9.
- ²²⁵ Aly H, Khashaba MT, El-Ayouty M, El-Sayed O, Hasanein BM. IL-1beta, IL-6 and TNF-alpha and outcomes of neonatal hypoxic ischemic encephalopathy. *Brain Dev* 2006;28:178-82.
- ²²⁶ Hata T, Kawamura T, Inada K, Fujiwaki R, Ariyuki Y, Hata K, Kitao M. Interleukin-6, interleukin-8, and granulocyte elastase in newborns with fetal distress. *Gynecol Obstet Invest* 1996;42:174-7.
- ²²⁷ Castro-Gago M, Rodríguez-Núñez A, Novo-Rodríguez MI, Eiris-Puñal J. Parámetros bioquímicos predictivos de daño neuronal en la edad pediátrica. *Rev Neurol* 2001;32:1141-50.
- ²²⁸ Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: a review. *Crit Care* 2010;14:R15.
- ²²⁹ Calandra T, Baumgartner JD, Grau GE, Wu MM, Lambert PH, Schellekens J, et al. Prognostic values of tumor necrosis factor/cachectin, interleukin-1, interferon-alpha, and interferon-gamma in the serum of patients with septic shock. Swiss-Dutch J5 Immunoglobulin Study Group. *J Infect Dis* 1990;161:982-7.
- ²³⁰ Patel RT, Deen KI, Youngs D, Warwick J, Keighley MR. Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis. *Br J Surg* 1994;81:1306-8.
- ²³¹ Marchant A, Alegre ML, Hakim A, Pierard G, Marecaux G, Friedman G, et al. Clinical and biological significance of interleukin-10 plasma levels in patients with septic shock. *J Clin Immunol* 1995;15:266-73.
- ²³² Fujishima S, Sasaki J, Shinozawa Y, Takuma K, Kimura H, Suzuki M, et al. Serum MIP-1 alpha and IL-8 in septic patients. *Intensive Care Med* 1996;22:1169-75.
- ²³³ Riche F, Panis Y, Laisne MJ, Briard C, Cholley B, Bernard-Poenaru O, et al. High tumor necrosis factor serum level is associated with increased survival in patients with abdominal septic shock: a prospective study in 59 patients. *Surgery* 1996;120:801-7.
- ²³⁴ Heper Y, Akalin EH, Mistik R, Akgoz S, Tore O, Goral G, et al. Evaluation of serum C-reactive protein, procalcitonin, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-10 levels as diagnostic and prognostic parameters in patients with community-acquired sepsis, severe sepsis, and septic shock. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:481-91.
- ²³⁵ Kurt AN, Aygun AD, Godekmerdan A, Kurt A, Dogan Y, Yilmaz E. Serum IL-1beta, IL-6, IL-8, and TNF-alpha levels in early diagnosis and management of neonatal sepsis. *Mediators Inflamm* 2007;2007:31397.
- ²³⁶ El Maghraby SM, Moneer MM, Ismail MM, Shalaby LM, El Mahallawy HA. The diagnostic value of C-reactive protein, interleukin-8, and monocyte chemoattractant protein in risk stratification of febrile neutropenic children with hematologic malignancies. *J Pediatr Hematol Oncol* 2007;29:131-6.
- ²³⁷ Ng PC, Li K, Wong RP, Chui K, Wong E, Li G, Fok TF. Proinflammatory and anti-inflammatory

- cytokine responses in preterm infants with systemic infections. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F209-13.
- ²³⁸ Verboon-Maciolek MA, Thijsen SF, Hemels MA, Menses M, van Loon AM, Krediet TG, et al. Inflammatory mediators for the diagnosis and treatment of sepsis in early infancy. *Pediatr Res* 2006;59:457-61.
- ²³⁹ Ng PC, Li K, Leung TF, Wong RP, Li G, Chui KM, et al. Early prediction of sepsis-induced disseminated intravascular coagulation with interleukin-10, interleukin-6, and RANTES in preterm infants. *Clin Chem* 2006;52:1181-9.
- ²⁴⁰ Ng PC, Li K, Chui KM, Leung TF, Wong RP, Chu WC, et al. IP-10 is an early diagnostic marker for identification of late-onset bacterial infection in preterm infants. *Pediatr Res* 2007;61:93-8.
- ²⁴¹ Orlikowsky TW, Neunhoeffler F, Goelz R, Eichner M, Henkel C, Zwirner M, et al. Evaluation of IL-8-concentrations in plasma and lysed EDTA-blood in healthy neonates and those with suspected early onset bacterial infection. *Pediatr Res* 2004;56:804-9.
- ²⁴² Franz AR, Bauer K, Schalk A, Garland SM, Bowman ED, Rex K, et al. Measurement of interleukin 8 in combination with C-reactive protein reduced unnecessary antibiotic therapy in newborn infants: a multicenter, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2004;114:1-8.
- ²⁴³ Arnon S, Litmanovitz I. Diagnostic tests in neonatal sepsis. *Curr Opin Infect Dis* 2008;21:223-7.
- ²⁴⁴ Yoon BH, Romero R, Park JS, Kim M, Oh SY, Kim CJ, et al. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord (funisitis), umbilical cord plasma interleukin 6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183:1124-9.
- ²⁴⁵ Rusconi F, Parizzi F, Garlaschi L, Assael BM, Sironi M, Ghezzi P, et al. Interleukin 6 activity in infants and children with bacterial meningitis. The Collaborative Study on Meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:117-21.
- ²⁴⁶ Glimåker M, Kragstjerg P, Forsgren M, Olcén P. Tumor necrosis factor-alpha (TNF alpha) in cerebrospinal fluid from patients with meningitis of different etiologies: high levels of TNF alpha indicate bacterial meningitis. *J Infect Dis* 1993;167:882-9.
- ²⁴⁷ Ohga S, Aoki T, Okada K, Akeda H, Fujioka K, Ohshima A, et al. Cerebrospinal fluid concentrations of interleukin-1 beta, tumour necrosis factor-alpha, and interferon gamma in bacterial meningitis. *Arch Dis Child* 1994;70:123-5.
- ²⁴⁸ Matsuzono Y, Narita M, Akutsu Y, Togashi T. Interleukin-6 in cerebrospinal fluid of patients with central nervous system infections. *Acta Paediatr* 1995;84:879-83.
- ²⁴⁹ Dulkerian SJ, Kilpatrick L, Costarino AT Jr, McCawley L, Fein J, Corcoran L, et al. Cytokine elevations in infants with bacterial and aseptic meningitis. *J Pediatr* 1995;126:872-6.
- ²⁵⁰ Kornelisse RF, Savelkoul HF, Mulder PH, Suur MH, van der Straaten PJ, van der Heijden AJ, et al. Interleukin-10 and soluble tumor necrosis factor receptors in cerebrospinal fluid of children with bacterial meningitis. *J Infect Dis* 1996;173:1498-502.
- ²⁵¹ Ostergaard C, Benfield TL, Sellebjerg F, Kronborg G, Lohse N, Lundgren JD. Interleukin-8 in cerebrospinal fluid from patients with septic and aseptic meningitis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996;15:166-9.
- ²⁵² Azuma H, Tsuda N, Sasaki K, Okuno A. Clinical significance of cytokine measurement for detection of meningitis. *J Pediatr* 1997;131:463-5.
- ²⁵³ López-Cortés LF, Marquez-Arbizu R, Jimenez-Jimenez LM, Jimenez-Mejías E, Caballero-Granado FJ, Rey-Romero C, et al. Cerebrospinal fluid tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1beta, interleukin-6, and interleukin-8 as diagnostic markers of cerebrospinal fluid infection in neurosurgical patients. *Crit Care Med* 2000;28:215-9.
- ²⁵⁴ Tang RB, Lee BH, Chung RL, Chen SJ, Wong TT. Interleukin-1beta and tumor necrosis factor-alpha in cerebrospinal fluid of children with bacterial meningitis. *Childs Nerv Syst* 2001;17:453-6.
- ²⁵⁵ Sato M, Hosoya M, Honzumi K, Watanabe M, Ninomiya N, Shigeta S, et al. Cytokine and cellular inflammatory sequence in enteroviral meningitis. *Pediatrics* 2003;112:1103-7.
- ²⁵⁶ Krebs VL, Okay TS, Okay Y, Vaz FA. Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1beta and interleukin-6 in the cerebrospinal fluid of newborn with meningitis. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63:7-13.
- ²⁵⁷ Mukai AO, Krebs VL, Bertoli CJ, Okay TS. TNF-alpha and IL-6 in the diagnosis of bacterial and

- aseptic meningitis in children. *Pediatr Neurol* 2006;34:25-9.
- ²⁵⁸ Hsieh CC, Lu JH, Chen SJ, Lan CC, Chow WC, Tang RB. Cerebrospinal fluid levels of interleukin-6 and interleukin-12 in children with meningitis. *Childs Nerv Syst* 2009;25:461-5.
- ²⁵⁹ Bjorkman PJ, Parham P. Structure, function, and diversity of class I major histocompatibility complex molecules. *Annu Rev Biochem* 1990;59:253-88.
- ²⁶⁰ Bjorkman PJ, Saper MA, Samraoui B, Bennett WS, Strominger JL, Wiley DC. Structure of the human class I histocompatibility antigen, HLA-A2. *J Immunol* 2005;174:6-19.
- ²⁶¹ Mayer G, Nyland J. Major histocompatibility complex and T-cell receptors – Role in immune responses. In: Hunt R, editor. *Microbiology and immunology on-line*. South Carolina: Microbiology and immunology on-line; 2011.
- ²⁶² Bernier GM. Beta 2-Microglobulin: structure, function and significance. *Vox Sang* 1980;38:323-7.
- ²⁶³ Martín-Ancel A. Utilidad diagnóstica de la beta₂-microglobulina en líquido cefalorraquídeo de recién nacidos en los que se sospecha infección del sistema nervioso central. Tesis doctoral, Universidad Autónoma de Madrid; 1996.
- ²⁶⁴ Lampson LA, Hickey WF. Monoclonal antibody analysis of MHC expression in human brain biopsies: tissue ranging from "histologically normal" to that showing different levels of glial tumor involvement. *J Immunol* 1986;136:4054-62.
- ²⁶⁵ Nilsson K, Evrin PE, Welsh KI. Production of beta 2-microglobulin by normal and malignant human cell lines and peripheral lymphocytes. *Transplant Rev* 1974;21:53-58.
- ²⁶⁶ Lampson LA, Fisher CA. Weak HLA and beta 2-microglobulin expression of neuronal cell lines can be modulated by interferon. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1984;81:6476-80.
- ²⁶⁷ Lavi E, Suzumura A, Murasko DM, Murray EM, Silberberg DH, Weiss SR. Tumor necrosis factor induces expression of MHC class I antigens on mouse astrocytes. *J Neuroimmunol* 1988;18:245-53.
- ²⁶⁸ Sethna MP, Lampson LA. Immune modulation within the brain: recruitment of inflammatory cells and increased major histocompatibility antigen expression following intracerebral injection of interferon-gamma. *J Neuroimmunol* 1991;34:121-32.
- ²⁶⁹ Drew PD, Lonergan M, Goldstein ME, Lampson LA, Ozato K, McFarlin DE. Regulation of MHC class I and beta 2-microglobulin gene expression in human neuronal cells. Factor binding to conserved cis-acting regulatory sequences correlates with expression of the genes. *J Immunol* 1993;150:3300-10.
- ²⁷⁰ Satoh J, Paty DW, Kim SU. Differential effects of beta and gamma interferons on expression of major histocompatibility complex antigens and intercellular adhesion molecule-1 in cultured fetal human astrocytes. *Neurology* 1995;45:367-73.
- ²⁷¹ Kimura T, Griffin DE. The role of CD8(+) T cells and major histocompatibility complex class I expression in the central nervous system of mice infected with neurovirulent Sindbis virus. *J Virol* 2000;74:6117-25.
- ²⁷² Krogsgaard M, Wucherpfennig KW, Cannella B, Hansen BE, Svejgaard A, Pyrdol J, et al. Visualization of myelin basic protein (MBP) T cell epitopes in multiple sclerosis lesions using a monoclonal antibody specific for the human histocompatibility leukocyte antigen (HLA)-DR2-MBP 85-99 complex. *J Exp Med* 2000;191:1395-412.
- ²⁷³ Fissolo N, Haag S, de Graaf KL, Drews O, Stevanovic S, Rammensee HG, et al. Naturally presented peptides on major histocompatibility complex I and II molecules eluted from central nervous system of multiple sclerosis patients. *Mol Cell Proteomics* 2009;8:2090-101.
- ²⁷⁴ Otten GR, Bikoff E, Ribaldo RK, Kozlowski S, Margulies DH, Germain RN. Peptide and beta 2-microglobulin regulation of cell surface MHC class I conformation and expression. *J Immunol* 1992;148:3723-32.
- ²⁷⁵ Schnabl E, Stockinger H, Majdic O, Gaugitsch H, Lindley IJ, Maurer D, et al. Activated human T lymphocytes express MHC class I heavy chains not associated with beta 2-microglobulin. *J Exp Med* 1990;171:1431-42.
- ²⁷⁶ Rock KL, Gamble S, Rothstein L, Gramm C, Benacerraf B. Dissociation of beta 2-microglobulin leads to the accumulation of a substantial pool of inactive class I MHC heavy chains on the cell surface. *Cell* 1991;65:611-20.

- ²⁷⁷ Matko J, Bushkin Y, Wei T, Edidin M. Clustering of class I HLA molecules on the surfaces of activated and transformed human cells. *J Immunol* 1994;152:3353-60.
- ²⁷⁸ Vitiello A, Potter TA, Sherman LA. The role of beta 2-microglobulin in peptide binding by class I molecules. *Science* 1990;250:1423-6.
- ²⁷⁹ Kozlowski S, Takeshita T, Boehncke WH, Takahashi H, Boyd LF, Germain RN, et al. Excess beta 2 microglobulin promoting functional peptide association with purified soluble class I MHC molecules. *Nature* 1991;349:74-7.
- ²⁸⁰ Kin K, Kasahara T, Itoh Y, Sakurabayashi I, Kawai T, Morita M. Beta2-Microglobulin production by highly purified human T and B lymphocytes in cell culture stimulated with various mitogens. *Immunology* 1979;36:47-54.
- ²⁸¹ Lamelin JP, Vincent C, Fontaine-Legrand C, Revillard JP. Elevation of serum β_2 -microglobuline levels during infectious mononucleosis. *Clin Immunol Immunopathol* 1982;24: 55-62.
- ²⁸² Chan MM, Campos JM, Josephs S, Rifai N. Beta 2-microglobulin and neopterin: predictive markers for human immunodeficiency virus type 1 infection in children? *J Clin Microbiol* 1990;28:2215-9.
- ²⁸³ Ellaurie M, Rubinstein A. Beta-2-microglobulin concentrations in pediatric human immunodeficiency virus infection. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:807-9.
- ²⁸⁴ Fahey JL, Taylor JM, Detels R, Hofmann B, Melmed R, Nishanian P, et al. The prognostic value of cellular and serologic markers in infection with human immunodeficiency virus type 1. *N Engl J Med* 1990;322:166-72.
- ²⁸⁵ Schwartländer B, Bek B, Skarabis H, Koch J, Burkowitz J, Koch MA. Improvement of the predictive value of CD4+ lymphocyte count by beta 2-microglobulin, immunoglobulin A and erythrocyte sedimentation rate. The Multicentre Cohort Study Group. *AIDS*. 1993;7:813-21.
- ²⁸⁶ Siller L, Martin NL, Kostuchenko P, Beckett L, Rautonen J, Cheng SC, et al. Serum levels of soluble CD8, neopterin, beta 2-microglobulin and p24 antigen as indicators of disease progression in children with AIDS on zidovudine therapy. *AIDS* 1993;7:369-73.
- ²⁸⁷ Strathdee SA, O'Shaughnessy MV, Montaner JS, Schechter MT. A decade of research on the natural history of HIV infection: Part 1. Markers. *Clin Invest Med* 1996;19:111-20.
- ²⁸⁸ Uppal SS, Gupta S, Verma S. Correlation of clinical and laboratory surrogate markers of immunodepletion with T cell subsets (CD4 & CD8) determined flow cytometrically in HIV infected patients: a hospital based study. *J Commun Dis* 2003;35:140-53.
- ²⁸⁹ Talal N, Grey HM, Zvaifler N, Michalski JP, Daniels TE. Elevated salivary and synovial fluid beta2-microglobulin in Sjogren's syndrome and rheumatoid arthritis. *Science* 1975;187:1196-8.
- ²⁹⁰ Manicourt D, Brauman H, Orloff S. Plasma and urinary levels of beta2 microglobulin in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1978;37:328-32.
- ²⁹¹ Descos L, André C, Beorghia S, Vincent C, Revillard JP. Serum levels of beta-2-microglobulin -a new marker of activity in Crohn's disease. *N Engl J Med* 1979;301:440-1.
- ²⁹² Yeung CK, Wong KL, Wong WS, Chan KH. Beta 2-Microglobulin and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1986;13:1053-8.
- ²⁹³ Shuster J, Gold P, Poulik MD. Beta 2-microglobulin levels in cancerous and other disease states. *Clin Chim Acta* 1976;67:307-13.
- ²⁹⁴ Cassuto JP, Krebs BP, Viot G, Dujardin P, Masseyeff R. Beta 2 microglobulin, a tumour marker of lymphoproliferative disorder. *Lancet* 1978;2:950.
- ²⁹⁵ Hagberg H, Killander A, Simonsson B. Serum beta 2-microglobulin in malignant lymphoma. *Cancer* 1983;51:2220-5.
- ²⁹⁶ Norfolk DR, Child JA, Roberts BE, Forbes MA, Cooper EH. Serum beta-2-microglobulin in disorders of myeloid proliferation. *Acta Haematol* 1983;69:361-8.
- ²⁹⁷ Kantarjian HM, Smith T, Estey E, Polyzos A, O'Brien S, Pierce S, et al. Prognostic significance of elevated serum beta 2-microglobulin levels in adult acute lymphocytic leukemia. *Am J Med* 1992;93:599-604.
- ²⁹⁸ Greipp PR, Lust JA, O'Fallon WM, Katzmann JA, Witzig TE, Kyle RA. Plasma cell labeling index and beta 2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma. *Blood* 1993;81:3382-7.
- ²⁹⁹ Grubb A, Simonsen O, Sturfelt G, Truedsson L, Thysell H. Serum concentration of cystatin C, fac-

- tor D and beta 2-microglobulin as a measure of glomerular filtration rate. *Acta Med Scand* 1985;218:499-503.
- ³⁰⁰ Herrero-Morín JD, Málaga S, Fernández N, Rey C, Diéguez MA, Solís G, et al. Cystatin C and beta2-microglobulin: markers of glomerular filtration in critically ill children. *Crit Care* 2007;11:R59.
- ³⁰¹ Wu I, Parikh CR. Screening for kidney diseases: older measures versus novel biomarkers. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:1895-901.
- ³⁰² Schaub S, Wilkins JA, Antonovici M, Krokhin O, Weiler T, Rush D, et al. Proteomic-based identification of cleaved urinary beta2-microglobulin as a potential marker for acute tubular injury in renal allografts. *Am J Transplant* 2005;5:729-38.
- ³⁰³ Tesch GH. Review: Serum and urine biomarkers of kidney disease: A pathophysiological perspective. *Nephrology (Carlton)* 2010;15:609-16.
- ³⁰⁴ Brew BJ, Bhalla RB, Paul M, Sidtis JJ, Keilp JJ, Sadler AE, et al. Cerebrospinal fluid beta 2-microglobulin in patients with AIDS dementia complex: an expanded series including response to zidovudine treatment. *AIDS* 1992;6:461-5.
- ³⁰⁵ Heyes MP, Brew BJ, Saito K, Querray BJ, Price RW, Lee K, et al. Inter-relationships between quinolinic acid, neuroactive kynurenines, neopterin and beta 2-microglobulin in cerebrospinal fluid and serum of HIV-1-infected patients. *J Neuroimmunol* 1992;40:71-80.
- ³⁰⁶ McArthur JC, Nance-Sproson TE, Griffin DE, Hoover D, Selnes OA, Miller EN, et al. The diagnostic utility of elevation in cerebrospinal fluid beta 2-microglobulin in HIV-1 dementia. Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology* 1992;42:1707-12.
- ³⁰⁷ Mavlight GM, Stuckey SE, Cabanillas FF, Keating MJ, Tourtellotte WW, Schold SC, et al. Diagnosis of leukemia or lymphoma in the central nervous system by beta 2-microglobulin determination. *N Engl J Med* 1980;303:718-22.
- ³⁰⁸ Koch TR, Lichtenfeld KM, Wiernik PH. Detection of central nervous system metastasis with cerebrospinal fluid beta-2-microglobulin. *Cancer* 1983;52:101-4.
- ³⁰⁹ Ernerudh J, Olsson T, Berlin G, von Schenck H. Cerebrospinal fluid immunoglobulins and beta 2-microglobulin in lymphoproliferative and other neoplastic diseases of the central nervous system. *Arch Neurol* 1987;44:915-20.
- ³¹⁰ Oberg G, Hällgren R, Venge P. Beta 2-microglobulin, lysozyme and lactoferrin in cerebrospinal fluid in patients with lymphoma or leukaemia: relationship to CNS involvement and the effect of prophylactic intrathecal treatment with methotrexate. *Br J Haematol* 1987;66:315-22.
- ³¹¹ Kawai M, Hirohata S. Cerebrospinal fluid beta(2)-microglobulin in neuro-Behcet's syndrome. *J Neurol Sci* 2000;179:132-9.
- ³¹² Us O, Lolli F, Baig S, Link H. Intrathecal synthesis of beta-2-microglobulin in multiple sclerosis and aseptic meningo-encephalitis. *Acta Neurol Scand* 1989;80:598-602.
- ³¹³ Bjerrum OW, Bach FW, Zeeberg I. Increased level of cerebrospinal fluid beta 2-microglobulin is related to neurologic impairment in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand* 1988;78:72-5.
- ³¹⁴ Terent A, Hällgren R, Venge P, Bergström K. Lactoferrin, lysozyme, and beta 2-microglobulin in cerebrospinal fluid. Elevated levels in patients with acute cerebrovascular lesions as indices of inflammation. *Stroke* 1981;12:40-6.
- ³¹⁵ Starmans JJ, Vos J, van der Helm HJ. The beta 2-microglobulin content of the cerebrospinal fluid in neurological disease. *J Neurol Sci* 1977;33:45-9.
- ³¹⁶ Gekle D, Kult J, Roth R. Lysozym und beta2-mikroglobulin in liquor gesunder kinder und bei kinder mit erkrankungen des zentralnervensystem. *Klin Wochenschr* 1977;55:189-91.
- ³¹⁷ Hällgren R, Terént A, Venge P. Lactoferrin, lysozyme, and beta 2-microglobulin levels in cerebrospinal fluid: differential indices of CNS inflammation. *Inflammation* 1982;6:291-304.
- ³¹⁸ Peterslund NA, Black FT, Geil JP, Mogensen CE. Beta-2-microglobulin in the cerebrospinal fluid of patients with infections of the central nervous system. *Acta Neurol Scand* 1989;80:579-83.
- ³¹⁹ Takahashi S, Oki J, Miyamoto A, Moriyama T, Asano A, Inyaku F, et al. Beta-2-microglobulin and ferritin in cerebrospinal fluid for evaluation of patients with meningitis of different etiologies. *Brain Dev* 1999;21:192-9.
- ³²⁰ Baquero-Artigao F, Mendez A, del Castillo F, Velazquez R. Cerebrospinal fluid Beta 2-microglo-

- bulin values in perinatally acquired cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:891-2.
- ³²¹ García-Alix A, Martín-Ancel A, Ramos MT, Salas S, Pellicer A, Cabañas F, Quero J. Cerebrospinal fluid beta 2-microglobulin in neonates with central nervous system infections. *Eur J Pediatr* 1995;154:309-13.
- ³²² Tagarro A, García-Alix A, Alarcon A, Hernanz A, Quero J. Congenital syphilis: β_2 -microglobulin in cerebrospinal fluid and diagnosis of neurosyphilis in an affected newborn. *J Perinat Med* 2005;33:79-82.
- ³²³ Johnsson P, Lundqvist C, Lindgren A, Ferencz I, Alling C, Ståhl E. Cerebral complications after cardiac surgery assessed by S-100 and NSE levels in blood. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995;9:694-9.
- ³²⁴ Fogel W, Krieger D, Veith M, Adams HP, Hund E, Storch-Hagenlocher B, et al. Serum neuron-specific enolase as early predictor of outcome after cardiac arrest. *Crit Care Med* 1997;25:1133-8.
- ³²⁵ Zandbergen EG, de Haan RJ, Hijdra A. Systematic review of prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma with biochemical markers of brain damage. *Intensive Care Med* 2001;27:1661-7.
- ³²⁶ García-Alix A, Cabañas F, Pellicer A, Hernanz A, Stiris TA, Quero J. Neuron-specific enolase and myelin basic protein: relationship of cerebrospinal fluid concentrations to the neurologic condition of asphyxiated full-term infants. *Pediatrics* 1994;93:234-40.
- ³²⁷ Thornberg E, Thiringer K, Hagberg H, Kjellmer I. Neuron specific enolase in asphyxiated newborns: association with encephalopathy and cerebral function monitor trace. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;72:F39-42.
- ³²⁸ Blennow M, Sävmán K, Ilves P, Thoresen M, Rosengren L. Brain-specific proteins in the cerebrospinal fluid of severely asphyxiated newborn infants. *Acta Paediatr* 2001;90:1171-5.
- ³²⁹ Ramaswamy V, Horton J, Vandermeer B, Buscemi N, Miller S, Yager J. Systematic review of biomarkers of brain injury in term neonatal encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2009;40:215-26.
- ³³⁰ Rodríguez-Núñez A, Cid E, Rodríguez-García J, Camiña F, Rodríguez-Segade S, Castro-Gago M. Neuron-specific enolase, nucleotides, nucleosides, purine bases, oxypurines and uric acid concentrations in cerebrospinal fluid of children with meningitis. *Brain Dev* 2003;25:102-6.
- ³³¹ Lins H, Wallesch CW, Wunderlich MT. Sequential analyses of neurobiochemical markers of cerebral damage in cerebrospinal fluid and serum in CNS infections. *Acta Neurol Scand* 2005;112:303-8.
- ³³² Rodríguez-Núñez A, Cid E, Rodríguez-García J, Camiña F, Rodríguez-Segade S, Castro-Gago M. Concentrations of nucleotides, nucleosides, purine bases, oxypurines, uric acid, and neuron-specific enolase in the cerebrospinal fluid of children with sepsis. *J Child Neurol* 2001;16:704-6.
- ³³³ Carrascosa Lezcano A, Ferrández Longás A, Yeste Fernández D, García-Dihinx Villanova J, Romo Montejo A, Copil Copil A, et al. Estudio transversal español de crecimiento 2008. Parte I: valores de peso y longitud en recién nacidos de 26-42 semanas de edad gestacional. *An Pediatr (Barc)* 2008;68:544-51.
- ³³⁴ Pellicer A, Cabañas F, Pérez-Higueras A, García-Alix A, Quero J. Neural migration disorders studied by cerebral ultrasound and colour Doppler flow imaging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1995;73:F55-61.
- ³³⁵ Levene MI. Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real-time ultrasound. *Arch Dis Child* 1981;56:900-4.
- ³³⁶ Pellicer A, Cabañas F, García-Alix A, Pérez Rodríguez J, Quero J. Natural history of ventricular dilatation in preterm infants: prognostic significance. *Pediatr Neurol* 1993;9:108-14.
- ³³⁷ Govaert P, de Vries LS. Disorders of the corpus callosum. En: *Clinics in Developmental Medicine* No. 182-183. An atlas of neonatal brain sonography. 2ª Ed. London: Mac Keith Press; 2010:60-70.
- ³³⁸ Govaert P, de Vries LS. Disorders of neuroblast migration. En: *Clinics in Developmental Medicine* No. 182-183. An atlas of neonatal brain sonography. 2ª Ed. London: Mac Keith Press; 2010:86-98.
- ³³⁹ Carrascosa Lezcano A, Fernández García JM, Fernández Ramos C, Ferrández Longás A, López-Siguero JP, Sánchez González E, Sobradillo Ruiz B, Yeste Fernández D. Estudio transversal español de

