



## **APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA A LA INFECCIÓN POR CMV**

Martín Peinador, Y. Grupo de Patología Infecciosa AEPap. Aproximación diagnóstica a la infección por citomegalovirus. Abril 2022. Disponible <https://aepap.org/grupos/grupo-de-patologia-infecciosa/contenido/documentos-del-gpi>

### **INTRODUCCIÓN**

El citomegalovirus (CMV) es un virus ubicuo que frecuentemente infecta a personas de todas las edades en todo el mundo. Es una infección endémica y que no muestra variación estacional. La seroprevalencia varía ampliamente entre poblaciones y está influenciada por la edad, localización geográfica, ámbito cultural y socioeconómico y por las prácticas de crianza. En los países en vías de desarrollo la mayoría de los niños se infectan en los primeros tres años de vida, mientras que en los países desarrollados la infección ocurre más a lo largo de la infancia y adolescencia con un 60-80% de población infectada a la edad adulta (1).

La mayoría de las infecciones por CMV son asintomáticas o autolimitadas en población sana. Sin embargo en pacientes inmunocomprometidos y la infección congénita suponen una carga de enfermedad importante. En los países desarrollados es la principal causa no genética de sordera neurosensorial en niños y una importante causa de trastornos en el neurodesarrollo (2).

### **EL VIRUS Y VIAS DE TRANSMISIÓN**

El CMV es miembro de la familia Herpesviridae, junto con el virus Epstein-Barr, herpes simplex, varicela-zoster y herpes virus tipo 6, 7 y 8. Todos estos virus comparten propiedades como un genoma de ADN de doble cadena lineal, cápside icosaédrica y envoltura. También comparten características biológicas de latencia y reactivación, que causan infecciones recurrentes en el huésped. Se replica lentamente, tarda 24 horas en producir nuevos virus en la célula infectada y varios días y hasta semanas en producir efecto citopático visible en las líneas celulares en el laboratorio.



No existen distintos serotipos, pero sí se pueden identificar distintas cadenas virales (genotipos) (3).

El CMV puede transmitirse en distintas situaciones: infección intraútero (vía sanguínea, transmisión vertical madre a feto); infección perinatal (contacto con secreciones cervicovaginales de la madre durante el parto); a través de la leche materna; por contacto estrecho (convivientes familiares, en escuelas infantiles), a través de saliva, orina, heces; por vía sexual (secreciones cervicovaginales y semen) y por transfusiones de sangre y trasplante de tejidos u órganos.

La diseminación del virus requiere un contacto muy estrecho o íntimo porque el virus es muy lábil. La transmisión sucede por contacto directo entre personas aunque es posible la transmisión indirecta a través de fómites contaminados. El CMV puede sobrevivir en saliva y en superficies ambientales durante períodos de tiempo variables dependiendo de la superficie: metal y madera durante 1 hora, cristal y plástico 3 horas, y en goma, tejidos y galletas 6 horas. Tras la infección la excreción viral, por saliva y orina, puede ser prolongada incluso varios años.

## EPIDEMIOLOGIA Y CLINICA DE LA INFECCIÓN

El espectro de la enfermedad causada por CMV es diverso y mayoritariamente depende del huésped.

### - **Infección congénita por CMV**

La infección congénita por CMV (cCMV) es la infección congénita más frecuente en el mundo, con una incidencia estimada en países desarrollados de 0,6-0,7%, siendo mayor en países en desarrollo, entre un 1% y un 5% de todos los nacimientos (4,5).

La infección del recién nacido puede ocurrir como resultado de una primoinfección materna durante el embarazo (1-4%) o también puede ocurrir por reactivación de una infección previa latente o por una reinfección (cepa viral distinta) en mujeres



previamente inmunes. La infección primaria por CMV se asocia al mayor riesgo de transmisión intraútero (30-35%), mientras que en la infección no primaria el riesgo de transmisión es significativamente inferior (1-2%). La tasa de transmisión vertical de la infección aumenta con la edad gestacional, mientras que existe mayor riesgo de daño fetal cuando la infección ocurre en etapas tempranas de la gestación. En los casos de primoinfección un 5-15% tendrán síntomas al nacimiento, mientras que en caso de reinfección o reactivación solo el 1-2% de los fetos se infecta y la gran mayoría de éstos están asintomáticos al nacimiento (3,4). Los recién nacidos prematuros son especialmente vulnerables. Así entre 25-35% de los niños con cCMV son menores de 37 semanas de edad gestacional (sEG).

El espectro clínico de la infección congénita por CMV varía ampliamente, desde la completa ausencia de signos de infección (infección asintomática) hasta una infección diseminada potencialmente grave. Al nacimiento un 85-90% de los niños son asintomáticos. La infección sintomática se puede presentar con una constelación de hallazgos clínicos como petequias, ictericia, hepatoesplenomegalia, microcefalia, coriorretinitis, y otros signos neurológicos. Alteraciones analíticas como trombocitopenia, aumento de transaminasas y aumento de bilirrubina directa. Las pruebas de neuroimagen muestran alteraciones en el 70% de los casos de infección congénita sintomática. Hallazgos indicativos de afectación del sistema nervioso central son: calcificaciones intracraneales, ventriculomegalia, leucomalacia periventricular y alteraciones de la migración neuronal.

Se han descrito casos de cCMV aparentemente sanos al nacimiento o con leve microcefalia, y que no se diagnostican, pero que con el crecimiento desarrollan una microcefalia más evidente junto con manifestaciones neurológicas: retraso global del desarrollo, alteraciones del tono muscular y convulsiones. Las pruebas de imagen podrían ayudar en este diagnóstico, pero es necesario un alto índice de sospecha (4).

Cerca del 50% de los niños con infección sintomática y un 10% de los casos asintomáticos desarrollan algún grado de pérdida de audición, haciendo de la infección congénita por CMV la causa no genética más frecuente de sordera neurosensorial. Se estima que casi el 25% de los niños con pérdida de audición a los 4 años de edad es

debida a infección congénita por CMV. Esta pérdida de audición puede presentarse al nacimiento o más adelante, incluso varios años después. Asimismo casi la mitad de los niños sintomáticos presentarán retraso en el neurodesarrollo, retraso psicomotor y discapacidad cognitiva (6,7).

### **- Infección postnatal por CMV**

Presenta una incidencia entre un 10-60% en los primeros 6 meses de vida. La principal vía de contagio es a través de la leche materna (virolactia) (8). La tasa de transmisión al recién nacido depende de si el lactante se alimenta con leche materna no tratada o tratada (congelada/descongelada). Las tasas de transmisión más altas ocurren con la leche materna no tratada. Otras vías de contagio pueden ser por secreciones vaginales contaminadas y por transfusiones sanguíneas no controladas para este virus. La infección adquirida casi nunca se asocia a enfermedad significativa en el recién nacido a término (RNT) porque suele resultar de una reactivación materna y el niño nace con anticuerpos protectores adquiridos pasivamente. En caso