- crecimiento 2008. Parte II: valores de talla, peso e índice de masa corporal desde el nacimiento a la talla adulta. *An Pediatr (Barc)* 2008;68:552-69.
- ³⁴⁰ Cans C. Surveillance of cerebral palsy in Europe: a collaboration of cerebral palsy surveys and registers. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:816-824.
- ³⁴¹ Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:214-23.
- ³⁴² Beckung E, Hagberg G. Neuroimpairments, activity limitations and participation restrictions in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:309-16.
- ³⁴³ Bayley N. *The Bayley Scales of Infant and Toddler Development*, 3ª Ed. 2006.
- ³⁴⁴ Henderson SE, Sugden DA. *Movement ABC*. London: Psychological Corporation; 1992.
- ³⁴⁵ Ruiz LM, Graupera JL, Gutierrez M, Miyahara M. The assessment of motor coordination in children with the Movement ABC test: A comparative study among Japan, USA and Spain. *Int J Applied Sport Sci* 2003;15:22-35.
- ³⁴⁶ Wechsler D. *Escala de Inteligencia de Wechsler para Preescolar y Primaria - III (WPPSI-III)*. Madrid: TEA Ediciones S.A.; 2010.
- ³⁴⁷ Wechsler D. *Escala de Inteligencia de Wechsler para Niños - IV (WISC-IV)*. Madrid: TEA Ediciones S.A.; 2005.
- ³⁴⁸ Rescorla LA. Assessment of young children using the Achenbach system of empirically based assessment (ASEBA). *Mental Ret Dev Disabil Res Rev* 2005;11:226-37.
- ³⁴⁹ Donenberg G, Baker BL. The impact of young children with externalizing behaviors on their families. *J Abnorm Child Psicol* 1993;21:179-98.
- ³⁵⁰ Presentación-Herrero MJ, García-Castellar R, Miranda-Casas A, Seigenthaler-Hierro R, Jara-Jiménez P. Impacto familiar de los niños con trastorno por déficit de atención con hiperactividad subtipo combinado: efecto de los problemas de conducta asociados. *Rev Neurol* 2006;42:137-43.
- ³⁵¹ American Academy of Pediatrics. Cytomegalovirus Infection. En: Pickering LK, editor. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28ª ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009:275-80. Disponible en: <http://aapredbook.aappublications.org/cgi/content/full/2009/1/3.35>. Consultado el 22 de Julio de 2011.
- ³⁵² Gonzalez-Granado LI. Congenital CMV: are we treating too many? *Eur J Pediatr* 2011;170:257.
- ³⁵³ Amir J, Schwarz M, Levy I, Haimi-Cohen Y, Pardo J. Is lenticulostriated vasculopathy a sign of central nervous system insult in infants with congenital CMV infection? *Arch Dis Child* 2011;96:846-50.
- ³⁵⁴ Moster D, Lie RT, Markestad T. Joint association of Apgar scores and early neonatal symptoms with minor disabilities at school age. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2002;86:F16-21.
- ³⁵⁵ Marlow N, Rose AS, Rands CE, Draper ES. Neuropsychological and educational problems at school age associated with neonatal encephalopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90:F380-7.
- ³⁵⁶ Lindström K, Lagerroos P, Gillberg C, Fernell E. Teenage outcome after being born at term with moderate neonatal encephalopathy. *Pediatr Neurol* 2006;35:268-74.
- ³⁵⁷ Aylward GP. Neurodevelopmental outcomes of infants born prematurely. *J Dev Behav Pediatr* 2005;26:427-40.
- ³⁵⁸ Reijneveld SA, de Kleine MJK, van Baar AL, et al. Behavioural and emotional problems in very preterm and very low birthweight infants at age 5 years. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006;91:F423-28.
- ³⁵⁹ Delobel-Ayoub M, Arnaud C, White-Koning M, Casper C, Pierrat V, Garel M, et al. Behavioral problems and cognitive performance at 5 years of age after very preterm birth: the EPIPAGE Study. *Pediatrics* 2009;123:1485-92.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ABC: área bajo la curva

Ac: anticuerpo

BHE: barrera hematoencefálica

CD: cociente de desarrollo

CI: cociente intelectual

CID: coagulación intravascular diseminada

CIR: crecimiento intrauterino retardado o restringido

CMH: complejo mayor de histocompatibilidad

CMV: citomegalovirus

CPA: célula presentadora de antígeno

ENE: enolasa neuronal específica

HTGB: hiperecogenicidades en tálamos y ganglios basales, correspondientes a vasculopatía de las arterias lentículoestriadas

Ig: inmunoglobulina

IG-CMV: gammaglobulina humana anti-citomegalovirus

IL: interleucina

LCR: líquido cefalorraquídeo

PCR: reacción en cadena de la polimerasa, por sus siglas en inglés

PEATC: potenciales evocados auditivos de tronco cerebral

RM: resonancia magnética

SB: sustancia blanca

SNC: sistema nervioso central

SNS: sordera neurosensorial

SRE: sistema retículoendotelial

TC: tomografía computada

TDAH: trastorno por déficit de atención e hiperactividad

TNF- α : factor de necrosis tumoral - alfa, por sus siglas en inglés

US: ultrasonografía

VPN: valor predictivo negativo

VPP: valor predictivo positivo

β_2 -m: Beta₂-microglobulina

ARTÍCULOS PUBLICADOS

Ana Alarcon · Alfredo Garcia-Alix ·
Fernando Cabañas · Angel Hernanz ·
Dora Pascual-Salcedo · Ana Martin-Ancel ·
Marta Cabrera · Alfredo Tagarro · Jose Quero

Beta₂-microglobulin concentrations in cerebrospinal fluid correlate with neuroimaging findings in newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection

Received: 17 September 2005 / Revised: 5 April 2006 / Accepted: 7 April 2006 / Published online: 12 May 2006
© Springer-Verlag 2006

Abstract *Overview:* In newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus (CMV) infection, neuroimaging is the best available predictor of neurodevelopmental outcome. Cerebrospinal fluid (CSF) findings in congenital CMV infection have seldom been described. Neonates with central nervous system infections present high CSF Beta₂-microglobulin (β_2 -m) levels. *Objectives:* The objectives of this study were: (1) to determine whether CSF β_2 -m is increased in newborns with symptomatic congenital CMV infection, and (2) to examine its correlation with neuroimaging findings. *Materials and methods:* Fourteen newborns with symptomatic congenital CMV infection admitted to La Paz Hospital from 1990 through 2004 underwent determination of CSF β_2 -m. Ninety-three newborns, constituting the comparison group, underwent CSF β_2 -m determination as part of a sepsis or meningo/encephalitis work-up, and at discharge had sterile cultures and normal neurological status. Neuroimaging findings were scored according to a semiquantitative system: (0) no abnormalities; (1) single punctate periventricular (PV) calcification and/or hyper-echogenic areas in the thalamus and basal ganglia; (2) multiple discrete PV calcifications and/or ventriculomegaly; and (3) extensive PV calcifications and/or brain atrophy. *Discussion and conclusion:* CSF β_2 -m was increased in newborns with CMV infection (median 6.21 mg/L) compared with controls (1.68 mg/L)

($P < .001$). β_2 -m showed a correlation with neuroimaging scores ($r_s = 0.753$, $P = .002$). β_2 -m was higher in patients who scored 2–3 (12.83 mg/L) than in patients who scored 0–1 (5.52 mg/L) ($P = .028$). CSF β_2 -m is increased in newborns with symptomatic congenital CMV infection and correlates with neuroimaging abnormalities. β_2 -m appears to be an indicator of the severity of brain involvement in congenital CMV infection.

Keywords Beta₂-microglobulin · Cerebrospinal fluid · Cytomegalovirus · Neuroimaging · Newborn

Introduction

Cytomegalovirus (CMV) is the leading cause of congenital infection and affects approximately 1% of all live births [38]. The majority of these infants will have an asymptomatic infection, and only around 10% will be symptomatic at birth [6, 38]. This group of children with symptomatic congenital CMV infection is more likely to experience sequelae, including sensorineural hearing loss (SNHL), cognitive and motor deficits, seizures, and visual defects [9, 30, 38]. Predictors of which infants will have an unfavourable long-term outcome remain controversial [5, 6, 9, 28, 30, 34, 38]. The best predictor of adverse neurodevelopmental prognosis available today is the existence of cranial computed tomographic (CT) abnormalities detected within the first month of life [5, 28, 38]. Furthermore, the categorization of the CT findings in the newborn period helps to determine the prognosis of children with symptomatic congenital CMV [28].

Cerebrospinal fluid (CSF) in congenital CMV infection can show the findings of meningoencephalitis [2, 5, 6, 26, 30, 49]. However, CSF findings in infants with symptomatic congenital CMV infection have seldom been described, and the role of CSF as a marker of brain damage and predictor of neurological sequelae is unclear. Beta₂-microglobulin (β_2 -m) is a low molecular weight (11800 D)

A. Garcia-Alix · F. Cabañas · A. Hernanz · D. Pascual-Salcedo ·
M. Cabrera · A. Tagarro · J. Quero
Division of Neonatology, Department of Pediatrics,
Hospital La Paz, Universidad Autonoma de Madrid,
Paseo de la Castellana, 261,
28046 Madrid, Spain
e-mail: alfredoalix@terra.es

A. Alarcon (✉) · A. Martin-Ancel
Division of Neonatology, Department of Pediatrics,
Unitat Integrada Hospital Sant Joan de Deu-Hospital Clinic,
Universitat de Barcelona,
08950 Barcelona, Spain
e-mail: luisiana12@terra.es

protein that constitutes the light chain of HLA class I antigens and is present on the surface of all nucleated cells [4, 10, 12, 17]. Its concentration in biological fluids is related to the rate of cell membrane renovation, and high levels of this peptide reflect an increased cellular turnover. High β_2 -m concentrations in CSF have been described in different inflammatory or neoplastic central nervous system (CNS) disorders [16, 18, 20, 24, 25, 29, 33, 39, 41, 43, 48]. In addition, we have previously observed high levels of CSF β_2 -m in newborns with CNS infections, including bacterial or viral meningitis and TORCH infections [14, 40], and CSF β_2 -m is used in our centre as an ancillary tool in neonates evaluated for CNS infections.

We hypothesized that β_2 -m concentration in CSF could be an indicator of the severity of CNS involvement in infants with symptomatic congenital CMV infection. The objectives of our study were: (1) to determine whether β_2 -m concentrations in CSF are increased in newborns with symptomatic congenital CMV infection, and (2) to examine the correlation between β_2 -m in CSF and neuroimaging findings in these patients.

Materials and methods

Patient population

All newborns with symptomatic congenital CMV infection who were admitted to La Paz Hospital, a University Tertiary Public Hospital, from 1990 through 2004, and underwent determination of β_2 -m in CSF were included in this study. Patients born between 1990 and 2000 were retrospectively identified by a systematic review of the clinical records of the newborns admitted in the Division of Neonatology during those years. Patients born between 2001 and 2004 were enrolled prospectively. The study was approved by the Committee on Ethics in Clinical Research of our institution, and written informed consent was obtained from the parents of the study infants included in the prospective cohort. During the study period, another group of neonates underwent a spinal tap and determination of CSF β_2 -m levels as part of a sepsis or meningoencephalitis workup, and finally had sterile cultures and normal neurological status at discharge. These newborns without CNS infection were used as the comparison group. Patients with a traumatic puncture were not excluded, since we have previously observed that the presence of blood in the CSF does not alter β_2 -m concentration [14].

A patient was considered to have a congenital CMV infection if specific CMV IgM was detected, CMV was isolated from urine or blood and/or CMV antigen was detected in blood during the first 2 weeks of life [38]. The infection was considered symptomatic when, together with the detection of CMV, at least one of the following abnormalities was present at birth: (1) intrauterine growth restriction (IUGR), defined as birth weight below an SD score (SDS) of -2 for gestational age [46]; (2) petechiae; (3) hepatomegaly; (4) splenomegaly; (5) jaundice; (6)

microcephaly, defined as head circumference below an SDS of -2 for gestational age [46]; (7) thrombocytopenia (platelet count $<75 \times 10^3/\mu\text{L}$); (8) laboratory evidence of hepatitis (alanine aminotransferase level >100 U/L or direct bilirubin level >3 mg/dL). Hearing was evaluated by auditory brainstem responses, and a hearing threshold ≥ 20 dB was considered evidence of SNHL. Patients born between 1990 and 2000 were regularly followed-up in the Division of Pediatric Neurology. Neurodevelopmental outcome of patients born after year 2000 was assessed by one of our investigators at 6 month intervals by neurological examinations based on the method by Amiel-Tison and Grenier [1], and the Denver Developmental Screening Test [13].

Demographic, clinical and follow-up data, as well as information regarding diagnostic studies were collected on standardized data collection forms.

Neuroimaging studies

Neuroimaging studies included cranial ultrasound scans (US), cranial CT and/or magnetic resonance imaging (MRI) performed in the newborn period. Cranial US before 1998 were performed using a Toshiba SSH-140A color Doppler flow imaging (CDFI) system with a 5 MHz and 7.5 MHz probe. Since 1998, a Siemens Sonoline Versa Plus Power Doppler system (disk version 2.3.0) with a sector and linear 5 and 7.5 MHz probe was used. Cerebral US were performed at several axes of the coronal, sagittal, and parasagittal planes, through the anterior fontanelle. To evaluate the brain surface, the transducer was angled (tangential planes) towards the frontal and occipital brain surface (coronal planes), and towards both hemispheric convexities (sagittal planes). CDFI or Power Doppler were used to examine the abnormalities of brain surface vascular pattern [32]. Images were stored as video and hard copies.

CT scans were obtained using a high resolution technique on continuous 5 mm thick slices. MRI studies were obtained with equipment operating at 0.5 or 1.5 Tesla, and included axial T1 and T2 spin echo sequences, with 5 mm thick slices spaced every 2 mm.

The neuroimaging findings were evaluated blindly to CSF findings and graduated according to a modified scoring system that has shown a correlation with the neurodevelopmental outcome of infants with symptomatic congenital CMV infection [28]: (0) no abnormalities or abnormalities not related to CMV; (1) single punctate periventricular (PV) calcification and/or hyperechogenic areas in the thalamus and basal ganglia (HTBG) [8, 35, 42]; (2) multiple discrete PV calcifications and/or moderate to severe ventriculomegaly [23], without other signs of brain atrophy; (3) extensive PV calcifications and/or brain atrophy, defined as ventriculomegaly, widened subarachnoid space and prominent sulci. In addition, special attention was paid to the presence of PV hyperechogenicity [31], germinolysis, PV cysts, dysgenesis of the corpus callosum, neuronal migration disorders (NMDs) [32], and cerebellar hypoplasia.

CSF analysis

CSF evaluation included a standard citochemical analysis, with determination of protein and glucose concentrations and white blood cell (WBC) count, as well as quantification of β_2 -m concentration. In addition, neuron specific enolase (NSE) and proinflammatory cytokines interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were measured in some patients. An elevated CSF WBC count was considered when the number of cells was over $32/\text{mm}^3$ in a term infant and $29/\text{mm}^3$ in a preterm infant, while a high CSF protein concentration was defined as over 170 mg/dl in a term infant and 150 mg/dl in a preterm infant [37]. β_2 -m and NSE determinations were performed by enzyme immunoassay, as previously described [14, 15]. IL-6 was measured by “in house” enzyme immunoassay [47], and TNF α by Duoset-enzyme-linked immunosorbent assay (R&D Systems, Abigdon, UK). Samples were assayed undiluted and at 2-fold serial dilutions. Detection limits were 1 pg/ml for IL-6 and 7 pg/ml for TNF α .

Statistical analysis

The numerical data are expressed as median and range, unless otherwise stated. The comparison between numerical variables was performed by the Mann-Whitney *U* test. The relationship between variables was evaluated by the Spearman’s rank correlation coefficient (r_s). A *P* value less

than 0.05 was considered significant. The Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, Chicago, IL) version 11.0 was used.

Results

Patient characteristics

A total number of 23 infants with symptomatic congenital CMV infection were identified. Nine were excluded due to lack of determination of β_2 -m levels in CSF. Of the remaining 14 infants that comprised the study population, seven were born after year 2000 and were included prospectively in the study. During the study period, β_2 -m CSF levels were measured in 93 newborns in whom CNS infection was ruled out and who exhibited a normal neurological examination at discharge, thus constituting the control population.

The main clinical characteristics of the group of children with symptomatic congenital CMV infection are shown in Table 1. All had Apgar scores over 6 at 5 min. Other congenital infections were ruled out, and none showed malformations or dismorphic features suggesting trisomy. Patients 3,5–8,10–14 received treatment with ganciclovir. Two patients died at 1 and 7 months respectively, and adverse neurological outcome was seen in three of the ten infants who were at least 6 months old at their last recorded visit.

Table 1 Clinical findings of 14 children with symptomatic congenital CMV infection

Pt. no.	Sex (M/F)	GA (wks)	BW (g)	HC (cm)	Clinical signs at birth	Hearing loss (-/+)	Chorioretinitis (-/+)	Follow-up (mths last evaluation)
1	F	38	1,950	26.5	IURG, Microcephaly	NP	+	NP
2	F	36	1,960	32	IURG	NP	NP	Normal (3)
3	M	38	2,550	33	Hepatosplenomegaly, Jaundice, Hepatitis	-	-	Moderate psicomotor delay (34)
4	F	35	1,530	28.5	IURG, Microcephaly, Petechiae and ecchymoses, Splenomegaly, Jaundice, Hepatitis	-	-	Cerebral palsy (43)
5	M	36	1,730	29.8	IURG, Microcephaly, Petechiae, Jaundice, Thrombocytopenia, Hepatitis	+	NP	Death (1)
6	F	39	1,750	28.3	IURG, Microcephaly, Petechiae, Hepatosplenomegaly, Thrombocytopenia	+	-	Cerebral palsy, seizures, death (7)
7	F	36	1,650	29	IURG, Microcephaly	-	-	Normal (14)
8	M	36	1,900	31	IURG, Petechiae, Hepatosplenomegaly, Thrombocytopenia, Hepatitis	+	-	Normal (18)
9	M	39	3,600	33.5	Hepatosplenomegaly	-	-	NP
10	M	40	2,210	31.5	IURG, Microcephaly, Petechiae	+	-	Moderate psicomotor delay (22)
11	M	37	3,180	34.5	Petechiae	-	-	Normal (6)
12	F	39	2,150	30.5	IURG, Microcephaly	+	-	Moderate motor delay, seizures (30)
13	F	41	2,990	33	Petechiae, Hepatomegaly, Jaundice, Hepatitis	+	-	Normal (12)
14	M	38	2,250	28.5	Microcephaly	+	-	Severe psicomotor delay, spasticity, seizures (10)

Abbreviations: Pt. No.= patient number; GA= gestational age; BW=birth weight; HC=head circumference; -=no; +=yes; NP=not performed

Neuroimaging findings

Cranial US was performed in all 14 patients, CT in 10 (cases 2–6,8–11, and 14), and MRI in 4 (cases 1,12–14). The neuroimaging findings are summarized in Table 2. Median postmenstrual age at neuroimaging was over 37 weeks for all techniques; 38 weeks (range 35–44 weeks) for US; 39 weeks (range 37–42 weeks) for CT; 40 weeks (range 38–45 weeks) for MRI.

Cranial US (Figs. 1 and 2) showed PV calcifications in nine cases. HTBG observed in our patients were linear in three patients (cases 3,11 and 12) and mixed (linear and punctate) in eight (1,4–6,8,10,13,14). Seven cases (1,4–6,8,10 and 14) had subcortical and/or cortical calcifications. Ventricular dilatation was present in seven infants, and PV hyperechogenicity was observed in eight patients. PV cysts were seen in two patients, while germynolysis was present in six. The corpus callosum was considered thin in four patients. Findings suggestive of NMDs, such as abnormal operculization or sulcation, were observed in six patients (3–6,12, and 14). The cerebellum was considered small in one case.

Cranial CT (Fig. 1) confirmed the presence of PV calcifications in seven of the ten patients on whom it was performed. Other calcifications observed were subcortical (patients 4–6), cortical (patients 5 and 6) and cerebellar (patient 3). Ventriculomegaly was present in six patients, while three (cases 2,5 and 6) had expanded subarachnoid space. White matter hypodensity was seen in cases 5, 6, 8, 10 and 11. Pachygyria and lissencephaly were apparent in patients 5 and 14, respectively, while abnormal operculiza-

tion was observed in patients 4 and 6, and scarce sulcation in patient 6. As in US, patient 6 had a small cerebellum.

MRI (Fig. 2) confirmed the existence of PV calcifications in patients 1, 12 and 14. Patient 13 had germynolysis of caudate nuclei. Patients 1, 12 and 14 had pachygyria and case 14 also showed areas of polymicrogyria. Abnormal signal intensity in the white matter was found in patient 12.

CSF findings

The median age at spinal tap was 6 days (range 1–30 days) for infants with symptomatic congenital CMV infection and 5 days (range 1–21 days) for controls. All patients treated with ganciclovir were tapped before treatment was initiated. In infants with congenital CMV, the median CSF protein concentration was 110.10 mg/dl (range 55–634 mg/dl), and five patients had elevated protein concentrations. The median WBC count was 11/mm³ (range 0–240/mm³), and four patients had pleocytosis. A combination of elevated protein concentration and WBC count was noticed in three patients, including two with a bloody CSF sample. In control infants, the median protein concentration was 96 mg/dl (range 27–311 mg/dl), and the median WBC count was 12/mm³ (range 0–160/mm³). Fifteen control infants showed an elevated protein concentration and WBC count, all of them with traumatic taps.

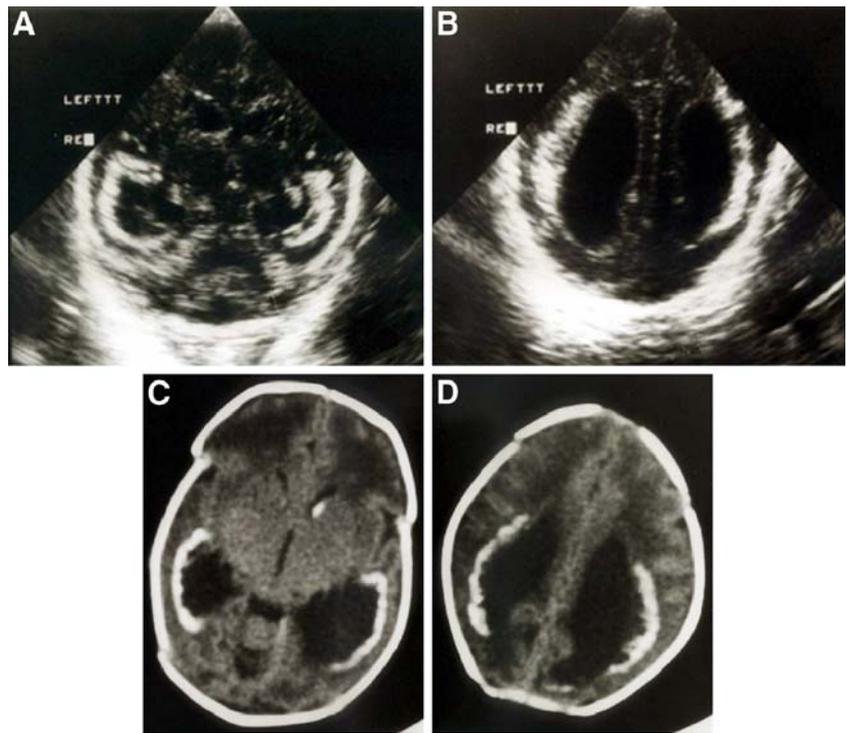
When β_2 -m concentrations were compared between the group of neonates with symptomatic congenital CMV infection and the control group, patients with CMV infection exhibited significantly higher β_2 -m in CSF ($P<.001$; Fig. 3). The number of patients with CSF β_2 -m

Table 2 Neuroimaging findings of 14 newborns with symptomatic congenital CMV infection

Pt. No.	PV calcifications (-/+ /+++ /+++)	HTBG (-/+)	Ventriculomegaly (-/+ /+++ /+++)	PV hyperechogenicity (-/+ /+++ /+++)	PV cysts (-/ +)	Germynolysis (-/+)	Brain atrophy (-/+)	Corpus callosum dysgenesis (-/+)	NMD (-/+)	Cerebellar hypoplasia (-/+)	Score
1	++	+	+++	-	-	-	+	-	+, pachygyria	-	3
2	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	0
3	-	+	+	++	-	+	-	-	+	-	1
4	+++	+	-	++	+	-	-	-	+	-	3
5	+++	+	++	+++	+	+	+	+	+, pachygyria	-	3
6	+++	+	+	-	-	-	+	+	+	+	3
7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0
8	+	+	-	++	-	-	-	-	-	-	1
9	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	0
10	+	+	+	++	-	+	-	-	-	-	1
11	+	+	+	++	-	+	-	-	-	-	1
12	++	+	-	++	-	-	-	-	+, pachygyria	-	2
13	-	+	-	+	-	+	-	-	-	-	1
14	++	+	++	-	-	-	-	+	+, agyria-pachygyria, polymicrogyria.	-	2

- no; + mild; ++ moderate; +++ severe

Fig. 1 Neuroimaging findings of a newborn with symptomatic congenital CMV infection (case 5). **a,b** Cranial ultrasound coronal scans performed at 1 day of age showing periventricular calcifications and ventriculomegaly. Note also the hyperechogenicity and cystic regression of caudate nuclei. **c,d** CT scan performed at 14 days of life demonstrating wide periventricular calcifications, ventriculomegaly and white matter hypodensity, as well as cortical density abnormalities and pachygyria



levels over the cut-off value of 2.25 mg/L [14] was 12 in the CMV group and ten in the control group. β_2 -m concentrations did not correlate with protein concentrations or WBC count in either group. In four patients with symptomatic congenital CMV infection, sequential CSF β_2 -m levels were determined (Fig. 4). In all four, β_2 -m levels declined in the second and successive determinations.

NSE determination was performed in all infants with CMV infection except patients 1 and 11, showing a median concentration of 12.45 ng/ml (range 2.90–98.40 ng/ml). Four patients had NSE concentrations over the cut-off value of 17 ng/ml [15]. A correlation was observed between β_2 -m and NSE levels in CSF ($r_s = .601$, $P = .039$). IL-6 and TNF- α were measured in patients 11–14. Patients 12 and 14 showed IL-6 levels of 2.0 pg/ml and 6.0 pg/ml, respectively. Except for these two figures slightly over the detection limit, CSF proinflammatory cytokines were undetectable.

Correlation between CSF and neuroimaging findings

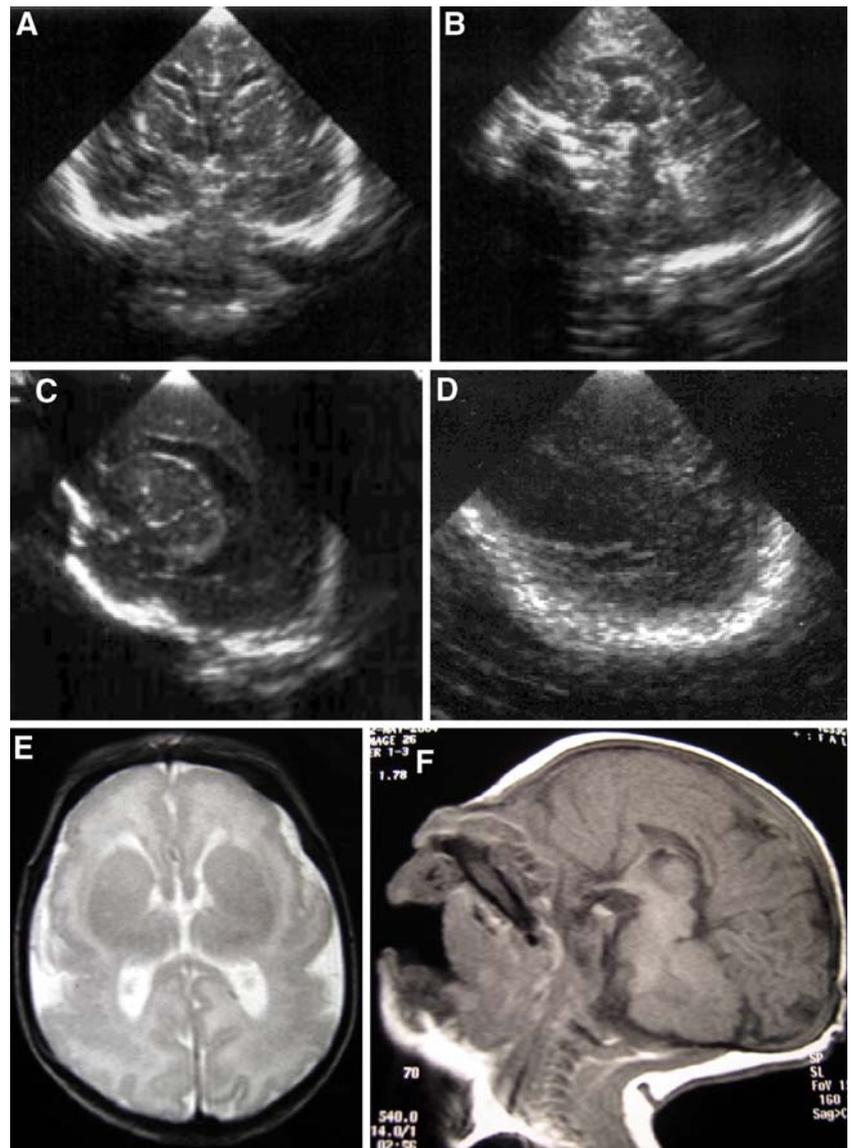
No correlation was observed between the neuroimaging score and the protein concentration or the cellular count in CSF. In contrast, β_2 -m levels in CSF showed a significant positive correlation with the neuroimaging score ($P = .002$; Fig. 5). In addition, infants with a neuroimaging score of 2–3 exhibited higher β_2 -m concentrations than those with a neuroimaging score of 0–1 ($P = .028$; Fig. 5). NSE also showed a positive correlation with the neuroimaging score ($P = .032$, Fig. 5), and patients with neuroimaging scores of 2–3 had higher NSE levels than those with scores of 0–1 ($P = .028$, Fig. 5). Infants with higher CSF β_2 -m concentra-

tions and higher neuroimaging scores seemed more likely to die or have an especially poor long-term outcome.

Discussion

β_2 -m levels in CSF have been found to be abnormally high in adults and children with bacterial or viral CNS infections [16, 18, 33, 39, 41, 43]. In addition, we have previously observed that neonates with CNS infections, including one congenital CMV, have high levels of CSF β_2 -m [14]. Therefore, β_2 -m is used in our centre as an ancillary tool in neonates evaluated for CNS infections. In the present study, we found that newborns with symptomatic congenital CMV infection show markedly higher CSF β_2 -m concentrations than high risk neonates without intracranial infection. β_2 -m levels did not correlate with protein concentrations in CSF. This finding is consistent with other studies [14, 39, 41, 43] and suggests that high levels of β_2 -m in CSF do not seem to be explained by a blood-brain barrier disruption. Instead, these data suggest intrathecal production of β_2 -m. High β_2 -m concentrations in CSF concurred with pleocytosis or proteinorachia in less than half of our cases. And, except for IL-6 levels slightly over the detection limit in patients 12 and 14, CSF cytokines were undetectable in all the cases in which they were determined. Besides, a correlation was observed between β_2 -m and NSE levels, and infants with radiological evidence of more destructive brain lesions had higher β_2 -m CSF levels. These observations suggest that β_2 -m release might not be solely related to inflammation, but also to neuronal damage. Glial proliferation may also account for part of the increase in CSF β_2 -m, as β_2 -m is present on

Fig. 2 Neuroimaging findings of a newborn with symptomatic congenital CMV infection (case 14). **a** Coronal cranial ultrasound scan performed at 4 days of age showing ventriculomegaly, periventricular calcifications and HTBG. **b–d** Sagittal scans showing dysgenesis (thinness) of the corpus callosum, mild ventriculomegaly, linear HTBG and poor sulcation. **e** T₂-weighted, and **f** T₁-weighted magnetic resonance images obtained at 14 days, demonstrating fronto-parietal areas of agyria-pachygyria and occipital polymicrogyria, as well as partial agenesis of the corpus callosum



the surface of glial cells, which are known to secrete β_2 -m in vitro [27].

We observed an association between β_2 -m levels in CSF and the severity of the neuroimaging score. Moreover, infants with higher CSF β_2 -m concentrations showed a specially poor long-term outcome. Although it has traditionally been considered that symptomatic congenital CMV infection implies a generally severe prognosis, more recent studies suggest that the chances of a fair neurological outcome may be more favourable than formerly believed [9, 28]. In a study by Noyola et al. [28], 54% of 41 children with symptomatic congenital CMV infection had an intelligence quotient (IQ) >70, and 29% had an IQ >90. According to these authors, the advantages of accurately defining the grade of CNS involvement and predicting long-term outcome in the newborn period include chances for appropriate counseling of parents and early intervention to maximize performance in children at high risk of disabilities. Also, categorization of patients at risk for different outcomes may help in the evaluation of interven-

tions, such as antiviral therapy, aimed at improving outcome. According to our results, β_2 -m could be used, together with neuroimaging findings, as a predictor of CNS involvement in symptomatic congenital CMV infection. Further research on this marker could give more information about its ability to predict outcome in both symptomatic and asymptomatic infections.

The results of the sequential determinations in four patients of our series are in agreement with findings of other studies, which show decreasing CSF β_2 -m levels in relation to treatment in bacterial meningitis [14, 41], in a case of perinatal CMV meningitis [3], and in an infant with congenital neurosyphilis [40]. However, we are unaware of the prognostic implications of this fall in CSF β_2 -m with treatment, given that ganciclovir appears to be successful in reducing viral load and excretion [26, 50], and may prevent hearing deterioration [21], but is unlikely to alter neurodevelopmental outcome. A more long term course of CSF β_2 -m levels with and without antiviral treatment should be a matter of further research.

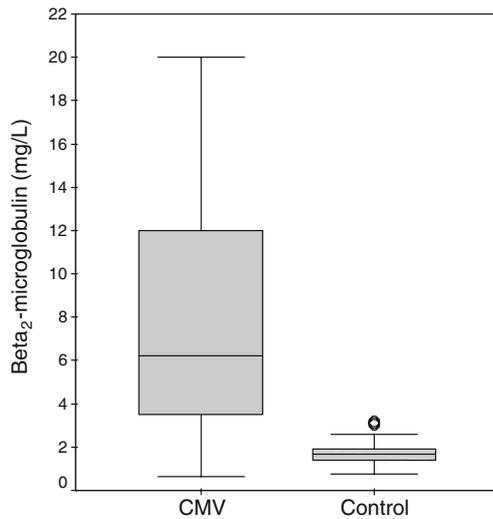


Fig. 3 Concentrations of β_2 -m in CSF: 14 newborns with symptomatic congenital CMV infection (median 6.21 mg/L, range .65–20.00 mg/L) vs. 93 newborns without intracranial infection (median 1.68 mg/L, range .77–3.20 mg/L)

Recent studies have shown that neonatal CMV DNAemia determined by real-time quantitative polymerase chain reaction (PCR) in congenital CMV infection is associated with systemic disease and development of sequelae [7, 22]. In another work on CMV DNA by PCR in CSF of 13 infants with congenital CMV infection, a positive result was found in six of ten symptomatic and zero of three asymptomatic infants, and correlated with a poor neurodevelopmental outcome [45]. Correlation between CSF β_2 -m and viral load in both blood and CSF should be evaluated, and the usefulness of both tools to predict outcome should be compared.

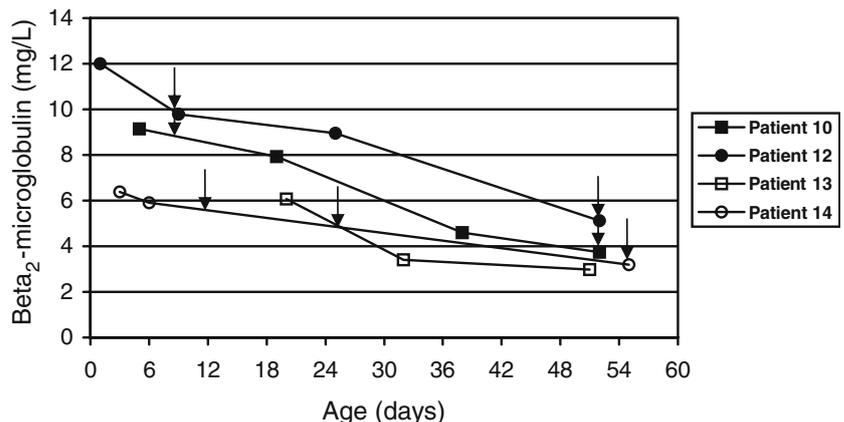
In our series, NSE (a marker of neuronal damage that has been shown to be a good biochemical predictor of hypoxic-ischemic brain injury in asphyxiated newborns) [15, 44] also showed a significant positive correlation with the neuroimaging score. Patients 4 and 5 had CSF NSE levels within the range observed in neonates with severe hypoxic-ischemic brain damage, although they both had Apgar scores over 6 at 5 min and umbilical artery blood pH over 7.2. These two patients also exhibited severe neuroimaging

abnormalities, as well as an adverse outcome. Whether these high NSE levels reflect ongoing neuronal injury by persistent infection is not clear. The few studies that have reported CSF NSE in CNS infections, have shown elevations in children with bacterial and viral meningitis [19, 36].

Only five of our patients showed an abnormal result of standard citochemical CSF analysis. In other studies, the proportion of infants with an elevated protein concentration (>120–130 mg/dL) is 44–50% [5, 6, 30]. In a study of 52 infants, CSF protein exceeded 120 mg/dL in 24 (46%) [6]. However, only four had protein levels >150 mg/dL. Protein elevation was associated with neurological abnormalities and hearing loss. By contrast, in two other studies these same authors found no association between protein elevation and neuroimaging abnormalities [5], or mental retardation or psychomotor delay [30]. The lack of ability of proteinorachia to predict neuroimaging severity or adverse outcome in our series is in agreement with these data.

The main limitation of our study resides in the small number of neonates with CMV infection and CSF β_2 -m determinations available for analysis. This does not entail a problem of validity or bias, but it is likely to affect the precision of the results. Data regarding long-term neurodevelopmental outcome in our patients are also rather limited. Two patients were lost to follow-up. In the retrospective cohort, evaluations were not all made by the same person. In the patients born after year 2000, follow-up assessments were standardized and performed by a single investigator, but the median age at follow-up was low (15 months). For these reasons, we used neuroimaging findings in the neonatal period as a subrogate of long-term outcome. Such neuroradiographic findings have been found to be good predictors of neurodevelopmental outcome in children with symptomatic congenital CMV infection [5, 28]. Taking into account the limitations of our follow-up data, we also observed that infants with higher neuroimaging scores seemed more likely to have an especially poor outcome. Together with these high neuroimaging scores, the majority of our most disabled children had NMDs and hypoplasia of the corpus callosum.

Fig. 4 Sequential determinations of CSF β_2 -m in four newborns with symptomatic congenital CMV infection. The arrows indicate the times when treatment with ganciclovir was initiated and ended



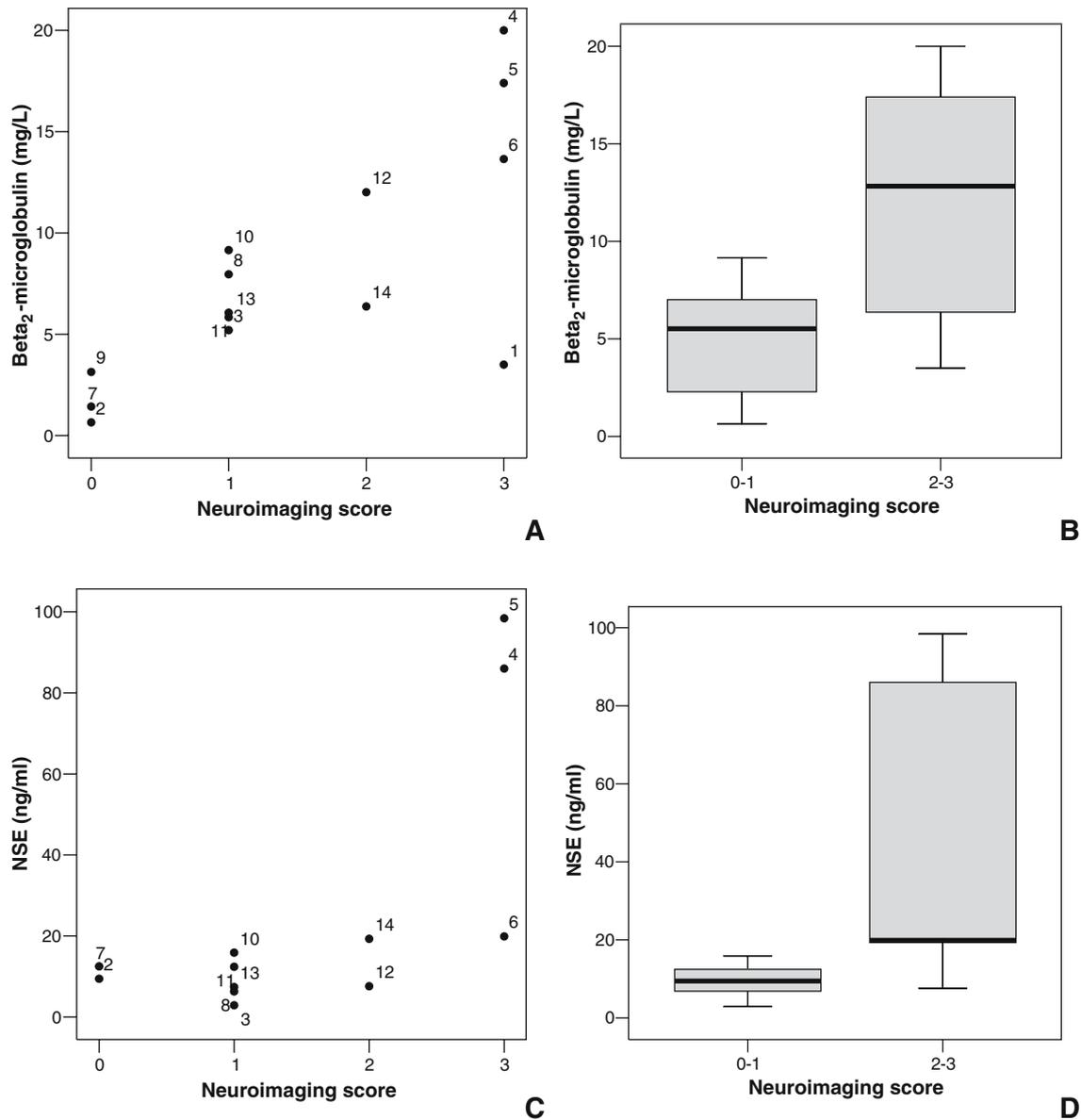


Fig. 5 Correlation between CSF and neuroimaging findings in 14 newborns with symptomatic congenital CMV infection. **a** Correlation between neuroimaging scores and CSF β_2 -m ($r_s = .753$). **b** β_2 -m concentrations in six newborns with neuroimaging scores of 2–3 (median 12.83 mg/L, range 3.5–20.00 mg/L) vs. eight newborns with neuroimaging scores of 0–1 (median 5.52 mg/L, range .65–

9.15 mg/L). **c** Correlation between neuroimaging scores and CSF NSE ($r_s = .620$). **d** NSE concentrations in six newborns with neuroimaging scores of 2–3 (median 19.9 ng/ml, range 7.60–98.40 ng/ml) vs. eight newborns with neuroimaging scores of 0–1 (median 9.45 ng/ml, range 2.90–15.90 ng/ml)

With respect to imaging techniques, CT did not add information to US regarding PV calcifications, while US was the most effective technique in detecting cortical and subcortical calcifications. Furthermore, US was the only method to identify HTBG, as well as PV cysts and most cases of germynolysis. MRI was more successful in detecting and defining the type and location of migrational disorders. Our data are in agreement with a study by de Vries et al. [11] on the spectrum of cranial US and MRI abnormalities in congenital CMV infection. These authors state that a combination of US and MRI should be recommended in newborns with congenital CMV infection, instead of CT. According to our data, we agree that

this combination might give enough information for a prognostic neuroimaging categorization.

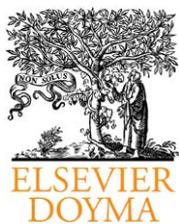
In conclusion, β_2 -m CSF levels are high in newborns with symptomatic congenital CMV infection and correlate with the severity of neuroimaging findings. Unlike CSF protein and cell analysis, CSF β_2 -m determination may be a useful tool to evaluate the degree of CNS involvement in congenital CMV infection.

Acknowledgements We are grateful to Dr. C. Roche, from the Division of Pediatric Neurology, Dr. M. Martinez Biarge, and rest of the staff of the Division of Neonatology for their valuable cooperation. We thank all the children and families that participated in this study.

References

- Amiel-Tison C, Grenier A (1986) Neurological assessment during the first year of life. Oxford University Press, New York
- Bale JF, Bray PF, Bell WE (1985) Neuroradiographic abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Neurol* 1:42–77
- Baquero-Artigao F, Mendez A, del Castillo F, Velazquez R (2004) Cerebrospinal fluid beta 2-microglobulin values in perinatally acquired cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 23:891–892
- Bernier GM (1980) Beta 2-microglobulin: structure, function and significance. *Vox Sang* 38:323–327
- Boppana SB, Fowler KB, Vaid Y, Hedlund G, Stagno S, Britt WJ, Pass RF (1997) Neuroradiographic findings in the newborn period and long-term outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 99:409–414
- Boppana SB, Pass RF, Britt WJ, Stagno S, Alford CA (1992) Symptomatic congenital cytomegalovirus infection: neonatal morbidity and mortality. *Pediatr Infect Dis J* 11:93–99
- Bradford RD, Cloud G, Lakeman AD, Boppana S, Kimberlin DW, Jacobs R, Demmler G, Sanchez P, Britt W, Soong SJ, Whitley RJ (2005) Detection of cytomegalovirus (CMV) DNA by polymerase chain reaction is associated with hearing loss in newborns with symptomatic congenital CMV infection involving the central nervous system. *J Infect Dis* 191:227–233
- Cabañas F, Pellicer A, Morales C, Garcia-Alix A, Stiris TA, Quero J (1994) New pattern of hyperechogenicity in thalamus and basal ganglia studied by color Doppler flow imaging. *Pediatr Neurol* 10:109–116
- Conboy TJ, Pass RF, Stagno S, Alford CA, Myers GJ, Britt WJ, McCollister FP, Summers MN, McFarland CE, Boll TJ (1987) Early clinical manifestations and intellectual outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 111:343–348
- Cresswell P, Springer T, Strominger JL, Turner MJ, Grey HM, Kubo RT (1974) Immunological identity of the small subunit of HL-A antigens and beta2-microglobulin and its turnover on the cell membrane. *Proc Natl Acad Sci* 71(5):2123–2127
- de Vries LS, Gunardi H, Barth PG, Bok LA, Verboon-Maciolek MA, Groenendaal F (2004) The spectrum of cranial ultrasound and magnetic resonance imaging abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. *Neuropediatrics* 35:113–119
- Evrin PE, Pertoft H (1973) Beta2-microglobulin in human blood cells. *J Immunol* 111:1147–1154
- Frankenburg WK, Dodds JB (1967) The Denver developmental screening test. *J Pediatr* 71:181–191
- Garcia-Alix A, Martin-Ancel A, Ramos MT, Salas S, Pellicer A, Cabañas F, Quero J (1995) Cerebrospinal fluid beta 2-microglobulin in neonates with central nervous system infections. *Eur J Pediatr* 154:309–313
- Garcia-Alix A, Cabañas F, Pellicer A, Hernanz A, Stiris TA, Quero J (1994) Neuron-specific enolase and myelin basic protein: relationship of cerebrospinal fluid concentrations to the neurological condition of asphyxiated full-term infants. *Pediatrics* 93:234–240
- Gekle D, Kult J, Roth R (1977) Lysozym und beta2-mikroglobulin in Liquor gesunder Kinder und bei Kinder mit Erkrankungen des Zentralnervensystem. *Klin Wochenschr* 55:189–191
- Grey HM, Kubo RT, Colon SM, Poulik MD, Cresswell P, Springer T, Turner M, Strominger JL (1973) The small subunit of HL-A antigens is beta 2-microglobulin. *J Exp Med* 138:1608–1612
- Hallgren R, Terent A, Venge P (1982) Lactoferrin, lysozyme, and beta 2-microglobulin levels in cerebrospinal fluid: differential indices of CNS inflammation. *Inflammation* 6:291–304
- Inoue S, Takahashi H, Kaneko K (1994) The fluctuations of neuron-specific enolase (NSE) levels of cerebrospinal fluid during bacterial meningitis: the relationship between the fluctuations of NSE levels and neurological complications or outcome. *Acta Paediatr Jpn* 36:485–488
- Kawai M, Hirohata S (2000) Cerebrospinal fluid beta(2)-microglobulin in neuro-Behcet's syndrome. *J Neurol Sci* 179:132–139
- Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, Jacobs RF, Vaudry W, Pass RF, Kiell JM, Soong SJ, Whitley RJ (2003) Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr* 143:16–25
- Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, Papa I, Gabrielli L, Guerra B, Landini MP, Faldella G (2006) Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics* 117:e76–e83
- Levene MI (1981) Measurement of the growth of the lateral ventricles in preterm infants with real-time ultrasound. *Arch Dis Child* 56:900–904
- Mavlight GM, Stuckey SE, Cabanillas FF, Keating MJ, Tourtellotte WW, Schold SC, Freireich EJ (1980) Diagnosis of leukemia or lymphoma in the central nervous system by beta 2-microglobulin determination. *N Eng J Med* 303:718–722
- McArthur JC, Nance-Sproson TE, Griffin DE, Hoover D, Selnes OA, Miller EN, Margolick JB, Cohen BA, Farzadegan H, Saah A (1992) The diagnostic utility of elevation in cerebrospinal fluid beta 2-microglobulin in HIV-1 dementia. Multicenter AIDS Cohort Study. *Neurology* 42:1707–1712
- Nigro G, Scholz H, Bartmann U (1994) Ganciclovir therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants: a two-regimen experience. *J Pediatr* 124:318–322
- Nilsson K, Evrin PE, Welsh KI (1974) Production of beta 2-microglobulin by normal and malignant human cell lines and peripheral lymphocytes. *Transplant Rev* 21:53–58
- Noyola DE, Demmler GJ, Nelson CT, Griesser C, Williamson WD, Atkins JT, Rozelle J, Turcich M, Llorente AM, Sellers-Vinson S, Reynolds A, Bale JF Jr, Gerson P, Yow MD (2001) Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 138:325–331
- Oksanen V, Gronhagen-Riska C, Tikanoja S, Somer H, Fyhrquist F (1986) Cerebrospinal fluid lysozyme and beta 2-microglobulin in neurosarcoidosis. *J Neurol Sci* 73:79–87
- Pass RF, Stagno S, Myers GJ, Alford CA (1980) Outcome of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of long-term longitudinal follow-up. *Pediatrics* 66:758–762
- Pellicer A, Cabañas F, Garcia-Alix A, Perez Rodriguez J, Quero J (1993) Natural history of ventricular dilatation in preterm infants: prognostic significance. *Pediatr Neurol* 9:108–114
- Pellicer A, Cabañas F, Perez-Higueras A, Garcia-Alix A, Quero J (1995) Neuronal migration disorders studied by cerebral ultrasound and colour Doppler flow imaging. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 73:F55–F61
- Peterslund NA, Black FT, Geil JP, Mogensen CE (1989) Beta-2-microglobulin in the cerebrospinal fluid of patients with infections of the central nervous system. *Acta Neurol Scand* 80:579–583
- Ramsay, ME, Miller E, Peckham CS (1991) Outcome of confirmed cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child* 66:1068–1069
- Ries M, Deeg KH, Heininger U (1990) Demonstration of perivascular echogenicities in congenital cytomegalovirus infection by colour Doppler imaging. *Eur J Pediatr* 150:34–36
- Rodriguez-Nuñez A, Cid E, Rodriguez-Garcia J, Camina F, Rodriguez-Segade S, Castro-Gago M (2003) Neuron-specific enolase, nucleotides, nucleosides, purine bases, oxypurines and uric acid concentrations in cerebrospinal fluid of children with meningitis. *Brain Dev* 25:102–106

37. Sarff LD, Platt LH, McCracken GH Jr (1976) Cerebrospinal fluid elevation in neonates: comparison of high risk infants with and without meningitis. *J Pediatr* 88:473–477
38. Stagno S (2001) Cytomegalovirus. In: Remington JS, Klein JD (eds) *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 5th edn. WB Saunders, Philadelphia, pp 389–424
39. Starmans JJ, Vos J, van der Helm HJ (1977) The beta 2-microglobulin content of the cerebrospinal fluid in neurological disease. *J Neurol Sci* 33:45–49
40. Tagarro A, Garcia-Alix A, Alarcon A, Hernanz A, Quero J (2005) Congenital syphilis: β_2 -microglobulin in cerebrospinal fluid and diagnosis of neurosyphilis in an affected newborn. *J Perinat Med* 33:79–82
41. Takahashi S, Oki J, Miyamoto A, Moriyama T, Asano A, Inyaku F, Okuno A (1999) Beta-2-microglobulin and ferritin in cerebrospinal fluid for evaluation of patients with meningitis of different etiologies. *Brain Dev* 21:192–199
42. Teele RL, Hernanz-Schulman M, Sotrel A (1988) Echogenic vasculature in the basal ganglia of neonates: a sonographic sign of vasculopathy. *Radiology* 169:423–427
43. Tenhunen R, Iivanainen M, Kovanen J (1978) Cerebrospinal fluid beta 2-microglobulin in neurological disorders. *Acta Neurol Scand* 58:366–373
44. Thornberg E, Thiringer K, Hagberg H, Kjellmer I (1995) Neuron specific enolase in asphyxiated newborns: association with encephalopathy and cerebral function monitor trace. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 72:F39–F42
45. Troendle Atkins J, Demmler GJ, Williamson WD, McDonald JM, Ista AS, Buffone GJ (1994) Polymerase chain reaction to detect cytomegalovirus DNA in the cerebrospinal fluid of neonates with congenital infection. *J Infect Dis* 169:1334–1337
46. Usher R, McLean F (1969) Intrauterine growth of live-born Caucasian infants at sea level: standards obtained from measurements in 7 dimensions of infants born between 25 and 44 weeks of gestation. *J Pediatr* 74:901–910
47. Uson J, Balsa A, Pascual-Salcedo D, Cabezas JA, Gonzalez-Tarrio JM, Martin-Mola E, Fontan G (1997) Soluble interleukin 6 (IL-6) receptor and IL-6 levels in serum and synovial fluid of patients with different arthropathies. *J Rheumatol* 24:2069–2075
48. Vicente V, Gonzalez M, Lopez Borrasca A (1982) Cerebrospinal fluid levels beta 2 microglobulin and ferritin in lymphoproliferative disorders. *Acta Paediatr Scand* 71:325–326
49. Volpe JJ (2001) *Neurology of the newborn*, 4th edn. WB Saunders, Philadelphia
50. Whitley RJ, Cloud G, Gruber W, Storch GA, Demmler GJ, Jacobs RF, Dankner W, Spector SA, Starr S, Pass RF, Stagno S, Britt WJ, Alford C Jr, Soong S, Zhou XJ, Sherrill L, FitzGerald JM, Sommadossi JP (1997) Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of a phase II study. *J Infect Dis* 175:1080–1081



ASOCIACIÓN ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA

Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus

F. Baquero-Artigao* y Grupo de estudio de la infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica

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

Recibido el 10 de mayo de 2009; aceptado el 26 de julio de 2009

Disponible en Internet el 7 de octubre de 2009

PALABRAS CLAVE

Citomegalovirus congénito;
Diagnóstico;
Tratamiento;
Ganciclovir;
Valganciclovir

Resumen

El citomegalovirus (CMV) es la causa más frecuente de infección congénita en los países desarrollados y aparece entre un 0,3 y un 0,6% de los recién nacidos en Europa. La primoinfección durante el embarazo ocurre entre el 1 y el 4% de las gestantes seronegativas. En este caso, el 40% de los fetos se infecta y un 10% presenta síntomas al nacimiento. La mitad de estos niños y el 13% de los que nacen asintomáticos desarrollan secuelas permanentes, especialmente hipoacusia neurosensorial y retraso mental. En la actualidad, la determinación de la avidéz de los anticuerpos IgG maternos y la detección del virus en líquido amniótico por cultivo o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) permiten el diagnóstico de la primoinfección en la embarazada y el diagnóstico de la infección en el feto. Además, existe cierta evidencia sobre la posibilidad de prevención de la infección sintomática en el recién nacido mediante el empleo en el embarazo de gammaglobulina hiperinmune frente a CMV.

El diagnóstico de la infección congénita en el recién nacido debe realizarse mediante el cultivo del virus en *shell vial* o mediante la identificación del genoma viral por PCR en una muestra de orina recogida en las 2 primeras semanas de vida. La infección también puede diagnosticarse retrospectivamente mediante PCR para CMV en la sangre seca de papel de filtro (*Guthrie card*) que se utiliza para la prueba del talón en el recién nacido. Actualmente se dispone de 2 fármacos para el tratamiento del CMV congénito: ganciclovir y su profármaco valganciclovir. El tratamiento con ganciclovir intravenoso durante 6 semanas previene el desarrollo de hipoacusia progresiva en los niños con infección congénita sintomática por CMV y afectación del sistema nervioso central. El tratamiento

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fbaquero@terra.es

KEYWORDS

Congenital
cytomegalovirus;
Diagnosis;
Treatment;
Ganciclovir;
Valganciclovir

con valganciclovir oral puede ser excelente alternativa debido a su buena biodisponibilidad, lo que le permite conseguir niveles plasmáticos similares a los alcanzados con ganciclovir intravenoso.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Consensus document from the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) on the diagnosis and treatment of congenital cytomegalovirus infection

Abstract

Cytomegalovirus (CMV) is the leading cause of congenital infection in developed countries, affecting 0.3 to 0.6% of all live births in Europe. Primary CMV infection occurs in 1 to 4% of seronegative women during pregnancy and may be transmitted to the fetus in 40% of cases. Up to 10% of intrauterine CMV infections result in symptomatic congenital disease at birth. Half of these children and 13% of those born with asymptomatic infection will develop long-term sequelae, especially neurosensory hearing loss and mental retardation. Accurate diagnosis of primary maternal and fetal infection is now possible using the avidity index of anti-CMV IgG and virological testing to detect the virus in amniotic fluid. Symptomatic congenital infection may be preventable using CMV hyperimmune globulin during pregnancy.

The gold standard for diagnosis of congenital CMV infection is the detection of the virus in urine within the first 2 weeks of life by rapid cell culture techniques (shell vial) or nucleic acid amplification of viral DNA (PCR). Retrospective diagnosis can be achieved by detection of viral DNA by PCR in dried blood spots (Guthrie card) collected on filter paper in the first days of life.

Currently available drugs for the treatment of congenital CMV include ganciclovir and its oral prodrug valganciclovir. Treatment with intravenous ganciclovir for six weeks may prevent hearing deterioration in children with symptomatic congenital CMV infection and central nervous system involvement. Valganciclovir may be an excellent alternative because of its good bio-availability, providing plasma concentrations similar to those achieved with intravenous ganciclovir.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La infección por citomegalovirus (CMV) es la infección congénita más frecuente en los países desarrollados, con una prevalencia que oscila entre el 0,3 y el 2,4% de los recién nacidos¹. Las tasas son más altas en Estados Unidos y menores en Europa, donde se sitúan entre el 0,3 y el 0,6% de los recién nacidos¹⁻⁴. Debido a su alta prevalencia, el CMV congénito es una de las causas más frecuentes de retraso psicomotor y sordera neurosensorial de origen infeccioso⁵.

La gran mayoría de las infecciones congénitas por CMV se produce tras una primoinfección materna durante el embarazo, lo que ocurre entre el 1 y el 4% de las gestantes seronegativas⁶. En este caso, el 40% de los fetos se infecta y un 10% presenta síntomas al nacimiento, de los que el 4% fallece y alrededor del 50% presenta secuelas permanentes^{1,7}. La infección también puede ocurrir en mujeres previamente inmunes por reactivación o reinfección viral. En esta situación, sólo del 1-2% de los fetos se infecta, y la gran mayoría de los infectados (>90%) están asintomáticos al nacimiento⁸. Un 10-15% de los niños con infección asintomática también presenta secuelas de la infección a largo plazo.

En España no se conoce la incidencia ni la prevalencia de la infección en el embarazo. Las principales sociedades científicas no recomiendan la realización de cribado serológico sistemático frente a CMV durante el embarazo debido a la ausencia de una vacuna efectiva, a la escasa evidencia de la eficacia de medidas preventivas y terapéuticas, a la dificultad para diagnosticar una reactivación viral y a la posibilidad de infecciones congénitas sintomáticas en hijos de mujeres inmunes⁹⁻¹². La seroprevalencia de infección en mujeres en edad fértil oscila entre el 60% entre los 15 y 24 años y el 95% en las mayores de 36 años, y es más elevada en mujeres con bajo nivel socioeconómico y con hijos en edad preescolar¹³. Las tasas de seroprevalencia han disminuido en los últimos años¹⁴, lo que podría conducir a un aumento del número de infecciones congénitas en el futuro.

También desconocemos la prevalencia de la infección congénita por CMV en el recién nacido. Los 2 únicos estudios realizados en España han incluido únicamente a neonatos con factores de riesgo. En el primero se realizó cribado sistemático de orina para CMV a 200 recién nacidos prematuros, y se observó una tasa de infección congénita del 1%¹⁵. El segundo estudió la frecuencia de infección por CMV en recién nacidos hijos de madre con infección por VIH, y demostró una frecuencia de infección congénita del 4,6%, más alta que en

la población general y similar a la encontrada en otros trabajos europeos¹⁶.

En España, con más de 490.000 nacimientos anuales¹⁷ y con una prevalencia global estimada del 0,5%, el CMV afectaría a 2.450 recién nacidos cada año, de los que 245 presentarían síntomas al nacimiento, 10 fallecerían y 410 presentarían secuelas a largo plazo (123 en niños sintomáticos al nacimiento y 287 en niños asintomáticos).

Diagnóstico de la infección congénita por citomegalovirus

Diagnóstico de la infección en la embarazada

La primoinfección en la embarazada suele ser asintomática, aunque hasta en un 30% de los casos puede aparecer fiebre prolongada, un cuadro seudogripal o un síndrome mononucleósico con alteración de las pruebas de función hepática, linfocitosis y trombocitopenia¹⁸. La infección fetal puede ocurrir durante todo el embarazo, si bien la gravedad es mayor en el primer y el segundo trimestre y la posibilidad de transmisión es mayor en el tercer trimestre^{7,19-21}.

La demostración de seroconversión es el método más fiable para el diagnóstico de infección primaria durante el embarazo²². Sin embargo, al no realizarse cribado serológico sistemático, lo habitual es disponer de un único control realizado tras la aparición de alteraciones clínicas o ecográficas indicativas. La presencia de IgG positiva en ausencia de IgM es el hallazgo más frecuente, ya que entre el 60 y el 80% de las mujeres entre 20 y 40 años son inmunes¹⁴. Si la determinación se ha realizado en el primer trimestre, la embarazada no requiere más controles. Si la determinación se ha realizado en el segundo o en el tercer trimestre y no disponemos de controles previos, es conveniente valorar la avidez de la IgG, ya que la IgM suele negativizarse en 3 o 4 meses²². Una baja avidez indicaría una infección reciente, en los 3-6 meses previos a la determinación^{23,24}. No obstante, en todos los casos con hallazgos ecográficos indicativos conviene realizar diagnóstico fetal²⁵, ya que existe la posibilidad de infecciones sintomáticas en hijos de mujeres inmunes y las infecciones al principio del embarazo pueden inducir la producción de IgG de alta avidez en el tercer trimestre.

Si en el primer control la embarazada presenta una IgM positiva en ausencia de anticuerpos IgG, éstos se repetirán de 2 a 3 semanas con el objetivo de intentar demostrar seroconversión. Si la IgG sigue siendo negativa, se considerará un falso positivo de la IgM, que puede presentarse por reactividad heteróloga con otros virus, especialmente con el virus de Epstein-Barr. Si la gestante presenta IgM e IgG positivas en la primera determinación, no podemos asegurar que la infección sea muy reciente, ya que los anticuerpos IgM pueden persistir hasta 12 meses después de la primoinfección⁷. Por tanto, es indispensable la realización de un estudio de avidez de la IgG^{23,24}. La presencia de anticuerpos IgM y anticuerpos IgG de alta avidez indica que han transcurrido al menos 3 meses desde la infección o, con menos frecuencia, que nos encontramos ante una reactivación o una reinfección viral. Una baja avidez de la IgG indica una primoinfección reciente^{23,24}, y hace aconsejable realizar estudios diagnósticos en el feto y en el recién nacido.

Diagnóstico de la infección en el feto

La cuantificación de viremia o antigenemia en la embarazada no tiene utilidad para detectar la posibilidad de transmisión vertical por su baja sensibilidad y especificidad²³. El diagnóstico de infección fetal debe realizarse mediante amniocentesis a partir de la semana 21 de gestación, ya que el feto comienza a excretar orina al líquido amniótico a partir de la semana 19-20²⁴. Además, es recomendable que transcurran al menos 7 semanas desde la fecha teórica de infección materna²⁶. El cultivo viral del líquido amniótico tiene una especificidad del 100%, pero tiene muchos falsos negativos^{24,27}. El mejor método diagnóstico es la PCR, que presenta una excelente sensibilidad (90-98%) y especificidad (92-98%), por lo que un resultado positivo prácticamente confirma la infección fetal, mientras que un resultado negativo la hace muy improbable^{23,24}.

Diagnóstico del grado de afectación fetal

Tras el diagnóstico de una infección fetal, se debe intentar predecir el riesgo de infección sintomática al nacimiento. Las infecciones durante el primer trimestre tienen mayor gravedad⁷, por lo que en estos casos se recomienda un control ecográfico estrecho. Los hallazgos ecográficos indicativos de infección congénita son la presencia de oligohidramnios o polihidramnios, el hidrops fetal, el retraso del crecimiento intrauterino, la hepatoesplenomegalia, las calcificaciones intrahepáticas, el aumento de la ecogenicidad intestinal, la microcefalia, la dilatación ventricular, la atrofia cortical y las calcificaciones intracraneales²⁷⁻³². El grosor placentario suele estar aumentado, y algunos autores han atribuido muchos de los hallazgos clínicos en el recién nacido a un síndrome de disfunción placentaria^{27,32}. La realización de resonancia magnética fetal aumenta la sensibilidad y la especificidad del diagnóstico ecográfico³³ y es especialmente útil para detectar la presencia de polimicrogiria, hipoplasia cerebelosa o alteraciones en la sustancia blanca³⁴. Sin embargo, sólo una tercera parte de los niños con infección sintomática presenta hallazgos en las pruebas de imagen durante el embarazo²⁸. Una alternativa es el estudio de sangre fetal obtenida mediante cordocentesis. La presencia de anemia, trombocitopenia o elevación de enzimas hepáticas indica una alta probabilidad de infección sintomática³⁵. Sin embargo, esta técnica es complicada y con riesgo elevado de aborto espontáneo. Mucho más prometedora y menos invasiva es la determinación de la carga viral en líquido amniótico mediante PCR cuantitativa. Los niños asintomáticos presentan habitualmente cargas virales por debajo de 10³ copias/ml^{24,36}. Por el contrario, la presencia de más de 10⁵ copias/ml tiene una alta especificidad en el diagnóstico de la infección congénita sintomática³⁶. Por tanto, la realización de una PCR cuantitativa en líquido amniótico a partir de la semana 21 de gestación permite diagnosticar la infección en el feto y puede ayudar a predecir su grado de afectación.

Diagnóstico de la infección en el recién nacido

El diagnóstico en el recién nacido se realiza mediante el aislamiento del virus o la identificación del genoma viral mediante PCR en muestras de orina, sangre, saliva o líquido

cefalorraquídeo (LCR) dentro de las 2 primeras semanas de vida^{37,38}. También es diagnóstica la detección de antigenemia o de anticuerpos IgM frente al CMV, aunque la sensibilidad es inferior (el 30–40% y el 70%, respectivamente)^{39,40}, y su negatividad no invalida el diagnóstico. Además, la IgM puede tener falsos positivos, por lo que siempre debe confirmarse mediante cultivo o PCR.

El cultivo viral convencional es muy poco utilizado porque los resultados pueden demorarse 2 semanas²². La detección del virus en orina mediante el cultivo en *shell vial* es el método diagnóstico más utilizado por su rapidez (24 h) y alta especificidad. Sin embargo, la sensibilidad es algo más baja (94%), por lo que, ante la sospecha clínica, debe repetirse una segunda muestra o realizar una PCR en orina, que en muchos centros se considera la técnica de referencia por su alta sensibilidad^{39–41}. La PCR en sangre también tiene buena sensibilidad, aunque la carga viral puede ser muy baja en pacientes asintomáticos o poco sintomáticos⁴². Las PCR en saliva, y especialmente en LCR, tienen una sensibilidad más baja y no deben ser las únicas herramientas en el diagnóstico.

El estudio anatomopatológico de la placenta puede contribuir al diagnóstico. Los hallazgos van desde la normalidad hasta la inflamación o la necrosis vellositaria con presencia de cuerpos de inclusión de CMV intranucleares o intracitoplasmáticos³⁷.

El diagnóstico de infección por CMV debe realizarse a los hijos de madres con primoinfección demostrada durante el embarazo o con serología compatible, a los niños con infección fetal demostrada o alteraciones ecográficas indicativas durante el embarazo y ante la presencia de signos clínicos o radiológicos indicativos de infección al nacimiento (tabla 1). La infección sintomática puede cursar con hepatoesplenomegalia, ictericia, exantema petequeal y afectación del sistema nervioso central (SNC). Muy característico, aunque poco frecuente, es la aparición de focos de eritropoyesis extramedular a nivel subdérmico, que da lugar a una erupción papular purpúrica con lesiones entre 2–10 mm de diámetro distribuidas por toda la superficie corporal (*blueberry muffin baby*). La afectación del SNC aparece en alrededor del 50% de los niños con infección sintomática y puede cursar con microcefalia, convulsiones, hipoacusia neurosensorial, coriorretinitis, hipotonía, letargia, hiperproteínorraquia (>120 mg/dl) y alteración en las pruebas de imagen, especialmente ventriculomegalia, alteraciones de la migración neuronal, vasculopatía de las arterias talamoestriadas o calcificaciones periventriculares^{37,38,43}. La mortalidad aparece en un 4% de los niños con infección sintomática¹ y se debe a disfunción hepática o cerebral grave, a hemorragia por trombocitopenia intensa o a coagulación intravascular diseminada e infecciones bacterianas secundarias⁵.

Tabla 1 Indicaciones de recogida de orina en el recién nacido para el diagnóstico de infección congénita por citomegalovirus (cultivo o PCR)

1. *Infección materna demostrada durante el embarazo (seroconversión o presencia de IgM positiva con IgG de baja avidéz)*
2. *Serología materna indicativa de infección en el embarazo: IgM positiva sin control de avidéz de anticuerpos IgG*
3. *Hallazgos ecográficos prenatales indicativos: oligohidramnios o polihidramnios, hidrops fetal, derrame pleural o pericárdico, retraso del crecimiento intrauterino, hepatoesplenomegalia, calcificaciones intrahepáticas, aumento de la ecogenicidad intestinal, microcefalia, dilatación ventricular, atrofia cortical y calcificaciones intracraneales*
4. *Infección fetal demostrada durante el embarazo (PCR o cultivo positivo en líquido amniótico)*
5. *Sospecha de infección congénita sintomática (cualquiera de las siguientes):*
 - Trombocitopenia, exantema petequeal o eritropoyesis extramedular
 - Hepatoesplenomegalia o aumento de aminotransferasas
 - Ictericia con hiperbilirrubinemia conjugada
 - Afectación del sistema nervioso central (cualquiera de las siguientes):
 - Microcefalia
 - Clínica neurológica
 - Alteraciones ecográficas: ventriculomegalia, calcificaciones cerebrales, quistes en la región de la matriz germinal (germinólisis), displasias corticales, alteración de la sustancia blanca, quistes periventriculares (leucomalacia periventricular) y calcificación de las arterias estriadas
 - Hiperproteínorraquia de etiología no filiada
 - Coriorretinitis
 - Sordera neurosensorial
6. *Recomendable en:*
 - Hijos de madres con infección por VIH
 - Recién nacidos prematuros, especialmente en los menores de 32 semanas de edad gestacional o con peso inferior a 1.500 g
 - Neonatos con CIR simétrico

CIR: crecimiento intrauterino retardado; Ig: inmunoglobulina; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

El cribado sistemático del CMV en orina es recomendable en los recién nacidos hijos de madre infectada por VIH, ya que presentan una alta prevalencia de infección congénita debido a la frecuente reactivación del CMV en la madre. También se recomienda en los recién nacidos prematuros o de bajo peso, especialmente en los menores de 32 semanas de edad gestacional y con peso inferior a 1.500 g. Esta medida permite la identificación de una elevada proporción de niños infectados, ya que un tercio de las infecciones congénitas cursan con prematuridad y la mitad de los niños son pequeños para la edad gestacional³⁷. Además, permite la distinción posterior con las infecciones perinatales transmitidas por leche materna o por aspiración de secreciones vaginales en el momento del parto. Estas infecciones suelen ser asintomáticas, pero la posibilidad de aparición de síntomas, especialmente neumonitis, hepatoesplenomegalia o colitis, es más alta en el niño prematuro o de bajo peso. El aislamiento del CMV en orina en estos pacientes a partir de las 2 semanas de vida no permite distinguir la infección congénita de la adquirida, ya que la excreción viral en ambos casos es muy prolongada. La única manera de establecer con fiabilidad que la infección es adquirida es disponer de un control negativo previo.

Evaluación de la gravedad y pronóstico del recién nacido

Los niños con infección congénita por CMV deben evaluarse con las pruebas que se indican en la *tabla 2*. Se realizará evaluación neurológica completa, hemograma con bioquímica y función hepática, punción lumbar, ecografía cerebral, fondo de ojo y potenciales evocados auditivos. Se recomienda también la realización de potenciales evocados visuales, incluso en neonatos sin coriorretinitis, porque existe

Tabla 2 Evaluación del recién nacido con infección congénita por citomegalovirus

- *Exploración física completa y evaluación neurológica estructurada*
- *Analítica: hemograma, coagulación y bioquímica con aminotransferasas y bilirrubina directa*
- *Microbiología*
 - Serología de CMV
 - PCR cuantitativa CMV en sangre
 - Antigenemia CMV (si PCR cuantitativa en sangre no disponible)
- *LCR*
 - Citoquímico
 - PCR para CMV
- *Fondo de ojo*
- *Potenciales evocados del tronco cerebral auditivos y visuales*
- *Ecografía cerebral*
- *RM cerebral (en sintomáticos)*
- *EEG (si clínica neurológica o alteraciones en la neuroimagen)*

CMV: citomegalovirus; LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; EEG: electroencefalograma RM: resonancia magnética.

riesgo de atrofia óptica y ceguera cortical^{44,45}. La tomografía computarizada, a pesar de que clásicamente se ha recomendado como de elección para evaluar las calcificaciones intracraneales, no proporciona información adicional respecto a la ecografía⁴⁶. En niños con infección sintomática se recomienda completar el estudio con resonancia magnética cerebral, que tiene más sensibilidad que la ecografía para el diagnóstico de displasias corticales y lesiones de la sustancia blanca⁴⁷⁻⁴⁹. Las alteraciones más frecuentes son ventriculomegalia, calcificaciones intracraneales, trastornos de migración neuronal e intensidad anormal o lesiones quísticas de la sustancia blanca⁵. Las malformaciones cerebrales son más graves si la infección ocurre al principio del embarazo⁴⁸. En infecciones en las primeras 23 semanas es frecuente encontrar displasias corticales, como lisencefalia y polimicrogiria. A partir de esa fecha, lo habitual es que se produzcan lesiones en la sustancia blanca sin malformaciones corticales evidentes^{48,49}.

Uno de los aspectos más importantes es predecir qué niños van a tener más posibilidad de secuelas a largo plazo. Las secuelas son mucho más frecuentes en los niños que presentan síntomas al nacimiento (40-58%) que en los niños asintomáticos (13%)¹. La principal secuela es la sordera neurosensorial, que es bilateral en dos tercios de los niños y puede ser progresiva en un 30-80%⁵⁰⁻⁵². Aparece hipoacusia en un 30-50% de los niños sintomáticos (frente a un 7% de los asintomáticos) y suele ser más precoz y más grave¹⁹.

Otras secuelas de la infección son retraso psicomotor, parálisis cerebral, hipotonía, paresia, epilepsia, problemas visuales, alteraciones dentarias y retraso en el lenguaje y en el aprendizaje^{7,5}. La coriorretinitis está presente al nacimiento en un 10-15% de los niños y es indistinguible de la producida por *Toxoplasma*, aunque es más rara la progresión posnatal³⁷.

El riesgo de retraso psicomotor es más elevado en los niños con afectación del SNC, especialmente en aquéllos con coriorretinitis, microcefalia, clínica neurológica en el período neonatal y alteraciones en la neuroimagen⁵³⁻⁵⁵. La mejor herramienta predictiva de una evolución neurológica adversa es la presencia de alteraciones en la neuroimagen detectadas en el primer mes de vida^{53,54}. Sin embargo, el desarrollo de hipoacusia neurosensorial ocurre prácticamente con la misma frecuencia en los niños sintomáticos con o sin afectación del SNC, y está especialmente ligado a la presencia de petequias, hepatitis y retraso del crecimiento intrauterino al nacimiento⁵⁶. La hipoacusia progresiva se ha relacionado con una replicación viral activa en el oído interno. De hecho, la presencia de antigenemia y viremia al nacimiento es más frecuente en niños sintomáticos^{39,40,57}, y la viremia se ha relacionado con el desarrollo de sordera a los 6 meses de vida en niños sintomáticos con afectación del SNC⁵⁸. Los pacientes con cargas virales más altas en sangre y orina tienen mayor riesgo de desarrollar hipoacusia neurosensorial, independientemente de si son sintomáticos o no^{39,57}. Sin embargo, la replicación viral no debe ser el único factor implicado en el desarrollo de sordera. En un estudio⁵⁹, los niños con excreción viral en orina superior a 4 años desarrollaron sordera neurosensorial con menos frecuencia que los que eliminaron el virus durante menos tiempo, lo que indica que el sistema inmunitario, que tiene un papel fundamental en el control de la infección, también está implicado en el desarrollo de hipoacusia.

El análisis del LCR también puede ayudar a establecer un pronóstico en el recién nacido. La detección del virus mediante PCR se ha relacionado con un pobre desarrollo psicomotor a largo plazo⁶⁰. Asimismo, la elevación de mediadores inflamatorios, como la beta-2-microglobulina, es más marcada en niños con infección congénita y afectación grave del SNC⁶¹.

Diagnóstico fuera del período neonatal

Ante la falta de un cribado habitual de la infección en la embarazada y en el recién nacido, algunas infecciones poco sintomáticas y la inmensa mayoría de las infecciones asintomáticas pasan desapercibidas al nacimiento. El porcentaje de secuelas en los niños con infección asintomática es bajo, de alrededor del 13%¹. Sin embargo, debido a que la infección congénita en el niño es mayoritariamente asintomática, dos terceras partes del total de las secuelas se producen en niños sin síntomas al nacimiento¹. La principal secuela es la sordera neurosensorial, que puede no detectarse en el cribado auditivo en el recién nacido, al ser fluctuante y progresiva⁵⁰⁻⁵². También puede aparecer retraso mental, alteraciones visuales, trastornos del aprendizaje o alteraciones motoras^{5,37}. En los niños con infección sintomática no diagnosticada, las secuelas de la infección son mucho más evidentes y pueden presentar hallazgos indicativos en la resonancia magnética cerebral, como ventriculomegalia, calcificaciones periventriculares y lesiones multifocales de la sustancia blanca, especialmente en región temporal anterior y parietal profunda⁴⁸. Estos niños habitualmente se diagnostican de enfermedades neurodegenerativas de peor pronóstico, como leucodistrofias o leucoencefalopatías⁴⁷⁻⁴⁹. Por tanto, todos los niños con hipoacusia neurosensorial o coriorretinitis de etiología no filiada y aquéllos con retraso psicomotor y alteraciones indicativas en las pruebas de imagen deben evaluarse para descartar una infección congénita por CMV.

El diagnóstico en estos casos es complejo. A partir de las 2 primeras semanas de vida, la detección del CMV mediante cultivo o PCR puede deberse a una infección congénita o a una infección adquirida. El único método que permite distinguir ambas infecciones es la realización de una PCR para CMV en la sangre seca de papel de filtro (*Guthrie card*)^{41,62}, que se utiliza para la prueba del talón en el recién nacido. Esta muestra se extrae en la primera semana de vida para el cribado neonatal de metabolopatías y se almacena posteriormente en cada comunidad autónoma durante períodos prolongados de tiempo, habitualmente entre uno y 5 años. Esta técnica ha mostrado una sensibilidad del 71–100% y una especificidad del 99–100% comparada con el cultivo de orina⁶². Además, puede tener un valor pronóstico, ya que los niños con hipoacusia presentan cargas virales más altas en sangre seca⁶³. El único problema es que la prueba pierde sensibilidad en niños con cargas virales bajas al nacimiento ($<10^4$ copias/ml)^{42,64}. Por tanto, la determinación de la PCR para CMV en sangre seca debe reservarse para estudios epidemiológicos y para el diagnóstico retrospectivo de la infección, pero no debe sustituir al cultivo o a la PCR en orina como pruebas de elección en el diagnóstico del recién nacido.

Tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus

Tratamiento antiviral durante el embarazo

El tratamiento antiviral no se recomienda para prevenir la infección fetal durante el embarazo, ya que los antivirales con actividad frente al CMV tienen efectos teratógenos en animales⁶⁵. Sin embargo, en los casos en los que se ha administrado ganciclovir a mujeres gestantes se han alcanzado concentraciones adecuadas en líquido amniótico y sangre fetal^{66,67} y no se han observado efectos teratógenos en el feto^{68,69}. Recientemente se ha evaluado la eficacia profiláctica de la gammaglobulina humana anti-CMV (IG-CMV) en mujeres con primoinfección demostrada durante el embarazo⁷⁰. En ese estudio, se documentó infección congénita por CMV en el 16% de las mujeres que recibieron gammaglobulina mensual (100 U/kg) hasta el momento del parto, comparado con un 56% de las que no la recibieron ($p < 0,001$).

Los estudios más importantes se han centrado en la prevención de la aparición de síntomas en niños con infección fetal demostrada. Un estudio reciente ha evaluado el tratamiento con valaciclovir en 20 gestantes con PCR positiva para CMV en líquido amniótico⁷¹. El valaciclovir consiguió disminuir la carga viral fetal y 10 de los 13 recién nacidos no presentaron secuelas de la infección tras uno a 5 años de seguimiento. Sin embargo, los resultados son poco significativos debido a que 7 gestantes optaron finalmente por interrumpir voluntariamente su embarazo por progresión de las alteraciones ecográficas fetales. Más prometedor es el uso de IG-CMV en embarazadas con infección fetal demostrada. En un estudio prospectivo multicéntrico, 31 gestantes con PCR positiva en líquido amniótico aceptaron tratarse con una dosis de IG-CMV (200 U/kg) y 14 gestantes rechazaron el tratamiento⁷⁰. Se evidenció infección fetal sintomática en una de las 31 mujeres tratadas frente a 7 de las 14 mujeres tratadas en el grupo control ($p < 0,001$). El tratamiento con IG-CMV consiguió revertir alteraciones ecográficas fetales demostradas durante el embarazo y no causó efectos adversos significativos. Se ha postulado que la IG-CMV tendría efectos inmunomoduladores y reduciría la carga viral materna, disminuiría la inflamación placentaria y mejoraría la nutrición y la oxigenación fetal²⁷.

Tratamiento antiviral en el recién nacido (tabla 3)

Ganciclovir. El ganciclovir se ha utilizado en neonatos con infección congénita sintomática por CMV en un intento de disminuir sus secuelas. En un estudio aleatorizado de fase III, se estudió la eficacia de ganciclovir intravenoso (12 mg/kg/día en 2 dosis diarias durante 6 semanas) en la prevención de la sordera neurosensorial en niños con infección congénita sintomática y afectación del SNC⁷². No se observó deterioro auditivo en ningún niño tratado con ganciclovir a los 6 meses de seguimiento, en comparación con el 41% de los controles ($p < 0,01$). No pudo demostrarse efecto beneficioso en el desarrollo psicomotor a medio plazo, aunque un elevado porcentaje de niños no completó el seguimiento. La desaparición del virus en sangre y orina se

Tabla 3 Tratamiento antiviral en la infección congénita por citomegalovirus

Fármaco	Dosis	Indicaciones	Comentarios
Ganciclovir	12 mg/kg/día en 2 dosis i.v. durante 6 semanas	<ul style="list-style-type: none"> Lactante menor de un mes con CMV congénito sintomático con afectación del SNC (microcefalia, alteraciones en la neuroimagen, PCR-CMV positivo en LCR, alteraciones de la citoquímica del LCR, coriorretinitis o sordera neurosensorial) Lactante menor de un mes con enfermedad organoespecífica (neumonitis, trombocitopenia significativa, hepatitis, hepatomegalia, esplenomegalia o colitis), si existe afectación multisistémica o riesgo vital <p>Considerar en:</p> <ul style="list-style-type: none"> Neonatos sin afectación del SNC monosintomáticos o con afectación leve Lactantes entre uno y 6 meses sintomáticos con afectación del SNC diagnosticados retrospectivamente 	Control: hemograma semanal (neutropenia)
Valganciclovir	32 mg/kg/día en 2 dosis por v.o.	<ul style="list-style-type: none"> Mismas indicaciones que ganciclovir <p>Considerar también en:</p> <ul style="list-style-type: none"> Lactantes entre 6 meses y un año sintomáticos diagnosticados retrospectivamente y con hipoacusia progresiva Lactantes menores de un año asintomáticos en los que se detecte hipoacusia en la evolución 	Útil para tratamiento secuencial tras recibir autorización como uso compasivo Posibilidad de tratamientos más largos (hasta 6 meses) Dar justo antes de las comidas. Igual toxicidad que ganciclovir Muy poca experiencia
Foscarnet	Inducción: 180 mg/kg/día en 3 dosis durante 2-3 semanas Mantenimiento: 90-120 mg/kg/día en una dosis i.v.	Considerar en lactantes sintomáticos con afectación del SNC si no pueden emplearse los anteriores, especialmente si presentan coriorretinitis activa	Alta nefrotoxicidad (mantener hidratación adecuada) Infusión i.v. lenta

CMV: citomegalovirus; i.v.: intravenoso; LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; SNC: sistema nervioso central; v.o.: vía oral.

ha relacionado con un mejor pronóstico neurológico⁷³, si bien no existen en este momento datos suficientes que avalen esta hipótesis.

La evolución neurológica de los niños con infección sintomática es variable y poco predecible al nacimiento. Por tanto, nuestra recomendación es que todos los neonatos con infección congénita y afectación del SNC reciban tratamiento con ganciclovir para prevenir el desarrollo de hipoacusia y de alteraciones en el lenguaje y el aprendizaje. Las únicas excepciones serían los niños con sordera bilateral profunda, insuficiencia renal (creatinina plasmática superior a 1,5 mg/dl) o afectación estructural grave en la neuroimagen, especialmente hidranencefalia. El tratamiento también

estaría indicado en neonatos sin afectación del SNC, pero con enfermedad organoespecífica, sobre todo si existe deterioro multisistémico o riesgo vital.

El tratamiento de los niños con infección congénita sin afectación del SNC y monosintomáticos o con sintomatología leve es más controvertido por la falta de ensayos clínicos controlados. Sin embargo, pensamos que estos pacientes también podrían beneficiarse de un tratamiento antiviral, ya que su riesgo de hipoacusia parece similar al de los niños con afectación neurológica⁵⁶. Además, el tratamiento con ganciclovir mejora rápidamente la trombocitopenia y puede ser eficaz en la hepatitis colestásica y en la coriorretinitis por CMV en el recién nacido^{5,44}.

Sólo existe un pequeño estudio retrospectivo que ha evaluado el tratamiento con ganciclovir en la infección asintomática⁷⁴. Ningún niño tratado desarrolló hipoacusia frente a 2 niños no tratados, con un período de seguimiento de entre 4 y 11 años. A pesar de estos resultados, el tratamiento con ganciclovir en los niños con infección asintomática no puede recomendarse en la actualidad, ya que no hay ensayos controlados que demuestren su eficacia, y sólo el 7% de los niños va a desarrollar hipoacusia progresiva. La disponibilidad de valganciclovir oral podría abrir en el futuro una posibilidad de tratamiento antiviral en estos pacientes, especialmente si en el seguimiento aparece algún grado de hipoacusia o incluso en los neonatos asintomáticos con cargas virales muy elevadas. En un estudio reciente, ningún neonato con infección congénita y carga viral en plasma por debajo de 10.000 copias/ml desarrolló sordera neurosensorial, frente a un 40% con cargas virales superiores a 25.000 copias/ml⁵⁷.

El efecto adverso más frecuente de ganciclovir es la neutropenia, que aparece hasta en dos tercios de los niños tratados durante 6 semanas⁷², y que puede requerir la administración de factor estimulante de colonias de granulocitos e incluso la suspensión temporal del tratamiento cuando los recuentos son inferiores a 500 neutrófilos/mm³. Por tanto, se recomienda la realización de hemograma semanal a todos los niños mientras dure el tratamiento. Otros efectos adversos descritos con menor frecuencia son trombocitopenia, anemia, nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, fiebre y erupciones cutáneas. En animales produce infertilidad, inhibición de la espermatogénesis, mutagenicidad y teratogenicidad, por lo que no puede descartarse la aparición de efectos carcinogénicos y alteraciones del aparato reproductor en humanos a largo plazo.

Valganciclovir. El principal inconveniente de ganciclovir intravenoso es que requiere una hospitalización prolongada y el mantenimiento de una vía intravenosa, por lo que hay riesgo de que los niños desarrollen infecciones nosocomiales, especialmente relacionadas con el catéter venoso. El ganciclovir oral podría ser una alternativa^{75,76}, pero tiene la gran desventaja de su pobre biodisponibilidad oral, por lo que se precisan dosis muy elevadas para conseguir niveles aceptables⁷⁶.

El valganciclovir es un profármaco de ganciclovir cuya biodisponibilidad es de aproximadamente el 60% y que puede ser una alternativa en el tratamiento de estos pacientes, facilitando su tratamiento ambulatorio y obviando los problemas derivados de un acceso intravenoso prolongado. Un reciente estudio de farmacocinética en neonatos ha establecido que dosis de 16 mg/kg por vía oral son equivalentes a 6 mg/kg de ganciclovir intravenoso⁷⁷. El fármaco se comercializa en comprimidos (450 mg) y en polvo para suspensión oral (50 mg/ml). Los efectos secundarios son los mismos que tras la administración de ganciclovir, y los más frecuentes son la aparición de neutropenia, anemia y diarrea⁷⁸. Se ha comunicado neutropenia grados 3 y 4 en un 38% de los lactantes tratados, lo que obliga a controles analíticos seriados⁷⁷. Se recomienda hemograma semanal durante el primer mes y hemograma quincenal hasta el final del tratamiento. La administración de valganciclovir en neonatos se ha tolerado bien y ha conseguido inhibir la replicación viral de forma prolongada⁷⁹⁻⁸², incluso en prematuros de muy bajo peso⁸¹. Su principal inconveniente es que no existen estudios comparativos con ganciclovir y que

en la ficha técnica no se recomienda su utilización en pediatría por falta de experiencia. De optarse por su uso, puede iniciarse tratamiento con ganciclovir intravenoso y sustituirse por valganciclovir oral (32 mg/kg/día en 2 dosis) tras obtener la autorización como uso compasivo por la Agencia Española del Medicamento. El objetivo debe ser la supresión de la carga viral plasmática y la negativización del CMV en orina mientras dure su administración. Hay gran variabilidad en la biodisponibilidad del fármaco en niños y no son extrapolables los datos farmacocinéticos de los preparados en solución y en comprimidos⁷⁷, por lo que si la viremia o la viruria persisten positivos tras 3 o 4 semanas de tratamiento, es recomendable la determinación de niveles valle del fármaco, que deben situarse en torno a 1 µg/ml^{80,81}. La duración del tratamiento es controvertida. La duración mínima recomendable es de 6 semanas. Sin embargo, esta pauta podría ser insuficiente en la prevención de la sordera progresiva, ya que un 21% de los niños tratados con ganciclovir intravenoso durante 6 semanas desarrolla hipoacusia al año de seguimiento⁷². Actualmente se está completando la selección de un ensayo clínico multicéntrico controlado y aleatorizado con placebo que compara el tratamiento con valganciclovir oral durante 6 semanas frente a 6 meses en niños sintomáticos con CMV congénito⁸³.

Otros tratamientos. Debido a la potencial toxicidad de ganciclovir y valganciclovir, se han evaluado otros antivirales en el tratamiento de la infección congénita, aunque la experiencia es muy escasa. A pesar de su importante nefrotoxicidad, foscarnet se utilizó durante 4 meses en un lactante con infección sintomática y fibrosis hepática, que presentó un desarrollo psicomotor normal tras 10 años de seguimiento⁸⁴. La IG-CMV se utilizó asociada a ganciclovir en 2 neonatos con infección sintomática y trombocitopenia, con buena tolerancia y normalización precoz de los parámetros analíticos^{85,86}.

La falta de experiencia hace que estos tratamientos no puedan recomendarse en la actualidad y deban reservarse para neonatos con toxicidad grave y repetida por ganciclovir o valganciclovir y siempre como uso compasivo.

Tratamiento antiviral fuera del período neonatal

El tratamiento antiviral de los niños diagnosticados de infección congénita fuera del período neonatal debe ser individualizado, ya que no hay ensayos que lo avalen. Antes de la comercialización de valganciclovir, la mayoría de los niños mayores de 3 meses no recibían tratamiento por la necesidad de hospitalización prolongada y la falta de beneficios demostrados. Con la disponibilidad de valganciclovir oral, se abre una vía de tratamiento en estos pacientes. Los beneficios pueden ser mayores en los lactantes menores de 6 meses sin hipoacusia o con hipoacusias leves o moderadas para intentar preservar su función auditiva. Si se opta por iniciar tratamiento, debe realizarse mediante uso compasivo. La duración del tratamiento tampoco está definida, aunque podría ser recomendable un mínimo de 6 semanas y un máximo de 6 meses.

Medidas de aislamiento y control de la infección

La transmisión nosocomial del virus es poco frecuente, por lo que deben emplearse medidas de aislamiento estándar³⁷. La

transmisión paciente a paciente es posible a través de las manos de familiares o del personal sanitario⁸⁷. El virus se inactiva por el jabón o las soluciones alcohólicas, por lo que una correcta higiene de las manos es una medida eficaz para evitar la transmisión. Estas medidas son especialmente importantes en el contacto con recién nacidos prematuros, que pueden presentar manifestaciones clínicas (en forma de hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, neutropenia o sepsis clínica) en caso de infección adquirida por CMV.

Una vez que se le da el alta, el niño con CMV congénito puede realizar una vida normal y no deben realizarse medidas de aislamiento. Únicamente las mujeres embarazadas o aquellas que estén intentando quedarse embarazadas y estén en contacto con el niño deben extremar las medidas higiénicas, especialmente mediante el frecuente lavado de las manos o el uso de guantes para los cambios de pañal, no compartir objetos de higiene y evitar besar al niño en la mejilla o los labios. Estas medidas no deben aplicarse a las madres de un niño con CMV congénito en los siguientes embarazos. Las madres de niños con CMV congénito no tienen mayor riesgo que otras madres inmunes de transmitir la infección a sus siguientes hijos.

La infección congénita tampoco contraindica la lactancia materna, incluso en lactantes prematuros. La posibilidad de reinfección en estos pacientes es probablemente muy baja, y la gran mayoría de las infecciones adquiridas no suelen tener repercusión clínica. A los grandes beneficios generales de la lactancia materna debe sumarse la presencia de anticuerpos transferidos en ésta, que pueden ayudar al recién nacido a hacer frente a la infección.

Seguimiento del niño con citomegalovirus congénito

El cribado auditivo del recién nacido detecta menos del 50% de las hipoacusias por CMV, ya que la sordera puede aparecer posnatalmente y ser progresiva⁵⁰⁻⁵². La posibilidad de hipoacusia es similar en los niños sintomáticos con y sin afectación del SNC⁵⁶ y puede desarrollarse en los niños con infección asintomática^{50,51}. Por tanto, todos los niños con infección congénita deben controlarse por un especialista en Otorrinolaringología (ORL) durante su infancia. Se realizará control de potenciales auditivos y audiometría conductual a

los 3-6 meses y al año, y después anualmente hasta los 3 años, donde pueden sustituirse por audiometría convencional anual hasta el final de la infancia. Los niños con hipoacusia unilateral o bilateral leve o moderada deben tratarse con audífonos y rehabilitación auditiva. En caso de hipoacusia neurosensorial grave o profunda bilateral o hipoacusia profunda en un oído y moderada o grave en el otro debe valorarse la posibilidad de un implante coclear, excepto en los casos con retraso psicomotor grave. La presencia de alteraciones cerebrales en niños sin retraso o con retraso leve o moderado no debe ser una contraindicación para la realización del implante⁸⁸.

La coriorretinitis también puede aparecer tardíamente, incluso en niños asintomáticos al nacimiento⁴⁴, lo que obliga a la realización de controles oftalmológicos anuales hasta el final de la edad escolar.

También es fundamental un seguimiento neurológico para detectar precozmente alteraciones del desarrollo psicomotor. En los niños con microcefalia, clínica neurológica o alteraciones estructurales cerebrales es fundamental un tratamiento rehabilitador precoz.

Los antivirales inhiben la replicación del CMV, pero no lo eliminan, por lo que el virus vuelve a excretarse nuevamente tras la suspensión del tratamiento. La excreción del virus en orina suele persistir hasta los 4-6 años de vida³⁷.

Recomendaciones del grupo de estudio

Para evaluar la fuerza de la recomendación y la calidad de la evidencia científica del documento de consenso se ha seguido el proceso utilizado en el desarrollo de guías de la IDSA (Infectious Disease Society of America) (tabla 4).

Diagnóstico

El diagnóstico de la infección congénita por CMV debe comenzar en el embarazo. En la actualidad, no se realiza cribado serológico sistemático en la embarazada, aunque es recomendable si la gestante presenta un síndrome mononucleósico o si tiene alto riesgo de infección, especialmente si trabaja o convive habitualmente con niños (BIII). En estos

Tabla 4 Sistema de calificación de la Infectious Disease Society of America y de la US Public Health Service (Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos) para establecer recomendaciones en guías clínicas

Categoría, calificación	Definición
<i>Fuerza de la recomendación</i>	
A	Buena evidencia para sostener una recomendación a favor o en contra del uso
B	Evidencia moderada para sostener una recomendación a favor o en contra del uso
C	Poca evidencia para sostener una recomendación
<i>Calidad de la evidencia</i>	
I	Evidencia de uno o más ensayos controlados debidamente aleatorizados
II	Evidencia de uno o más ensayos clínicos bien diseñados, sin aleatorización, de estudios analíticos con cohorte o controlados por caso (preferentemente de más de un centro), de series múltiples reiteradas o de resultados considerables de experimentos no controlados
III	Evidencia de opiniones de autoridades respetadas basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos

casos, la demostración de seroconversión o la presencia de anticuerpos IgM con anticuerpos IgG de baja avidéz indican una primoinfección reciente y hacen aconsejable la realización de una PCR en líquido amniótico para el diagnóstico fetal (BIII). La amniocentesis también debe realizarse si aparecen alteraciones ecográficas indicativas de infección fetal durante el embarazo, incluso en ausencia de IgM frente al CMV, ya que existe la posibilidad de infecciones sintomáticas en hijos de mujeres inmunes por reactivación o reinfección viral (BIII). La PCR cuantitativa a partir de la semana 21 de gestación es el método de elección, ya que permite el diagnóstico de infección fetal y puede ayudar a determinar el grado de afectación fetal (CII). En mujeres con alto riesgo de infección neonatal sintomática (carga viral en líquido amniótico superior a 10^5 copias/ml) debe valorarse tratamiento con IG-CMV (200 U/kg) para mejorar el pronóstico de la infección en el recién nacido (BII).

El diagnóstico de la infección congénita en el recién nacido debe realizarse mediante el cultivo del virus en *shell vial* o la identificación del genoma viral mediante PCR en una muestra de orina recogida en las 2 primeras semanas de vida (AIII). También es diagnóstica una PCR positiva en sangre, saliva o LCR, la presencia de antigenemia o la positividad de anticuerpos IgM en las 2 primeras semanas de vida, aunque su sensibilidad es inferior a la de la orina (BIII). Se debe realizar estudio de infección congénita por CMV a los hijos de madres con primoinfección demostrada durante el embarazo o con serología sospechosa, a los niños con infección fetal demostrada o alteraciones ecográficas indicativas durante el embarazo y ante la presencia de signos clínicos o radiológicos indicativos de infección al nacimiento (AIII). También es recomendable en los hijos de madre con infección por VIH y en los recién nacidos prematuros o de bajo peso (tabla 1) (BIII). Tras el diagnóstico de la infección congénita se debe realizar un estudio completo al recién nacido, incluyendo hemograma, bioquímica con función hepática y renal, estudio de coagulación, carga viral del CMV en sangre, LCR, fondo de ojo, potenciales evocados auditivos y visuales y pruebas de neuroimagen (tabla 2) (BIII). Los niños con síntomas al nacimiento o con alteración en alguna de las pruebas complementarias tienen un riesgo mucho más alto de secuelas, especialmente sordera neurosensorial y retraso psicomotor (BIII). La hipoacusia neurosensorial aparece con más frecuencia en niños con cargas virales altas al nacimiento ($>10^4$ copias/ml) y puede ser fluctuante y progresiva (BIII). El retraso psicomotor está en relación con la afectación del SNC, especialmente con la presencia de microcefalia, clínica neurológica en el período neonatal y alteraciones en las pruebas de neuroimagen (BII).

Tratamiento

Todos los neonatos con infección sintomática y afectación del SNC deben recibir tratamiento antiviral para prevenir el desarrollo de hipoacusia progresiva (BIII). El tratamiento también debe prescribirse en neonatos sintomáticos sin afectación del SNC con deterioro multisistémico o riesgo vital (CIII) y es recomendable en recién nacidos con formas leves o monosintomáticas, ya que su riesgo de hipoacusia parece similar al de los niños con afectación neurológica (CIII). El único tratamiento que ha demostrado eficacia

preventiva a largo plazo en un ensayo clínico aleatorizado es ganciclovir intravenoso (12 mg/kg/día en 2 dosis diarias durante 6 semanas) (BII). Sin embargo, este fármaco tiene el inconveniente de una hospitalización y un acceso venoso prolongados. El valganciclovir es una buena alternativa, facilita el tratamiento ambulatorio y obvia los problemas derivados del catéter venoso. La recomendación del grupo de estudio es comenzar tratamiento con ganciclovir intravenoso y cambiar a valganciclovir oral una vez que se obtenga el uso compasivo y siempre que el niño tenga una adecuada tolerancia oral (CIII). La duración mínima debe ser de 6 semanas (BIII). Sin embargo, nuestra recomendación es que en pacientes con afectación neurológica o gravemente sintomáticos el tratamiento se prolongue hasta los 6 meses por el riesgo de desarrollo de sordera a largo plazo con tratamientos cortos (CIII). La principal toxicidad del tratamiento es la neutropenia, por lo que deben realizarse hemogramas semanales durante el primer mes y hemogramas quincenales hasta el final del tratamiento (BIII).

La infección congénita también puede diagnosticarse retrospectivamente fuera de las 2 primeras semanas de vida mediante una PCR para CMV en la sangre seca de papel de filtro (*Guthrie card*), que se utiliza para la prueba del talón en el recién nacido (BIII). El tratamiento de los niños con diagnóstico retrospectivo no está establecido ante la falta de ensayos clínicos que lo avalen. El grupo de estudio recomienda tratamiento con valganciclovir oral en lactantes menores de 6 meses con infección congénita sintomática diagnosticada retrospectivamente (CIII). La duración mínima del tratamiento debe ser de 6 semanas, aunque en pacientes con afectación neurológica o hipoacusia progresiva demostrada debe prolongarse hasta los 6 meses (CIII). Los niños mayores de 6 meses diagnosticados retrospectivamente no deben recibir tratamiento a no ser que se detecte hipoacusia progresiva antes del año de vida (CIII). En ese caso se recomienda iniciar tratamiento con valganciclovir oral durante un mínimo de 6 semanas y un máximo de 6 meses (CIII). Los niños mayores de un año diagnosticados retrospectivamente no deben recibir tratamiento antiviral (CIII), aunque la pérdida auditiva puede desarrollarse hasta los 6 años de vida, por lo que requieren controles audiológicos seriados (BIII).

El tratamiento antiviral de la infección congénita asintomática no está indicado (CIII). Únicamente puede considerarse tratamiento con valganciclovir en lactantes asintomáticos que desarrollen hipoacusia durante el primer año de vida, aunque no hay datos que avalen su eficacia (CIII).

Seguimiento

Un grupo pediátrico multidisciplinario que incluya facultativos y otros profesionales expertos en enfermedades infecciosas, ORL, Neurología, Oftalmología y rehabilitación pediátrica debe realizar el seguimiento de los niños con infección congénita (All). La lactancia materna no debe contraindicarse (CIII). El niño debe llevar una vida normal, puede acudir a la guardería o al colegio y no deben realizarse medidas de aislamiento (BIII). En los niños con afectación del SNC es fundamental iniciar un tratamiento rehabilitador precoz (BIII). Todos los niños infectados, sintomáticos y asintomáticos, deben realizar controles

neurrológicos, audiológicos y oftalmológicos al menos una vez al año hasta el final de la edad escolar (BIII).

Anexo I

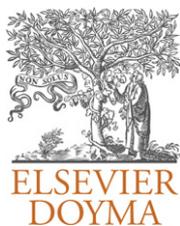
A. *Alarcón Allén*: Servicio de Neonatología, Hospital Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España. F. *Baquero Artigao*: Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Materno-Infantil La Paz, Madrid, España. C. *Figueras Nadal*: Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría, Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, Barcelona, España. D. *Moreno-Pérez*: Unidad de Infectología e Inmunodeficiencias, Servicio de Pediatría, Hospital Materno-Infantil Carlos Haya, Málaga, España. F. *Omeñaca Teres*: Servicio de Neonatología, Hospital Universitario Materno-Infantil La Paz, Madrid, España. J. T. *Ramos Amador*: Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España. P. *Rojo Conejo*: Sección de Lactantes e Inmunodeficiencias, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, España. J. *Saavedra Lozano*: Sección de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Hospital Infantil Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España. P. *Sánchez Pintos*: Unidad de Neonatología, Servicio de Pediatría, Hospital Provincial de Pontevedra, Pontevedra, España.

Bibliografía

- Dollard SC, Grosse SD, Ross DS. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol*. 2007;17:353–63.
- Peckham C, Tookey P, Logan S, Giaquinto C. Screening options for prevention of congenital cytomegalovirus infection. *J Med Screen*. 2001;8:119–24.
- Naessens A, Casteels A, Decatte L, Foulon W. A serologic strategy for detecting neonates at risk for congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr*. 2005;146:194–7.
- Barbi M, Binda S, Caroppo S, Calvario A, Germinario C, Bozzi A, et al. Multicity Italian study of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:156–9.
- Malm G, Engman ML. Congenital cytomegalovirus infections. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007;12:154–9.
- Ahlfors K, Ivarsson SA, Johnsson T, Svanberg L. Primary and secondary maternal cytomegalovirus infections and their relation to congenital infection. Analysis of maternal sera. *Acta Paediatr Scand*. 1982;71:109–13.
- Stagno S, Pass RF, Cloud G, Britt WJ, Henderson RE, Walton PD, et al. Primary cytomegalovirus infection in pregnancy. Incidence, transmission to fetus, and clinical outcome. *JAMA*. 1986;256:1904–8.
- Stagno S, Pass RF, Dworsky ME. Congenital cytomegalovirus infection, the relative importance of primary and recurrent maternal infection. *N Engl J Med*. 1982;306:945–9.
- Protocolos asistenciales de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Obstetricia. Protocolo n.º 5. [Citado 8 May 2009]. Disponible en: URL: www.sego.es.
- De la Torre J, Sanfrutos L, González-González NL. Infecciones de transmisión vertical (II). En: Bajo Arenas JM, Melchor Marcos JC, Mercé LT. *Fundamentos de Obstetricia (SEGO)*. Madrid: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y Laboratorios Meda-Pharma; 2007.
- Fabre E. *Manual de Asistencia al Embarazo Normal*. Sección Española de Medicina Perinatal. A. 2 ed. Zaragoza: INO Reproducciones; 2001.
- García Bermejo I, De Ory Manchón F, Delgado Iribarren A, Fuertes Ortiz de Urbina A, García Bermejo I, Sierra Soler M. Estudios serológicos en la prevención de la infección congénita y perinatal. En: Cercenado E, Cantón R, editores. *Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* 2004; 4a. [Citado 8 May 2009]. Disponible en: URL: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/cap4a.htm>.
- De Ory F, Castañeda R, Ramírez R, Pachón I. Estudio seroepidemiológico frente a citomegalovirus en mujeres en edad fértil de la Comunidad de Madrid. *Med Clin (Barc)*. 1998;111:286–7.
- De Ory F, Ramírez R, García-Comas L, León P, Sagües MJ, Sanz JC. Is there a change in cytomegalovirus seroepidemiology in Spain?. *Eur J Epidemiol*. 2004;19:85–9.
- Sánchez P, Figueras C, Salcedo S. Revisión prospectiva de la infección congénita y perinatal por citomegalovirus en pretérminos. XXI Congreso Nacional de Medicina Perinatal. Granada, 3–6 de Octubre de 2007.
- Marín Gabriel MA, Fernández Ibieta M, González Tomé MI, Saavedra Lozano J, Barajas Sánchez V, Rojo Conejo P, et al. Infección congénita por citomegalovirus en hijos de madres infectadas por el VIH. *An Pediatr (Barc)*. 2005;62:38–42.
- Instituto Nacional de Estadística. *Movimiento natural de la población. Datos provisionales 2007*. [Citado 8 May 2009]. Disponible en: URL: <http://www.ine.es/prensa/np507.pdf>.
- Nigro G, Anceschi MM, Cosmi EV, and Congenital Cytomegalic Disease Collaborating Group. Clinical manifestations and abnormal laboratory findings in pregnant women with primary cytomegalovirus infection. *BJOG*. 2003;110:572–7.
- Pass RF, Fowler KB, Boppana SB, Britt WJ, Stagno S. Congenital cytomegalovirus infection following first trimester maternal infection: Symptoms at birth and outcome. *J Clin Virol*. 2006;35:216–20.
- Bodeus M, Hubinont C, Goubau P. Increased risk of cytomegalovirus transmission in utero during late gestation. *Obstet Gynecol*. 1999;93:658–60.
- Gindes L, Teperberg-Oikawa M, Sherman D, Pardo J, Rahav G. Congenital cytomegalovirus infection following primary maternal infection in the third trimester. *BJOG*. 2008;115:830–5.
- Pérez JL, Gimeno C, Navarro D, De Oña M, Pérez JL. Diagnóstico microbiológico de las infecciones por herpesvirus. En: Cercenado E, Cantón R, editores. *Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 2005. [Citado 8 May 2009]. Disponible en: URL: <http://www.seimc.org/documentos/protocolos/microbiologia/indice8a.htm>.
- Lazzarotto T, Gabrielli L, Lanari M, Guerra B, Bellucci T, Sassi M, et al. Congenital cytomegalovirus infection: Recent advances in the diagnosis of maternal infection. *Hum Immunol*. 2004;65:410–5.
- Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol*. 2008;41:192–7.
- Zalel Y, Gilboa Y, Berkenshtat M, Yoeli R, Auslander R, Achiron R, et al. Secondary cytomegalovirus infection can caused severe fetal sequelae despite maternal preconceptional immunity. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;31:417–20.
- Bodeus M, Hubinont C, Bernard P, Bouckaert A, Thomas K, Goubau P. Prenatal diagnosis of human cytomegalovirus by culture and polymerase chain reaction: 98 pregnancies leading to congenital infection. *Prenat Diagn*. 1999;19:314–7.
- Adler SP, Nigro G, Pereira L. Recent advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infections. *Semin Perinatol*. 2007;31:10–8.

28. Guerra B, Simonazzi G, Puccetti C, Lanari M, Farina A, Lazzarotto T, et al. Ultrasound prediction of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:380 e1-7.
29. Grose C, Weiner CP. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: Two decades later. *Am J Obstet Gynecol.* 1990;163:447-50.
30. Lamy ME, Mulongo KN, Gadisseux JF, Lyon G, Gaudy V, VanLierde M. Prenatal diagnosis of fetal cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 1992;166:91-4.
31. Carballo J, González-González NL. Infecciones de transmisión vertical (I). En: Bajo Arenas JM, Melchor Marcos JC, Mercé LT. *Fundamentos de Obstetricia (SEGO)*. Madrid: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y Laboratorios Meda-Pharma; 2007.
32. La Torre R, Nigro G, Mazzocco M, Best AM, Adler SP. Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease. *Clin Infect Dis.* 2006;15:994-1000.
33. Benoist G, Salomon LJ, Mohlo M, Suarez B, Jacquemard F, Ville Y. Cytomegalovirus-related fetal brain lesions: Comparison between targeted ultrasound examination and magnetic resonance imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;32:900-5.
34. Picone O, Simon I, Benachi A, Brunelle F, Sonigo P. Comparison between ultrasound and magnetic resonance imaging in assessment of fetal cytomegalovirus infection. *Prenat Diagn.* 2008;28:753-8.
35. Liesnard C, Donner C, Brancart F, Gosselin F, Delforge ML, Rodesch F. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: Prospective study of 237 pregnancies at risk. *Obstet Gynecol.* 2000;95:881-8.
36. Guerra B, Lazzarotto T, Quarta S, Lanari M, Bovicelli L, Nicolosi A, et al. Prenatal diagnosis of symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183:476-82.
37. Stagno S, Britt B. Cytomegalovirus. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 6 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 740-81.
38. Ross SA, Boppana SB. Congenital cytomegalovirus infection: Outcome and diagnosis. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2005;16:44-9.
39. Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, Papa I, Gabrielli L, Guerra B, et al. Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics.* 2006;117:e76-83.
40. Revello MG, Zavattoni M, Baldanti F, Sarasini A, Paolucci S, Gerna G. Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborns. *J Clin Virol.* 1999;14:57-66.
41. Distéfano AL, González CA, Pardón F, Sarubi MA, Canero Velazco C. Diagnóstico de la infección congénita por citomegalovirus en muestras de sangre seca de recién nacidos en la tarjeta de Guthrie. Una técnica promisoriosa. *Arch Argen Pediatr.* 2008;106:132-7.
42. Inoue N, Koyano S. Evaluation of screening tests for congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:182-4.
43. Cabañas F, Pellicer A, Morales C, García-Alix A, Stiris TA, Quero J. New pattern of hyperechogenicity in thalamus and basal ganglia studied by color Doppler flow imaging. *Pediatr Neurol.* 1994;10:109-16.
44. Coats DK, Demmler GJ, Paysse EA, Du LT, Libby C. Ophthalmologic findings in children with congenital cytomegalovirus infection. *J AAPOS.* 2000;4:110-6.
45. Anderson KS, Amos CS, Boppana S, Pass R. Ocular abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. *J Am Optom Assoc.* 1996;67:273-8.
46. De Vries LS, Gunardi H, Barth PG, Bok LA, Verboon-Macielek MA, Groenendaal F. The spectrum of cranial ultrasound and magnetic resonance imaging abnormalities in congenital cytomegalovirus infection. *Neuropediatrics.* 2004;35:113-9.
47. Martín D, Muñoz N, Fernández-Jaén A, López ML, Jiménez-Ayala MJ, De la Vega F. Infección congénita por citomegalovirus: valor de la resonancia magnética cerebral en el diagnóstico. *Acta Pediatr Esp.* 2007;65:461-4.
48. Haginoya K, Ohura T, Kon K, Yagi T, Sawaishi Y, Ishii KK, et al. Abnormal white matter lesions with sensorineural hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection: Retrospective diagnosis by PCR using Guthrie cards. *Brain Dev.* 2002;24:710-4.
49. Van der Knaap MS, Vermeulen G, Barkhof F, Hart AA, Loeber JG, Weel JF. Pattern of white matter abnormalities at MR imaging: Use of polymerase chain reaction testing of Guthrie cards to link pattern with congenital cytomegalovirus infection. *Radiology.* 2004;230:529-36.
50. Fowler KB, McCollister FP, Dahle AJ, Boppana S, Britt WJ, Pass RF. Progressive and fluctuating sensorineural hearing loss in children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 1997;130:624-30.
51. Williamson WD, Demmler GJ, Percy AK, Catlin FI. Progressive hearing loss in infants with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics.* 1992;90:862-6.
52. Fowler KB, Dahle AJ, Boppana SB, Pass RF. Newborn hearing screening: Will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed?. *J Pediatr.* 1999;135:60-4.
53. Boppana SB, Fowler KB, Vaid Y, Hedlund G, Stagno S, Britt WJ, et al. Neuroradiographic findings in the newborn period and longterm outcome in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics.* 1997;99:409-14.
54. Noyola DE, Demmler G J, Nelson CT, Griesser C, Williamson WD, Atkins JT, et al. Early predictors of neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 2001;138:325-31.
55. Ancora G, Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, Tridapalli E, Sandri F, et al. Cranial ultrasound scanning and prediction of outcome in newborns with congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 2007;150:157-61.
56. Rivera LB, Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ, Stagno S, Pass RF. Predictors of hearing loss in children with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics.* 2002;110:762-7.
57. Boppana SB, Fowler KB, Pass RF, Rivera LB, Bradford RD, Lakeman FD, et al. Congenital cytomegalovirus infection: Association between virus burden in infancy and hearing loss. *J Pediatr.* 2005;146:817-23.
58. Bradford RD, Cloud G, Lakeman AD, Boppana S, Kimberlin DW, Jacobs R, et al. Detection of cytomegalovirus (CMV) DNA by polymerase chain reaction is associated with hearing loss in newborns with symptomatic congenital CMV infection involving the central nervous system. *J Infect Dis.* 2005;191:227-33.
59. Noyola DE, Demmler GJ, Williamson WD, Griesser C, Sellers S, Llorente A, et al. Cytomegalovirus urinary excretion and long term outcome in children with congenital cytomegalovirus infection. Congenital CMV longitudinal study group. *Pediatr Infect Dis J.* 2000;19:505-10.
60. Troendle Atkins J, Demmler GJ, Williamson WD, McDonald JM, Ista AS, Buffone GJ. Polymerase chain reaction to detect cytomegalovirus DNA in the cerebrospinal fluid of neonates with congenital infection. *J Infect Dis.* 1994;169:1334-7.
61. Alarcon A, García-Alix A, Cabañas F, Hernanz A, Pascual-Salcedo D, Martín-Ancel A. Beta2-microglobulin concentrations in cerebrospinal fluid correlate with neuroimaging findings in newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *Eur J Pediatr.* 2006;165:636-45.
62. Barbi M, Binda S, Caroppo S, Primache V. Neonatal screening for congenital cytomegalovirus infection and hearing loss. *J Clin Virol.* 2006;35:206-9.

63. Walter S, Atkinson C, Sharland M, Rice P, Raglan E, Emery VC, et al. Congenital cytomegalovirus: Association between dried blood spot viral load and hearing loss. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2008;93:F280–5.
64. Barbi M, MacKay WG, Binda S, Van Loon AM. External quality assesment of cytomegalovirus DNA detection on dried blood spots. *BMC Microbiol.* 2008;8:2.
65. Faqi AS, Klug A, Merker HJ, Chahoud I. Ganciclovir induces reproductive hazards in male rats after short term exposure. *Hum Exp Toxic.* 1997;16:505–11.
66. Brandy RC, Schleiss MR, Witte DP, Siddiqi TA, Fame PT. Placental transfer of ganciclovir in a woman with acquired immunodeficiency syndrome and cytomegalovirus disease. *Pediatr Infect Dis J.* 1992;21:796–7.
67. Puliyaanda DP, Silverman NS, Lehman D, Vo A, Bunnapradist S, Radha RK, et al. Successful use of oral ganciclovir for the treatment of intrauterine cytomegalovirus infection in a renal allograft recipient. *Transpl Infect Dis.* 2005;7:71–4.
68. Miller BW, Howard TK, Goss JA, Mostello DJ, Holcomb Jr WL, Brennan DC. Renal transplantation one week after conception. *Transplantation.* 1995;60:1353–4.
69. Pescovitz MD. Absence of teratogenicity of oral ganciclovir used during early pregnancy in a liver transplant recipient. *Transplantation.* 1999;67:758–9.
70. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM, and Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med.* 2005;353:1350–62.
71. Jaquemard F, Yamamoto M, Costa JM, Romand S, Jaqz-Aigrain E, Dejean A, et al. Maternal administration of valaciclovir in symptomatic intrauterine cytomegalovirus infection. *BJOG.* 2007;114:1113–21.
72. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: A randomized, controlled trial. *J Pediatr.* 2003;143:16–25.
73. Whitley RJ, Cloud G, Gruber W, Storch GA, Demmler GJ, Jacobs RF, et al. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: Results of a phase II study. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Collaborative Antiviral Study Group. *J Infect Dis.* 1997;175:1080–6.
74. Lackner A, Acham A, Alborno T, Moser M, Engele H, Raggam RB, et al. Effect on hearing of ganciclovir therapy for asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: Four to 10 year follow up. *J Laryngol Otol.* 2009;123:391–6.
75. Michaels MG, Greenberg DP, Sabo DL, Wald ER. Treatment of children with congenital cytomegalovirus infection with ganciclovir. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22:504–9.
76. Rojo P, Ramos JT. Ganciclovir treatment of children with congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:88–9.
77. Kimberlin DW, Acosta EP, Sánchez PJ, Sood S, Agrawal V, Homans J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assesment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis.* 2008;197:836–45.
78. Valcyte[®]. Ficha técnica o resumen de las características del producto. [Citado 10 May 2009]. Disponible en: URL: http://www.roche-trasplantes.com/web/pdf/fitxa_valcyte08.pdf.
79. Meine Jansen CF, Toet MC, Rademaker CM, Ververs TF, Gerards LJ, Van Loon AM. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with valganciclovir. *J Perinat Med.* 2005;33:364–6.
80. Schulzke S, Bührer C. Valganciclovir for treatment of congenital cytomegalovirus infection. *Eur J Pediatr.* 2006;165:575–6.
81. Müller A, Eis-Hübinger AM, Brandhorst G, Heep A, Bartmann P, Franz AR. Oral valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in an extremely low birth weight infant. *J Perinatol.* 2008;28:74–6.
82. Baquero-Artigao F, Romero MP. Tratamiento prolongado con valganciclovir en un lactante con infección congénita por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc).* 2009;70:578–81.
83. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID). Short-term vs. long-term valganciclovir therapy for symptomatic congenital CMV infections. [Citado 10 May 2009]. Disponible en: URL: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00466817>.
84. Nigro G, Sali E, Anceschi MM, Mazzocco M, Maranghi L, Clerico A, et al. Foscarnet therapy for congenital cytomegalovirus liver fibrosis following prenatal ascites. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004;15:325–9.
85. Aslam M, Anderson JL, Guglietti D, Cardwell D. CMV-induced neonatal thrombocytopenia: A case report and review of the literature. *Am J Perinatol.* 2007;24:429–34.
86. Weng YH, Chu SM, Lien RI, Chou YH, Lin TY. Clinical experience with ganciclovir and anti-cytomegalovirus immunoglobulin treatment for a severe case of congenital cytomegalovirus infection. *Chang Gung Med J.* 2003;26:128–32.
87. Demmler GJ, Yow MD, Spector SA, Reis SG, Brady MT, Anderson DC, et al. Nosocomial cytomegalovirus infections within two hospitals caring for infants and children. *J Infect Dis.* 1987; 156:9–16.
88. Ramírez Inscoe JM, Nikolopoulos TP. Cochlear implantation in children deafened by cytomegalovirus: Speech perception and speech intelligibility outcomes. *Otol Neurool.* 2004;25: 479–482.



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

Recibido el 3 de mayo de 2010; aceptado el 4 de mayo de 2010

Disponibile en Internet el 14 junio 2010

PALABRAS CLAVE

Citomegalovirus;
Guía de práctica clínica;
Lactancia materna;
Leche materna;
Recién nacido;
Recién nacido prematuro;
Transfusión sanguínea

Resumen La infección posnatal por citomegalovirus (CMV) en el recién nacido (RN) puede ocurrir a través del contacto con las secreciones cervicales maternas durante el nacimiento, la ingesta de leche materna, la transfusión de hemoderivados o la transmisión por medio de fluidos biológicos de personas infectadas. La leche materna es la principal fuente de infección, dada la alta proporción de madres CMV-positivas que excretan CMV en la leche. La congelación disminuye el riesgo de transmisión de CMV por medio de la lactancia materna, aunque no lo elimina completamente. La pasteurización previene dicha transmisión, pero puede alterar las propiedades inmunológicas de la leche.

La infección posnatal por CMV habitualmente es asintomática, debido a que suele resultar de una reactivación del virus en la madre y el niño nace con anticuerpos protectores. Sin embargo, el RN prematuro de muy bajo peso tiene una cantidad de anticuerpos transferidos menor y puede presentar una infección sintomática. La infección adquirida sintomática por CMV en el RN típicamente se manifiesta con hepatitis, neutropenia, trombocitopenia o apariencia séptica. La neumonitis y la enteritis son menos frecuentes, pero muy características. El diagnóstico se basa en la detección del virus en orina coincidiendo con el inicio de la sintomatología. La infección adquirida por CMV en el RN suele resolverse espontáneamente sin necesidad de tratamiento antiviral. El tratamiento con ganciclovir debe reservarse para los casos graves. A diferencia de la infección congénita por CMV, la infección adquirida en el RN pretérmino no parece asociarse a sordera ni alteraciones en el neurodesarrollo a largo plazo.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anaalarcon@hsjdbcn.org (A. Alarcón Allen).

[◇] El listado de investigadores participantes del Grupo de estudio de la infección por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) se presenta en el Anexo 1.

KEYWORDS

Cytomegalovirus;
Practice guideline;
Breast feeding;
Breast milk;
Newborn infant;
Premature infant;
Blood transfusion

Review and guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of posnatal cytomegalovirus infection

Abstract Postnatal cytomegalovirus (CMV) infection in the newborn can occur from exposure to maternal cervical secretions during birth, ingestion of breast milk, transfusion of blood products or transmission by body fluids of infected people. Breast milk is the main source of infection, given the high rate of CMV-positive mothers excreting CMV in milk. Freezing reduces the risk of CMV transmission by breastfeeding, although it does not eliminate it completely. Pasteurisation prevents such transmission, but it can alter the immunological properties of breast milk.

Postnatal CMV infection is usually asymptomatic, as it normally results from viral reactivation in the mother, and the neonate is born with protective antibodies. However, in the very low birth weight premature infant the amount of transferred antibodies is smaller and a symptomatic infection can occur. Symptomatic posnatal CMV infection in the newborn typically causes hepatitis, neutropenia, thrombocytopenia or sepsis-like syndrome. Pneumonitis and enteritis are less common, but very characteristic. Diagnosis is based on urine virus detection at the time of onset of symptoms. Postnatal CMV infection in the newborn generally resolves spontaneously without antiviral treatment. Ganciclovir should be reserved for severe cases. Unlike congenital CMV disease, posnatal CMV infection in the preterm infant does not seem to be associated with hearing loss or abnormal neuro-development in long term follow-up.

© 2010 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La infección congénita por citomegalovirus (CMV) es una causa conocida de morbilidad y mortalidad perinatal. El CMV también puede ser transmitido al recién nacido (RN) al pasar por el canal del parto, o a través de la leche materna, las transfusiones sanguíneas u otras fuentes. La infección adquirida casi nunca se asocia a enfermedad significativa en el RN a término, porque suele resultar de una reactivación materna, y el niño nace con anticuerpos protectores adquiridos pasivamente. En cambio, los RN prematuros de muy bajo peso tienen un sistema inmunitario inmaduro y nacen antes de la transferencia de las inmunoglobulinas maternas, la cual ocurre principalmente después de las 28 semanas de gestación. Estos niños son susceptibles a la infección posnatal por CMV, que puede tener un curso sintomático, en ocasiones grave¹⁻²¹. El presente documento se centra en la infección adquirida por CMV en el RN, desde el momento del parto (por contacto con las secreciones cervicales maternas infectadas) hasta los primeros meses de vida (a través de la leche materna, transfusiones de hemoderivados o por transmisión nosocomial). Las infecciones por CMV adquiridas en la comunidad por lactantes y niños, así como las que ocurren en pacientes inmunodeprimidos no son tratadas en este artículo. La infección congénita por CMV es materia de otro documento de consenso elaborado por nuestro grupo²².

La prevalencia de infección adquirida por CMV en RN prematuros en estudios prospectivos oscila entre el 12-22%, dependiendo de la edad gestacional, el número de transfusiones que reciban, la proporción de niños alimentados con leche materna y el porcentaje de madres seropositivas en la población^{12,23}. En un estudio retrospectivo publicado en nuestro país, la infección adquirida se constató en un 6% de los prematuros menores de 1.500g durante un periodo de 3 años, y el 14% (3 de 21) tuvieron un cuadro infeccioso grave²⁴.

Fuentes de transmisión y prevención

La infección posnatal por CMV puede producirse por contacto con el tracto genital materno durante el parto, la leche materna, transfusiones sanguíneas o a través de fluidos biológicos de pacientes infectados que excretan el virus, especialmente orina y saliva.

Transfusiones. La infección por CMV adquirida por la transfusión de sangre infectada puede producir importantes complicaciones en prematuros^{1,7,8}. El riesgo de infección es más elevado cuanto mayores son el número de unidades de sangre transfundidas⁷ y el número de donantes⁸. Las unidades neonatales y los bancos de sangre utilizan diferentes estrategias preventivas, como los filtros de leucocitos, los hemoderivados de donante CMV-negativo y las políticas de reducción del número de transfusiones y donantes²⁵. El uso de sangre leucodeplecionada (<10⁶ leucocitos/bolsa) es una medida efectiva en la prevención de la infección por CMV en RN de muy bajo peso²⁶⁻²⁸. La leucodepleción universal de los componentes sanguíneos está recomendada por el Comité Científico para la Seguridad Transfusional y es una práctica habitual en nuestro medio, por lo que el riesgo de infección adquirida por hemoderivados es en la actualidad muy bajo²⁹. No obstante, aunque no hay estudios en RN que comparen la transfusión de sangre CMV-negativa frente a leucoreducida, en adultos sometidos a trasplante de médula ósea la sangre seronegativa se ha mostrado algo superior a la leucodeplecionada en la prevención de la infección por CMV²⁸. Por ello algunos expertos recomiendan la transfusión de hemoderivados CMV-negativos en los RN más pequeños y vulnerables (<1.000g)²⁵.

Fuente materna. El RN puede infectarse por exposición al CMV presente en el tracto genital o la leche de la madre^{9,10}. Un 5-10% de las embarazadas seropositivas excretan CMV en el tracto genital al nacimiento, y entre un 25-55% de los neonatos expuestos se infectan⁹. Sin

embargo, esta no es la principal vía de infección adquirida en el RN. Estudios sobre CMV adquirido en prematuros en los que se analizaron muestras vaginales^{19,30} o muestras de superficie de los niños al nacimiento^{3,4,17} con el objetivo de descartar infección adquirida durante el parto señalan a la leche como principal fuente de CMV frente a las secreciones cervicales.

La transmisión posnatal de CMV por medio de la leche materna varía en distintas poblaciones según la seroprevalencia entre las mujeres en edad fértil y los patrones de lactancia⁹ (tabla 1). La tasa de virolactia (aislamiento en la leche del virus por cultivo en fibroblastos) en mujeres CMV-seropositivas oscila entre el 13–85%^{3–5,11,17,19,30,33–38}, y la proporción es aún mayor (20–97%) cuando se emplea la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para la detección del ADN de CMV (DNA-lactia)^{3–5,11,17,20,30,32,38,39} (tabla 1). En el amplio estudio realizado en Alemania por Hamprecht et al, la tasa de virolactia en madres seropositivas fue del 76%, mientras que se observó DNA-lactia en el 96%⁴. El mecanismo de excreción de CMV en la leche es desconocido, y en las madres excretoras, el virus habitualmente se detecta solo en la leche y no en orina ni en saliva; los estudios serológicos muestran anticuerpos IgG y ausencia de anticuerpos IgM^{3,11,14,15,18–20}. Así, la reactivación parece tener lugar en la propia glándula mamaria^{3,6,10,40}. El ADN del virus puede ser detectable en el calostro en muy pequeñas cantidades, aunque en la mayor parte de casos se positiviza hacia las 2 semanas posparto. El número de copias aumenta y alcanza el pico entre las 4–8 semanas. Posteriormente, la carga viral se reduce, hasta desaparecer entre las 9–12 semanas posparto^{20,32,41}.

En los estudios más recientes, la tasa de transmisión en RN prematuros expuestos a leche materna CMV-positiva oscila entre el 5–50%^{4–6,11–20,30–33} (tabla 1). En el mencionado estudio alemán, la transmisión de CMV ocurrió en el 38% de los RN de madres con DNA-lactia, de los cuales el 48% presentaron infecciones sintomáticas⁴. No todos los estudios han mostrado tasas tan elevadas de transmisión. Por ejemplo, en un estudio realizado en Japón, la transmisión sucedió en el 10% de los niños expuestos, y ninguno fue sintomático³². Las diferentes tasas de transmisión parecen deberse en parte a variaciones en las prácticas de alimentación, como el tratamiento de la leche materna¹⁰. No está claro por qué solo algunos de los RN expuestos a leche CMV-positiva se infectan. Entre los factores de riesgo para la transmisión parecen encontrarse la aparición precoz del virus en la leche⁴, la presencia de una DNA-lactia elevada y la excreción viral prolongada en la leche materna²⁰. Hamprecht y colaboradores observaron una edad media de positividad del CMV en la orina de los RN prematuros infectados posnatalmente de 47 días⁴. Otros autores han encontrado periodos similares^{12–14,16–20,31–33} (tabla 1). Las infecciones tempranas (anteriores al mes de edad) parecen ocurrir en RN más inmaduros y asociarse a un curso más grave³.

La congelación de la leche humana reduce los títulos de CMV y la infectividad en un 90–100%, dependiendo de la duración^{42,43}. La pasteurización Holder (a 62,5 °C durante 30 min) elimina el CMV, con el inconveniente de que altera las propiedades inmunológicas de la leche materna^{44–46}. Métodos de pasteurización rápida recientemente descritos parecen ser efectivos en eliminar el CMV, perturbando en

menor grado las propiedades bioquímicas de la leche^{47,48}. Los estudios clínicos sobre transmisión de CMV a través de la leche materna a RN pretérmino han evidenciado que la congelación de la leche para inactivar el CMV reduce la tasa de transmisión, pero no elimina completamente este riesgo^{11,13,16–18,20,31,32} (tabla 1). Además, la administración de leche congelada no parece prevenir los casos sintomáticos y graves^{13,16–18,20}. En 2 trabajos en los que se administró exclusivamente leche previamente congelada a –20 °C durante más de 24 h¹⁶ y a –18 °C durante más de 72 h²⁰, la tasa de transmisión en pacientes expuestos a CMV fue de 9% y 47%, respectivamente, con un 50% y 37% de infecciones sintomáticas en cada uno de los estudios. En otro trabajo en el que todos los pacientes recibieron leche de banco pasteurizada o leche materna congelada a –20 °C durante 72 h, 1 de los 18 pacientes presentó infección por CMV, la cual fue asintomática³¹. Así, según concluyen 2 revisiones recientes, existe controversia en cuanto a la indicación del tratamiento de la leche materna para inactivar el CMV, así como el método y el periodo de aplicación durante el tiempo de lactancia^{6,10}. Actualmente existen unidades neonatales en las que no se trata la leche materna CMV-positiva, otras en las que se congela y otras en las que se pasteuriza previamente a su administración a los RN pretérmino. En los bancos de leche humana la leche de donante es congelada, después pasteurizada mediante el método Holder y posteriormente congelada de nuevo⁴⁹. Dicho método elimina el CMV de la leche y evita de manera segura su transmisión.

Transmisión nosocomial. Alrededor del 1% de los RN y entre el 5–10% de los lactantes eliminan CMV en orina, mientras que esto ocurre en más del 10% de los RN prematuros hospitalizados durante más de un mes⁵⁰. La transmisión del CMV paciente a paciente es posible a través de las manos del personal sanitario o de fómites^{51,52}. No obstante, el CMV es eliminado por el jabón y las soluciones alcohólicas, de modo que una correcta higiene de manos hace que la transmisión sea muy poco frecuente^{9,53}. De hecho, la infección posnatal por CMV en RN prematuros hijos de madres seronegativas y sin riesgo de transmisión por productos sanguíneos es muy rara. Por otro lado, las tasas de seropositividad a CMV en trabajadoras en salud pediátrica no parecen ser más elevadas que las del resto de la población^{50,54}. Así, no es necesario aislar a los pacientes con infección por CMV, siempre y cuando se cumplan las medidas adecuadas de higiene de manos. Las trabajadoras sanitarias embarazadas deben extremar dichas medidas, haciéndolas extensivas al contacto con cualquier RN de la unidad, ya que puede haber casos no identificados de infección excretoras de CMV^{10,50}.

Manifestaciones clínicas

En la mayoría de RN, la infección adquirida por CMV tiene un curso asintomático. Esto se debe a que la mayor parte de estas infecciones resultan de una reactivación del virus en la madre, de modo que el niño nace con anticuerpos protectores. El RN prematuro tiene una menor cantidad de anticuerpos transferidos, y por tanto, un mayor riesgo de infección sintomática. Los principales factores de riesgo son el menor peso al nacimiento y la transmisión posnatal temprana del virus⁵. La infección sintomática puede

Tabla 1 Resumen de los estudios prospectivos publicados en la última década sobre transmisión posnatal de CMV a través de la leche materna en RN prematuros

Estudio	Límites PN/EG (media)	Seroprevalencia materna	Virolactia en sero+	DNA-lactia En sero+	Tratamiento leche materna	Infectados/ expuestos	Edad media detección CMV en los RN (rango)	Sintomáticos/ infectados	Graves/ infectados
Hamprecht et al, 2001 ⁴	<1.500 g/ <32 s (1.100 g/29 s)	76/151 (50%)	58/76 (76%)	73/76 (96%)	No	33/87 (38%) ^a	47 d (27–120 d)	16/33 (48%)	4/33 (12%)
Maschmann et al, 2001 ⁵									
Mosca et al, 2001 ³⁰	<34 s (1.380 g/30,4 s)	24/29 (83%)	15/24 (63%)	16/24 (67%)	¿? IGIV	5/20 (25%) ^a		0	0
Sharland et al, 2002 ³¹	<32 s (28 s)	28/38 (74%)			Pasteurizada o congelada a –20 °C	1/18 (5%) ^a	62 d	0	0
Yasuda et al, 2003 ³²	<2.000 g/ <34 s (1.360 g/31,1 s)	24/30 (80%)		21/24 (87%)	Mayoría congelada a –20 °C	3/30 (10%) ^a	61 d (42–84 d)	0	0
Jim et al, 2004 ¹¹	<1.500 g/ <35 s (1.200 g/30 s)	36/37 (97%)	6/36 (17%)	35/36 (97%)	Congelada a –18 °C	6/40 (15%) ^a			
Mussi-Pinhata et al, 2004 ¹²	<1.500 g/ <34 s (1.170 g/31 s)	121/123 (98%)			Parte fresca (52% de los pacientes), parte pasteurizada	21/95 (22%) ^b	75 d (32–140 d)	1/21 (5%)	0
Doctor et al, 2005 ¹³	<1.001 g (771 g/26 s)	56/80 (70%)			Parte fresca, parte congelada a –20 °C	4/65 (6%) ^b	(48–72 d)	1/4 (25%)	1/4 (25%)
Miron et al, 2005 ¹⁴	<1.500 g/ <32 s (1.242 g/29,2 s)	72/77 (93%)			No	4/70 (6%) ^b	35 d (21–49 d)	3/4 (75%)	1/4 (25%)
Meier et al, 2005 ¹⁵	<34 s (1.119 g/28 s)			48/73 (66% del total de madres, no serología)	No	21/55 (38%) ^a		2/22 (9%)	1/22 (4%)
Crloy-Labourdet et al, 2006 ³³	<33 s (1.475 g/29,6 s)	10/28 (35%)	8/10 (80%)		Parte fresca, parte pasteurizada	1/8 (12%) ^a	53 d	0	0

Lee et al, 2007 ¹⁶	<1.500 g/ <32 s	5/6 (83%)	2/5 (40%)	4/5 (80%)	Congelada a -20 °C	2/23 (9%) ^b	39 d (37–41 d)	1/2 (50%)	1/2 (50%)
Omarsdottir et al, 2007 ¹⁷	<28 s (892 g/27 s)				Parte fresca, parte congelada	2/4 (50%) ^a	40 d (34–46 d)	1/2 (50%)	1/2 (50%)
Buxmann et al, 2009 ¹⁸	<32 s (1.038 g/28,6 s)	29/48 (60%)			Congelada a -18 °C	5/35 (14%) ^b	69 d (42–89 d)	2/5 (40%)	1/5 (20%)
Capretti et al, 2009 ¹⁹	<1.500 g/ <33 s (1.125 g/29 s)	53/68 (78%)	21/53 (40%)		No	9/26 (35%) ^a	51 d	8/9 (89%)	1/9 (11%)
Jim et al, 2009 ²⁰	<1.500 g/ <35 s	19/23 (83%)		17/19 (89%)	Congelada a -18 °C	8/17 (47%) ^a	63 d	3/8 (37%)	2/8 (25%)

CMV: citomegalovirus; EG: edad gestacional; IGIV: Ig intravenosa; PN: peso al nacimiento.

^a Expresado en proporción de RN expuestos a leche materna CMV-positiva que se infectaron.

^b Expresado en proporción de RN hijos de madres CMV-seropositivas que se infectaron.

manifestarse como neumonitis^{55,56}, hepatitis, enteritis^{16,57,58} y, con menos frecuencia, linfadenopatía⁵⁹ o meningitis aséptica⁶⁰. La neumonitis es indistinguible de otros tipos de neumonía atípica en el neonato, como la producida por *Chlamydia trachomatis* o el virus respiratorio sincitial⁵⁵. Generalmente el curso es afebril, con aumento de secreciones de vías altas, taquipnea, tos (en ocasiones paroxística), incremento progresivo de las necesidades de oxígeno y, en ocasiones, pausas de apnea. La radiografía de tórax suele mostrar atrapamiento aéreo, infiltrados perihiliares y grados variables de atelectasia. El curso clínico a menudo es prolongado, requiriendo ocasionalmente asistencia ventilatoria. Es importante realizar un seguimiento a largo plazo de estos pacientes, ya que se ha documentado una alta frecuencia de bronquitis recurrente y alteraciones en las pruebas de función respiratoria⁹. La hepatitis suele ser poco sintomática, manifestándose en la mayoría de los casos por hepatomegalia o hepatoesplenomegalia, ictericia leve y aumento moderado de transaminasas, aunque se han descrito casos graves con afectación multisistémica, hipertensión portal y progresión a cirrosis⁶¹. Las transaminasas suelen alcanzar su valor máximo a las 2–3 semanas de la infección, disminuyendo a valores normales en 5–6 semanas, aunque pueden permanecer elevadas durante meses⁶¹. La enteritis suele manifestarse con distensión y dolor abdominal, vómitos y diarrea acuosa. En ocasiones el cuadro clínico es más grave con aparición de sangrado gastrointestinal, debiendo hacerse el diagnóstico diferencial con la enterocolitis necrotizante⁵⁹. La perforación ileal⁶² y la estenosis colónica^{63,64} son complicaciones raras asociadas a la infección gastrointestinal por CMV en RN prematuros. Por otro lado, la enteritis por CMV excepcionalmente puede progresar a una diarrea grave rebelde⁶⁵. También se ha relacionado la infección adquirida por CMV con la enfermedad de Menetrier, una gastropatía hipertrófica con enteropatía pierde proteínas autolimitada y benigna, aunque esta es excepcional en lactantes prematuros⁶⁶.

En algunos RN prematuros la infección posnatal por CMV se manifiesta con apariencia séptica, apnea y bradicardia, lo que obliga a la realización de cultivos para hacer el diagnóstico diferencial con infección nosocomial bacteriana, fúngica o producida por otros virus. Desde el punto de vista analítico, la infección puede manifestarse con neutropenia, linfocitosis, trombopenia, anemia y colestasis con aumento moderado de transaminasas. Estos hallazgos suelen desaparecer progresivamente en las siguientes semanas, aunque la infección adquirida por CMV es una de las causas más frecuentes de neutropenia prolongada en el lactante⁶⁷, y su persistencia puede predisponer a infecciones oportunistas en los RN prematuros. Recientemente se ha descrito un caso de linfocitosis hemofagocítica secundaria a infección por CMV adquirida a través de la leche materna en un RN de 24 semanas de edad gestacional⁶⁸.

Un estudio retrospectivo caso-control mostró una mayor frecuencia de neutropenia, trombocitopenia y elevación de proteína C reactiva a 10–20 mg/l en prematuros con CMV posnatal con respecto a sus controles⁶⁹. En cambio, la infección por CMV no se asoció con mayor frecuencia a elevaciones de proteína C reactiva >20 mg/l, displasia broncopulmonar, enterocolitis necrotizante o alteración del crecimiento. Tampoco existieron diferencias en el tiempo de

hospitalización. Cabe destacar que de entre todos los casos de infección posnatal por CMV en RN pretérmino descritos en la literatura de la última década, únicamente se han referido 4 muertes directamente relacionadas con esta^{21,58,70}.

Diagnóstico

En la *tabla 2* se resumen las pruebas diagnósticas y los exámenes complementarios a realizar ante la sospecha de infección adquirida por CMV.

Al igual que en la infección congénita, el diagnóstico se basa en el aislamiento del virus o la identificación de su genoma mediante PCR en muestras biológicas. La detección de anticuerpos IgG anti-CMV en los primeros 9–12 meses de edad habitualmente traduce transmisión transplacentaria de anticuerpos maternos. La determinación de anticuerpos IgM puede ser útil, pero su ausencia no descarta infección y su presencia no la confirma con seguridad, pues la técnica puede tener falsos negativos y positivos⁷¹.

Clásicamente el diagnóstico se ha realizado mediante el cultivo de la orina o la saliva para CMV. Con el cultivo en fibroblastos humanos los resultados se demoran alrededor de 2 semanas. Por ello, este ha sido prácticamente sustituido por la técnica de «shell vial», un método de aislamiento rápido del virus (24 h) o la PCR, que tiene como ventajas la pequeña cantidad de muestra requerida y el poco tiempo que se necesita para obtener los resultados (24–48 h)⁷². La detección del ADN de CMV mediante amplificación por PCR se ha mostrado sensible para la identificación del CMV en una variedad de muestras biológicas, como orina, saliva, suero, sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR), material de biopsia, heces o lavado broncoalveolar^{73–80}. La PCR cuantitativa puede ser útil para identificar a los pacientes con una carga viral más alta (con mayor riesgo potencial de afectación severa), así como para monitorizar el curso de la infección, tanto espontáneo como en respuesta a tratamiento antiviral²¹.

La detección de CMV en orina en las 2 primeras semanas de vida permite hacer el diagnóstico de infección congénita, ya que este es el tiempo mínimo para que el virus sea detectado tras la transmisión durante el parto a través de las secreciones cervicales maternas infectadas⁹. Como la excreción viral es prolongada, la detección del virus a partir de las 2 semanas puede deberse a una infección congénita o adquirida (aunque es raro demostrar la presencia de CMV en orina antes de la 4.^a semana en las infecciones adquiridas posnatalmente). El diagnóstico diferencial en ocasiones es complicado porque ambas infecciones pueden tener manifestaciones clínicas superponibles. Sin embargo, el diagnóstico correcto es muy importante, ya que la infección adquirida por CMV, a diferencia de la congénita, no parece suponer un riesgo de secuelas a largo plazo (ver más adelante). Para hacer un diagnóstico de seguridad de infección adquirida debemos tener un cultivo o una PCR negativos en orina en las 2 primeras semanas de vida y una determinación positiva posterior. Esto hace muy recomendable el cribado sistemático de CMV en orina en los primeros días de vida a los RN prematuros menores de 32 semanas o de muy bajo peso²². En caso de no disponer de una determinación de CMV en orina en las 2 primeras semanas de vida, puede realizarse una PCR para CMV en la sangre seca del papel de filtro de la prueba del talón (*Guthrie card*)^{81–83}. Esta prueba se conserva en todas las comunidades autónomas durante periodos variables de tiempo. Un resultado positivo confirmaría una infección congénita (especificidad del 99–100%), mientras que un resultado negativo apoyaría una infección adquirida (sensibilidad del 28–100%)^{22,84}. Cuando no se pueda realizar la PCR en sangre seca de pruebas metabólicas, también apoyan el diagnóstico de infección posnatal el inicio de la sintomatología pasadas las primeras semanas de vida, la presencia de neumonitis o enteritis (raras en la infección congénita), la detección del virus en lavado broncoalveolar o material de biopsia intestinal en niños con síntomas compatibles y el aumento de la carga viral en sangre u orina o de la antigenemia en 2 muestras sucesivas. Además, la investigación de una fuente de

Tabla 2 Diagnóstico de la infección adquirida por CMV en el RN

1. Estudios a realizar en el RN con sospecha de infección adquirida por CMV

- Exploración física completa
- Analítica: hemograma, proteína C reactiva y bioquímica con función hepática
- Virología:
 - Serología CMV
 - PCR cuantitativa CMV en sangre y orina
 - Antigenemia CMV (si PCR cuantitativa no disponible)
 - Cultivo o PCR CMV en leche materna y secreción vaginal
 - Valorar cultivo o PCR CMV en LCR, heces, lavado broncoalveolar o material de biopsia según clínica
- Radiografía de tórax si deterioro respiratorio
- Radiografía de abdomen si clínica digestiva
- Ecografía de abdomen si hepatoesplenomegalia, hepatitis o colestasis

2. Criterios diagnósticos de infección adquirida por CMV en el RN

Se debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios:

- Seroconversión IgM CMV más un cultivo o PCR positivo en orina a partir de las 2 semanas de vida (para descartar falsos positivos de la IgM)
- Cultivo o PCR CMV negativos en orina o sangre en las 2 primeras semanas de vida y positivos posteriormente
- Cultivo o PCR CMV positivos a partir de las 2 semanas de vida y PCR negativa en sangre seca de pruebas metabólicas

CMV: citomegalovirus; LCR: líquido cefalorraquídeo; PCR: reacción en cadena de la polimerasa.

Tabla 3 Resumen de los estudios que reportan secuelas neurológicas a largo plazo en RN con infección postnatal 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.

infección posnatal, fundamentalmente la leche materna, suele ser positiva. Por el contrario, la afectación cerebral caracterizada por microcefalia y calcificaciones cerebrales o la coriorretinitis son muy sugestivas de infección congénita.

Evolución a largo plazo

Clásicamente se ha dicho que, al contrario que la infección congénita, la infección adquirida por CMV no causa secuelas a largo plazo. Sin embargo, esta aseveración se ha basado en estudios realizados en RN a término^{85,86}. Dado que el RN prematuro es, en cierto modo, comparable al feto en la fase tardía de la gestación, ha existido la preocupación de que los prematuros con infección adquirida por CMV puedan desarrollar secuelas similares a las observadas en la infección congénita. Existen pocos estudios y con reducidos números de pacientes que evalúen la evolución a largo plazo de los RN prematuros con infección adquirida por CMV (tabla 3). Un trabajo realizado por Paryani y colaboradores, apuntó a un posible mayor riesgo de secuelas en RN <2.000 g con excreción temprana del virus⁸⁷. Sin embargo, trabajos más recientes, incluyendo un estudio caso-control prospectivo del mencionado grupo alemán, sugieren que la infección posnatal por CMV no parece tener un efecto negativo en la evolución neurológica y la audición a largo plazo del RN prematuro^{11,14,19,89-91}.

Tratamiento

En el documento de consenso sobre diagnóstico y tratamiento de la infección congénita por CMV previamente publicado por nuestro grupo, se describen los fármacos antivirales disponibles para el tratamiento de la infección por CMV, incluyendo su vía de administración, características farmacocinéticas, dosis recomendadas y efectos adversos²².

La evidencia de la eficacia del tratamiento antiviral en niños con infección por CMV adquirida de forma posnatal es muy escasa y se basa en casos clínicos. El fármaco más utilizado ha sido ganciclovir intravenoso. La dosis recomendada es 12 mg/kg/día en 2 dosis durante al menos 2 semanas. Si se observa mejoría clínica, el tratamiento puede prolongarse 1 o 2 semanas más en caso de que los síntomas y signos no se hayan resuelto⁹². Algunos autores han encontrado mejoría clínica con ganciclovir en la infección adquirida grave, en forma de síndrome séptico o afectación multisistémica^{15,21,91}, y en las infecciones posnatales que cursan con hepatitis y colestasis^{15,61,93-96}, neumonitis^{60,97,91,98}, enteritis^{57,91} y meningitis⁶⁰. En todos los casos ganciclovir acertó el curso natural de la enfermedad. En las neumonitis tratadas se ha descrito una rápida disminución de los infiltrados pulmonares y de las necesidades de oxígeno^{97,98}. En la hepatitis, el tratamiento produce un descenso acusado de la bilirrubina y de las transaminasas⁶¹, aunque se han descrito recaídas y el tratamiento antiviral no parece prevenir la progresión a hepatopatía crónica⁹⁹. En la enterocolitis hemorrágica y en la diarrea grave rebelde del lactante, ganciclovir intravenoso reduce la sintomatología y el tiempo hasta la recuperación^{65,91}, aunque el tratamiento oral podría obtener mejores resultados^{57,100}. En contraposición a estas publicaciones, existen otras en las que estos problemas clínicos se resolvieron espontáneamente sin

tratamiento antiviral^{3-5,12-14,16,18-20,70,90,101}, o en los que este no tuvo un claro efecto beneficioso⁵⁸. El ganciclovir presenta comúnmente efectos adversos, siendo el más frecuente la granulocitopenia¹⁰². En los pacientes tratados, debe realizarse un hemograma de control semanal. El tratamiento se debe contraindicar o suspender en caso de que la cifra de neutrófilos sea inferior a 500/mm³, al menos transitoriamente hasta su recuperación espontánea o mediante tratamiento con factor estimulante de colonias de granulocitos.

Valganciclovir es un profármaco de ganciclovir cuya biodisponibilidad por vía oral es de aproximadamente el 60% y que puede ser una alternativa en el tratamiento de estos pacientes, obviando los problemas derivados de un acceso intravenoso prolongado. Un reciente estudio de farmacocinética en neonatos ha establecido que dosis de 16 mg/kg por vía oral son equivalentes a 6 mg/kg de ganciclovir intravenoso¹⁰³. El fármaco está comercializado en suspensión oral (50 mg/ml) y sus principales efectos secundarios son la aparición de neutropenia, anemia y diarrea. La administración de valganciclovir en neonatos ha sido bien tolerada y ha conseguido inhibir la replicación viral de forma prolongada incluso en RN de muy bajo peso¹⁰⁴. Su principal problema es que no hay estudios de farmacocinética en prematuros y la experiencia en infección posnatal es muy escasa⁵⁷.

La inmunoglobulina intravenosa (IGIV) inespecífica se emplea en algunas unidades para reducir el riesgo de infecciones en RN prematuros o de bajo peso. No existe una buena evidencia para recomendar su utilización en la prevención de la infección posnatal por CMV. En un estudio prospectivo sobre transmisión posnatal de CMV se observó una menor frecuencia de infecciones en pacientes <28 semanas que habían recibido IGIV frente a los que no la habían recibido (1/19 vs. 3/5, p<0,02)¹⁹. Los autores de otro trabajo atribuyeron el bajo porcentaje de casos sintomáticos observados a la administración de IGIV con elevados títulos de anticuerpos anti-CMV³⁰. Sin embargo, un estudio controlado con placebo sobre el uso de IGIV para prevenir la infección por CMV únicamente mostró una menor frecuencia no estadísticamente significativa de síndrome séptico (3,2 vs. 12,5%)¹⁰⁵.

Resumen y recomendaciones del grupo de estudio

Para evaluar la fuerza de la recomendación y la calidad de la evidencia científica del documento de consenso, se ha seguido el proceso utilizado en el desarrollo de guías de la *Infectious Disease Society of America* (IDSA) (tabla 4).

1. Prevención

- Para la prevención de la infección por CMV adquirida por la transfusión de sangre CMV-positiva, las unidades neonatales deben emplear estrategias como el empleo de filtros de leucocitos, la transfusión de hemoderivados de donante CMV-negativo y las políticas de reducción del número de transfusiones y/o donantes, especialmente en RN prematuros de muy bajo peso (<1.500 g) (BI).
- Los RN de muy bajo peso deben recibir sangre leucodeplecionada (<10⁶ leucocitos/bolsa) o CMV-negativa

Tabla 4 Sistema de calificación de la *Infectious Disease Society of America* (IDSA) y de US Public Health Service (Servicio de Salud Pública de los Estados Unidos) para establecer recomendaciones en guías clínicas

Categoría, calificación	Definición
<i>Fuerza de la recomendación</i>	
A	Buena evidencia para sostener una recomendación a favor o en contra del uso
B	Evidencia moderada para sostener una recomendación a favor o en contra del uso
C	Poca evidencia para sostener una recomendación
<i>Calidad de la evidencia</i>	
I	Evidencia de 1 o más ensayos controlados debidamente aleatorizados
II	Evidencia de 1 o más ensayos clínicos bien diseñados, sin aleatorización, de estudios analíticos con cohorte o controlados por caso (preferentemente de más de 1 centro), de series múltiples reiteradas o de resultados dramáticos de experimentos no controlados
III	Evidencia de opiniones de autoridades respetadas, basadas en experiencia clínica, estudios descriptivos o informes de comités de expertos

(BI). La leucodepleción universal es una medida muy extendida en los bancos de sangre de nuestro país.

- La principal fuente de infección adquirida por CMV en el RN es la leche materna, dada la alta tasa de seropositividad en la población y la elevada proporción de madres CMV-positivas que excretan CMV en la leche.
- Los principales factores de riesgo para la transmisión a través de la leche materna son la detección precoz del virus en la leche (primera semana de vida) y la presencia de una DNA-lactia elevada a las 4 semanas posparto. Los RN más inmaduros pueden tener infecciones más tempranas y con un curso más grave.
- La posibilidad de infección posnatal por CMV en los RN prematuros no es una justificación para dejar de recomendar la lactancia materna en estos pacientes, dadas sus ventajas nutricionales e inmunológicas (AIII).
- La congelación de la leche materna reduce el riesgo de transmisión del CMV. Esta práctica no debe realizarse en RN a término porque la posibilidad de infección sintomática es muy baja (AIII). No obstante, puede considerarse en RN prematuros de muy bajo peso (CIII). Si se opta por esta medida, es recomendable retrasarla hasta que la producción de leche esté instaurada, con el fin de no interferir con esta y optimizar el aprovechamiento de la leche humana (CIII). Además, la posibilidad de infección posnatal por la leche es muy baja en la primera semana de lactancia. La congelación de la leche debe ser a -18 o -20°C y prolongarse durante al menos 24 h (BII). En caso de que el centro no pueda poner en marcha esta política o si esta interfiere con la administración de leche materna, el RN continuará alimentándose con leche materna fresca, ya que la leche materna tiene claros beneficios, la congelación no elimina completamente el riesgo de transmisión del CMV, y no parece reducir la proporción de casos sintomáticos o graves (CIII).
- No se recomienda la pasteurización de la leche materna para eliminar el CMV, ya que este tratamiento altera sus propiedades inmunológicas. Por el contrario, la leche de donante sí debe ser pasteurizada y congelada en los bancos de leche humana (BIII).
- En caso de que se diagnostique una infección adquirida sintomática en los primeros meses de vida, debe

investigarse el virus en leche materna como principal fuente de transmisión. Se desconoce el riesgo de empeoramiento clínico de seguir administrando leche materna fresca a estos pacientes. Este es probablemente bajo, y la leche contiene anticuerpos que podrían ayudar al RN a hacer frente a la infección. No obstante, en niños de alto riesgo o con infecciones graves se puede considerar suspender la administración o congelar la leche materna durante la infección, especialmente en ausencia de tratamiento antiviral (CIII).

- Una correcta higiene de manos con jabón o solución alcohólica minimiza el riesgo de transmisión horizontal del CMV. No está indicado el aislamiento de contacto de los RN con infección por CMV. Las trabajadoras sanitarias que estén embarazadas deben cumplir estrictamente con el lavado de manos antes y después del contacto con todo RN de la unidad, ya que puede haber casos no identificados de infección excretores de CMV (BIII).

2. Diagnóstico

- Aunque la infección posnatal por CMV en muchas ocasiones es asintomática, debe sospecharse en el RN prematuro alimentado con leche materna o que haya recibido transfusiones, que pasadas las 3 o 4 semanas de vida muestre un deterioro clínico, especialmente en presencia de neutropenia, plaquetopenia, hepatoesplenomegalia, aumento moderado de la proteína C reactiva, elevación de enzimas hepáticas o colestasis. La infección adquirida por CMV también puede cursar con neumonitis, enteritis o meningitis aséptica. Algunos pacientes tienen apariencia séptica, debiendo realizarse el diagnóstico diferencial con sepsis nosocomial de causa bacteriana, fúngica o causada por otros virus.
- El diagnóstico de infección por CMV debe confirmarse mediante el cultivo del virus o la identificación del genoma viral mediante PCR en una muestra de orina recogida a partir de las 2 semanas de vida. También es diagnóstica una PCR positiva en sangre, saliva o líquido cefalorraquídeo o la positividad de anticuerpos IgM, aunque su sensibilidad es inferior a la de la orina. Para diferenciar entre infección congénita y adquirida debe tenerse en cuenta el momento de la detección

del virus. Si no podemos demostrar una seroconversión IgM, precisamos un cultivo o PCR negativos en las 2 primeras semanas de vida para poder descartar infección congénita. Esto hace muy recomendable el cribado sistemático de CMV en orina en los primeros días de vida a los RN prematuros menores de 32 semanas o de muy bajo peso.

- En caso de no disponerse de tales determinaciones tempranas, puede realizarse detección de ADN de CMV mediante PCR a partir del papel de filtro de las pruebas metabólicas. Si esta es negativa, la infección congénita es menos probable.
- Ante la imposibilidad de realizar un diagnóstico de exclusión de la infección congénita por PCR en sangre seca, la infección adquirida debe considerarse muy probable si los síntomas se inician después un periodo libre de 3 o 4 semanas tras el nacimiento, no hay microcefalia, calcificaciones cerebrales ni coriorretinitis y se identifica una fuente de transmisión posnatal del virus, fundamentalmente leche materna positiva a CMV.

3. Pronóstico

- A pesar de que la infección adquirida por CMV en el RN prematuro puede tener un curso sintomático y en ocasiones grave, su mortalidad es muy baja y no parece asociarse a un mayor riesgo de displasia broncopulmonar o restricción del crecimiento.
- Los estudios más recientes sobre seguimiento, aunque escasos y con números reducidos de pacientes, parecen indicar que la infección posnatal por CMV no tiene un efecto negativo sobre la evolución neurológica ni la audición a largo plazo del RN prematuro. Así, de cara a la información pronóstica para los padres y los programas de seguimiento y estimulación temprana, se deben hacer consideraciones similares a las de otros RN prematuros del mismo peso, edad gestacional e iguales complicaciones neonatales (BIII).

4. Tratamiento

- La infección adquirida por CMV en el RN suele resolverse espontáneamente sin necesidad de tratamiento antiviral en la mayoría de casos. Además, no parece aumentar el riesgo de sordera a largo plazo, cuya prevención es el principal objetivo del tratamiento antiviral en la infección congénita. Por tanto, no está indicado el tratamiento sistemático de la enfermedad adquirida por CMV en el RN (BIII).
- El tratamiento antiviral debe reservarse para los casos más graves de síndrome séptico, así como para los pacientes que presenten neumonitis con necesidad de oxigenoterapia o asistencia ventilatoria, hepatitis colestásica o con aumento moderado (>3 veces los valores normales) o progresivo de transaminasas, enterocolitis hemorrágica, diarrea grave rebelde o meningoencefalitis (CIII). Estos cuadros son mucho más frecuentes en el RN prematuro de bajo peso que en el RN a término.
- Ganciclovir intravenoso (12 mg/kg/d en 2 dosis) es el tratamiento de elección.
- Valganciclovir oral (32 mg/kg/d en 2 dosis) podría ser una alternativa en ciertos casos, aunque no hay estudios de farmacocinética en RN prematuros

y la experiencia en infección posnatal es muy escasa.

- La duración del tratamiento debe ser de 2 semanas, evaluando posteriormente la respuesta clínica. Si se observa mejoría pero persisten los síntomas y signos de enfermedad, el tratamiento puede prolongarse 1 o 2 semanas más (BIII).
- La PCR cuantitativa puede ser útil para monitorizar el curso de la infección en respuesta a tratamiento antiviral (CIII).
- El beneficio del tratamiento antiviral debe individualizarse cuidadosamente, ya que puede presentar efectos adversos graves, principalmente neutropenia (CIII).
- La profilaxis o el tratamiento con IGIV de la infección adquirida por CMV en el RN pretérmino no han mostrado beneficios que justifiquen su uso (CIII).

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo 1.

Ana Alarcón Allen: Servicio de Neonatología, Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona. **Fernando Baquero Artigao:** Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Materno-Infantil La Paz, Madrid. **Concepción Figueras Nadal:** Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría, Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, Barcelona. **Claudia Fortuny Guasch:** Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona. **M. Carmen Medina López:** Servicio de Neonatología y Banco de Leche Humana, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. **David Moreno-Pérez:** Unidad de Infectología e Inmunodeficiencias, Servicio de Pediatría, Hospital Materno-Infantil Carlos Haya, Málaga. Universidad de Málaga. **Félix Omeñaca Teres:** Servicio de Neonatología, Hospital Universitario Materno-Infantil La Paz, Madrid. **José Tomás Ramos Amador:** Unidad de Enfermedades Infecciosas, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario de Getafe, Madrid. **Carlos Rodrigo Gonzalo de Liria:** Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona. **Pablo Rojo Conejo:** Sección de Lactantes e Inmunodeficiencias, Departamento de Pediatría, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. **Jesús Saavedra Lozano:** Sección de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, Hospital Infantil Universitario Gregorio Marañón, Madrid. **Paula Sánchez Pintos:** Servicio de Neonatología, Departamento de Pediatría, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, A Coruña.

Bibliografía

1. Ballard RA, Drew WL, Hufnagle KG, Riedel PA. Acquired cytomegalovirus infection in preterm infants. *Am J Dis Child.* 1979;133:482-5.

2. Yeager AS, Palumbo PE, Malachowski N, Ariagno RL, Stevenson DK. Sequelae of maternally derived cytomegalovirus infections in premature infants. *J Pediatr*. 1983;102:918–22.
3. Vochem M, Hamprecht K, Jahn G, Speer CP. Transmission of cytomegalovirus to preterm infants through breast milk. *Pediatr Infect Dis J*. 1998;17:53–8.
4. Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, Dietz K, Speer CP, Jahn G. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet*. 2001;357:513–8.
5. Maschmann J, Hamprecht K, Dietz K, Jahn G, Speer CP. Cytomegalovirus infection of extremely low-birth weight infants via breast milk. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1998–2003.
6. Hamprecht K, Maschmann J, Jahn G, Poets CF, Goelz R. Cytomegalovirus transmission to preterm infants during lactation. *J Clin Virol*. 2008;41:198–205.
7. Yeager AS, Grumet FC, Hafleigh EB, Arvin AM, Bradley JS, Prober CG. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infections in newborn infants. *J Pediatr*. 1981;98:281–7.
8. Adler SP, Chandrika T, Lawrence L, Baggett J. Cytomegalovirus infections in neonates acquired by blood transfusions. *Pediatr Infect Dis*. 1983;2:114–8.
9. Stagno S, Britt B. Cytomegalovirus. En: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 6.ª ed Philadelphia: Elsevier Saunders; 2006. p. 740–81.
10. Luck S, Sharland M. Postnatal cytomegalovirus: innocent bystander or hidden problem? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2009;94:F58–64.
11. Jim WT, Shu CH, Chiu NC, Kao HA, Hung HY, Chang JH, et al. Transmission of cytomegalovirus from mothers to preterm infants by breast milk. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:848–51.
12. Mussi-Pinhata MM, Yamamoto AY, do Carmo Rego MA, Pinto PC, da Motta MS, Calixto C. Perinatal or early-posnatal cytomegalovirus infection in preterm infants under 34 weeks gestation born to CMV-seropositive mothers within a high-seroprevalence population. *J Pediatr*. 2004;145:685–8.
13. Doctor S, Friedman S, Dunn MS, Asztalos EV, Wylie L, Mazzulli T, et al. Cytomegalovirus transmission to extremely low-birthweight infants through breast milk. *Acta Paediatr*. 2005;94:53–8.
14. Miron D, Brosilow S, Felszer K, Reich D, Halle D, Wachtel D, et al. Incidence and clinical manifestations of breast milk-acquired Cytomegalovirus infection in low birth weight infants. *J Perinatol*. 2005;25:299–303.
15. Meier J, Lienicke U, Tschirch E, Krüger DH, Wauer RR, Prösch S. Human cytomegalovirus reactivation during lactation and mother-to-child transmission in preterm infants. *J Clin Microbiol*. 2005;43:1318–24.
16. Lee HC, Enright A, Benitz WE, Madan A. Postnatal cytomegalovirus infection from frozen breast milk in preterm, low birth weight infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:276.
17. Omarsdottir S, Casper C, Zweyberg Wirgart B, Grillner L, Vanpée M. Transmission of cytomegalovirus to extremely preterm infants through breast milk. *Acta Paediatr*. 2007;96:492–4.
18. Buxmann H, Miljak A, Fischer D, Rabenau HF, Doerr HW, Schloesser RL. Incidence and clinical outcome of cytomegalovirus transmission via breast milk in preterm infants <math>< /math>=31 weeks. *Acta Paediatr*. 2009;98:270–6.
19. Capretti MG, Lanari M, Lazzarotto T, Gabrielli L, Pignatelli S, Corvaglia L, et al. Very low birth weight infants born to cytomegalovirus-seropositive mothers fed with their mother's milk: a prospective study. *J Pediatr*. 2009;154:842–8.
20. Jim WT, Shu CH, Chiu NC, Chang JH, Hung HY, Peng CC, et al. High Cytomegalovirus Load and Prolonged Virus Excretion in Breast Milk Increase Risk for Viral Acquisition by Very Low Birth Weight Infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2009;28:891–4.
21. Hamele M, Flanagan R, Loomis CA, Stevens T, Fairchok MP. Severe morbidity and mortality with breast milk associated cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:84–6.
22. Baquero-Artigao F. Grupo de estudio de la infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2009;71:535–47.
23. De Cates CR, Gray J, Robertson NR, Walker J. Acquisition of cytomegalovirus infection by premature neonates. *J Infect*. 1994;28:25–30.
24. Pérez A, Apolinar E, Acosta B, Ribes C, Díaz C, Muñoz A. Infección perinatal por citomegalovirus en recién nacidos pretérmino. *An Esp Pediatr*. 2002;57:244–8.
25. Alzina V, Bastero P, Gaboli M. Prevención del citomegalovirus en recién nacidos pretérmino. *An Esp Pediatr*. 2002;57:205–8.
26. Gilbert GL, Hayes K, Hudson IL, James J. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infection in infants by blood filtration to remove leucocytes. Neonatal Cytomegalovirus Infection Study Group. *Lancet*. 1989;1:1228–31.
27. Eisenfeld L, Silver H, McLaughlin J, Klevjer-Anderson P, Mayo D, Anderson J, et al. Prevention of transfusion-associated cytomegalovirus infection in neonatal patients by the removal of white cells from blood. *Transfusion*. 1992;32:205–9.
28. Vamvakas EC. Is white blood cell reduction equivalent to antibody screening in preventing transmission of cytomegalovirus by transfusion? A review of the literature and meta-analysis. *Transfus Med Rev*. 2005;19:181–99.
29. Comité científico para la seguridad transfusional. Leucodeplección universal de componentes sanguíneos. [consultado 2/5/2010]. Disponible en: <http://www.msc.es/profesionales/saludPublica/medicinaTransfusional/acuerdos/docs/leucodeplecion.Enero2008.pdf>.
30. Mosca F, Pugni L, Barbi M, Binda S. Transmission of cytomegalovirus. *Lancet*. 2001;357:1800.
31. Sharland M, Khare M, Bedford-Russell A. Prevention of postnatal cytomegalovirus infection in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2002;86:F140.
32. Yasuda A, Kimura H, Hayakawa M, Ohshiro M, Kato Y, Matsuura O, et al. Evaluation of cytomegalovirus infections transmitted via breast milk in preterm infants with a real-time polymerase chain reaction assay. *Pediatrics*. 2003;111:1333–6.
33. Croly-Labourdette S, Vallet S, Gagneur A, Gremmo-Feger G, Legrand-Quillien MC, Ansquer H, et al. Transmission du cytomegalovirus par le lait maternel cru aux enfants prématurés: étude épidémiologique pilote. *Arch Pediatr*. 2006;13:1015–21.
34. Stagno S, Reynolds DW, Pass RF, Alford CA. Breast milk and the risk of cytomegalovirus infection. *N Eng J Med*. 1980;302:1073–6.
35. Dworsky M, Yow M, Stagno S, Pass RF, Alford C. Cytomegalovirus infection of breast milk and transmission in infancy. *Pediatrics*. 1983;72:295–9.
36. Peckham CS, Johnson C, Ades A, Pearl K, Chin KS. Early acquisition of cytomegalovirus infection. *Arch Dis Child*. 1987;62:780–5.
37. Ahlfors k, Ivarsson SA. Cytomegalovirus in breast milk of Swedish milk donors. *Scand J Infect Dis*. 1985;17:11–6.
38. Asanuma H, Numazaki K, Nagata N, Hotsubo T, Horino K, Chiba S. Role of milk whey in the transmission of human cytomegalovirus infection by breast milk. *Microbiol Immunol*. 1996;40:201–4.
39. Hotsubo T, Nagata N, Shimada M, Yoshida K, Fujinaga K, Chiba S. Detection of human cytomegalovirus DNA in breast milk by means of polymerase chain reaction. *Microbiol Immunol*. 1983;38:809–11.
40. Numazaki K, Chiba S, Asanuma H. Transmission of cytomegalovirus. *Lancet*. 2001;357:1799–800.

41. Hamprecht K, Witzel S, Maschmann J, Dietz K, Baumeister A, Mikeler E, et al. Rapid detection and quantification of cell free cytomegalovirus by a high-speed centrifugation-based micro-culture assay: comparison to longitudinally analyzed viral DNA load and pp67 late transcript during lactation. *J Clin Virol.* 2003;28:303–16.
42. Friis H, Andersen HK. Rate of inactivation of cytomegalovirus in raw banked milk during storage at -20°C and pasteurisation. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1982;285:1604–5.
43. Dworsky M, Stagno S, Pass RF, Cassady G, Alford C. Persistence of cytomegalovirus in human milk after storage. *J Pediatr.* 1982;101:440–3.
44. Björkstén B, Burman LG, De Château P, Fredrikzon B, Gothe-fors L, Hernell O. Collecting and banking human milk: to heat or not to heat? *BMJ.* 1981;281:765–9.
45. Liebhaber M, Lewiston NJ, Asquith MT, Olds-Arroyo L, Sunshine P. Alterations of lymphocytes and of antibody content of human milk after processing. *J Pediatr.* 1977;91:897–900.
46. Welsh JK, Arsenakis M, Coelen RJ, May JT. Effect of antiviral lipids, heat, and freezing on the activity of viruses in human milk. *J Infect Dis.* 1979;140:322–8.
47. Hamprecht K, Maschmann J, Müller D, Dietz K, Besenthal I, Goelz R, et al. Cytomegalovirus (CMV) inactivation in breast milk: reassessment of pasteurization and freeze-thawing. *Pediatr Res.* 2004;56:529–35.
48. Goelz R, Hihn E, Hamprecht K, Dietz K, Jahn G, Poets C, et al. Effects of different CMV-heat-inactivation-methods on growth factors in human breast milk. *Pediatr Res.* 2009;65:458–61.
49. Vázquez S, Alonso C, Medina C, Bustos G, Martínez MV, Pallás CR. Puesta en marcha del banco de leche materna donada en una unidad neonatal. *An Pediatr (Barc).* 2009;71:343–8.
50. Dworsky ME, Welch K, Cassady G, Stagno S. Occupational risk for primary cytomegalovirus infection among pediatric health-care workers. *N Engl J Med.* 1983;309:950–3.
51. Hutto C, Little EA, Ricks R, Lee JD, Pass RF. Isolation of cytomegalovirus from toys and hands in a day care center. *J Infect Dis.* 1986;154:527–30.
52. Faix RG. Survival of cytomegalovirus on environmental surfaces. *J Pediatr.* 1985;106:649–52.
53. Adler SP, Baggett J, Wilson M, Lawrence L, McVoy M. Molecular epidemiology of cytomegalovirus in a nursery: lack of evidence for nosocomial transmission. *J Pediatr.* 1986;108:117–23.
54. Ahlfors K, Ivarsson SA, Johnsson T, Renmarker K. Risk of cytomegalovirus infection in nurses and congenital infection in their offspring. *Acta Paediatr Scand.* 1981;70:819–23.
55. Stagno S, Brasfield DM, Brown MB, Cassell GH, Pifer LL, Whitley RJ, et al. Infant pneumonitis associated with cytomegalovirus, Chlamydia, Pneumocystis, and Ureaplasma: a prospective study. *Pediatrics.* 1981;68:322–9.
56. Whitley RJ, Brasfield D, Reynolds DW, Stagno S, Tiller RE, Alford CA. Protracted pneumonitis in young infants associated with perinatally acquired cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 1976;89:16–22.
57. Buonomo PS, Maurizi P, Valentini P, Mastrangelo S, Lazzareschi I, Ridola V, et al. Successful treatment with oral valganciclovir in immunocompetent infant with gastrointestinal manifestations of cytomegalovirus infection. *J Perinatol.* 2006;26:648–9.
58. Cheong JL, Cowan FM, Modi N. Gastrointestinal manifestations of postnatal cytomegalovirus infection in infants admitted to a neonatal intensive care unit over a five year period. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2004;89:F367–9.
59. Kumar ML, Nankervis GA, Cooper AR, Gold E. Postnatally acquired cytomegalovirus infections in infants of CMV-excreting mothers. *J Pediatr.* 1984;104:669–73.
60. Baquero-Artigao F, Méndez A, del Castillo F, Velázquez R. Cerebrospinal fluid beta 2-microglobulin values in perinatally acquired cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:891–2.
61. Ozkan TB, Mistik R, Dikici B, Nazlioglu HO. Antiviral therapy in neonatal cholestatic cytomegalovirus hepatitis. *BMC Gastroenterol.* 2007;7:9.
62. Huang YC, Lin TY, Huang CS, Hseun C. Ileal perforation caused by congenital or perinatal cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 1996;129:931–4.
63. Ekema G, Pedersini P, Milianti S, Ubertazzi M, Minoli D, Manciana A. Colonic stricture mimicking Hirschsprung's disease: a localized cytomegalovirus infection. *J Pediatr Surg.* 2006;41:850–2.
64. Shetty A, Barnes R, Lazda E, Doherty C, Maxwell N. Cytomegalovirus: a cause of colonic stricture in a premature infant. *J Infect.* 2007;54:e37–9.
65. Ramos E, Molina M, Sarria J, Larrauri J, Prieto G. Infección por citomegalovirus como causa de diarrea grave rebelde en un lactante inmunocompetente. *An Pediatr (Barc).* 2009;70:582–5.
66. Konstantinidou AE, Morphopoulos G, Korkolopoulou P, Eftychiadis C, Stamokosta E, Saetta A, et al. Menetrier disease of early infancy: a separate entity? *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39:177–82.
67. Sheen JM, Kuo HC, Yu HR, Huang EY, Wu CC, Yang KD. Prolonged acquired neutropenia in children. *Pediatr Blood Cancer.* 2009;53:1284–8.
68. Knorr B, Kessler U, Pöschl J, Fickenscher H, Linderkamp O. A haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)-like picture following breastmilk transmitted cytomegalovirus infection in a preterm infant. *Scand J Infect Dis.* 2007;39:173–6.
69. Neuberger P, Hamprecht K, Vochem M, Maschmann J, Speer CP, Jahn G, et al. Case-control study of symptoms and neonatal outcome of human milk-transmitted cytomegalovirus infection in premature infants. *J Pediatr.* 2006;148:326–31.
70. Maschmann J, Hamprecht K, Weissbrich B, Dietz K, Jahn G, Speer CP. Freeze-thawing of breast milk does not prevent cytomegalovirus transmission to a preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91:F288–90.
71. Stagno S, Tinker MK, Elrod C, Fuccillo DA, Cloud G, O'Beirne AJ. Immunoglobulin M antibodies detected by enzyme-linked immunosorbent assay and radioimmunoassay in the diagnosis of cytomegalovirus infections in pregnant women and newborn infants. *J Clin Microbiol.* 1985;21:930–5.
72. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15:680–715.
73. Demmler GJ, Buffone GJ, Schimbor CM, May RA. Detection of cytomegalovirus in urine from newborns by using polymerase chain reaction DNA amplification. *J Infect Dis.* 1988;158:1177–84.
74. Warren WP, Balcarek K, Smith R, Pass RF. Comparison of rapid methods of detection of cytomegalovirus in saliva with virus isolation in tissue culture. *J Clin Microbiol.* 1992;30:786–9.
75. Nelson CT, Istas AS, Wilkerson MK, Demmler GJ. PCR detection of cytomegalovirus DNA in serum as a diagnostic test for congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Microbiol.* 1995;33:3317–8.
76. Revello MG, Zavattoni M, Baldanti F, Sarasini A, Paolucci S, Gerna G. Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborns. *J Clin Virol.* 1999;14:57–66.
77. Troendle Atkins J, Demmler GJ, Williamson WD, McDonald JM, Istas AS, Buffone GJ. Polymerase chain reaction to detect cytomegalovirus DNA in the cerebrospinal fluid of neonates with congenital infection. *J Infect Dis.* 1994;169:1334–7.
78. Bachor E, Sudhoff H, Litschel R, Karmody CS. The pathology of the temporal bones of a child with acquired cytomegalovirus infection: studies by light microscopy, immunohistochemistry

- and polymerase-chain reaction. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2000;55:215–24.
79. Bewig B, Haacke TC, Tiroke A, Bastian A, Böttcher H, Hirt SW, et al. Detection of CMV pneumonitis after lung transplantation using PCR of DNA from bronchoalveolar lavage cells. *Respiration.* 2000;67:166–72.
 80. Boom R, Sol C, Weel J, Lettinga K, Gerrits Y, van Breda A, et al. Detection and quantitation of human cytomegalovirus DNA in faeces. *J Virol Methods.* 2000;84:1–14.
 81. Shibata M, Takano H, Hironaka T, Hirai K. Detection of human cytomegalovirus DNA in dried newborn blood filter paper. *J Virol Methods.* 1994;46:279–85.
 82. Johansson PJ, Jonsson M, Ahlfors K, Ivarsson SA, Svanberg L, Guthenberg C. Retrospective diagnostics of congenital cytomegalovirus infection performed by polymerase chain reaction in blood stored on filter paper. *Scand J Infect Dis.* 1997;29:465–8.
 83. Fischler B, Rodensjo P, Nemeth A, Forsgren M, Lewensohn-Fuchs I. Cytomegalovirus DNA detection on Guthrie cards in patients with neonatal cholestasis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1999;80:F130–4.
 84. Boppana SB, Ross SA, Novak Z, Shimamura M, Tolan Jr RW, Palmer AL, et al. Dried blood spot real-time polymerase chain reaction assays to screen newborns for congenital cytomegalovirus infection. *JAMA.* 2010;303:1375–82.
 85. Kumar ML, Nankervis GA, Jacobs IB, Ernhart CB, Glasson CE, McMillan PM, et al. Congenital and posnatally acquired cytomegalovirus infections: long-term follow-up. *J Pediatr.* 1984;104:674–9.
 86. Gentile MA, Boll TJ, Stagno S, Pass RF. Intellectual ability of children after perinatal cytomegalovirus infection. *Dev Med Child Neurol.* 1989;31:782–6.
 87. Paryani SG, Yeager AS, Hosford-Dunn H, Johnson SJ, Malachowski N, Ariagno RL, et al. Sequelae of acquired cytomegalovirus infection in premature and sick term infants. *J Pediatr.* 1985;107:451–6.
 88. Johnson SJ, Hosford-Dunn H, Paryani S, Yeager A, Malachowski N. Prevalence of sensorineural hearing loss in premature and sick term infants with perinatally acquired cytomegalovirus infection. *Ear Hear.* 1986;7:325–7.
 89. Vollmer B, Seibold-Weiger K, Schmitz-Salue C, Hamprecht K, Goelz R, Krageloh-Mann I, et al. Postnatally acquired cytomegalovirus infection via breast milk: effects on hearing and development in preterm infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:322–7.
 90. Takahashi R, Tagawa M, Sanjo M, Chiba H, Ito T, Yamada M, et al. Severe posnatal cytomegalovirus infection in a very premature infant. *Neonatology.* 2007;92:236–9.
 91. Fischer C, Meylan P, Bickle Graz M, Gudinchet F, Vaudaux B, Berger C, et al. Severe Postnatally Acquired Cytomegalovirus Infection Presenting with Colitis, Pneumonitis and Sepsis-Like Syndrome in an Extremely Low Birthweight Infant. *Neonatology.* 2009;97:339–45.
 92. American Academy of Pediatrics. Cytomegalovirus Infection. En: Pickering LK, editor. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 28.^a ed Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009. p. 275–80 [consultado 2/5/2010]. Disponible en: <http://aapredbook.aappublications.org/cgi/content/full/2009/1/3.35>.
 93. Fischler B, Casswall TH, Malmberg P, Nemeth A. Ganciclovir treatment in infants with cytomegalovirus infection and cholestasis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2002;34:154–7.
 94. Nigro G, Krzysztofciak A, Bartmann U, Clerico A, Properzi E, Valia S, et al. Ganciclovir therapy for cytomegalovirus-associated liver disease in immunocompetent or immunocompromised children. *Arch Virol.* 1997;142:573–80.
 95. Radi S, Janvresse C, Lardinois C, Michel C, Brossard V, Marret S. Cytomegalovirus néonatal et allaitement maternel chez le nouveau-né prématuré. Quelles propositions? *Arch Pediatr.* 2007;14:31–5.
 96. Díaz J, del Blanco I, Huidobro B, Suárez J, de Frutos C. Infección precoz posnatal por citomegalovirus en un gran prematuro. *An Pediatr (Barc).* 2006;65:167–8.
 97. Boyce TG, Wright PF. Cytomegalovirus pneumonia in two infants recently adopted from China. *Clin Infect Dis.* 1999;28:1328–30.
 98. Siret D, David V. Traitement d'une pneumopathie à cytomegalovirus par ganciclovir chez un nourrisson immunocompétent. *Arch Pediatr.* 2002;9:499–502.
 99. Vancíková Z, Kucerová T, Pelikán L, Zikmundová L, Priglová M. Perinatal cytomegalovirus hepatitis: to treat or not to treat with ganciclovir. *J Paediatr Child Health.* 2004;40:444–8.
 100. Nigro G, Pietrobattista A, Divito S, Gambarara M. Oral Ganciclovir Therapy for Immunocompetent Infants With Cytomegalovirus-associated Hemorrhagic or Intractable Enterocolitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:111–3.
 101. Kerrey BT, Morrow A, Geraghty S, Huey N, Sapsford A, Schleiss MR. Breast milk as a source for acquisition of cytomegalovirus (HCMV) in a premature infant with sepsis syndrome: detection by real-time PCR. *J Clin Virol.* 2006;35:313–6.
 102. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr.* 2003;143:16–25.
 103. Kimberlin DW, Acosta EP, Sánchez PJ, Sood S, Agrawal V, Homans J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis.* 2008;197:836–45.
 104. Müller A, Eis-Hübinger AM, Brandhorst G, Heep A, Bartmann P, Franz AR. Oral valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in an extremely low birth weight infant. *J Perinatol.* 2008;28:74–6.
 105. Snyderman DR, Werner BG, Meissner HC, Cheeseman SH, Schwab J, Bednarek F, et al. Use of cytomegalovirus immunoglobulin in multiply transfused premature neonates. *Pediatr Infect Dis J.* 1995;14:34–40.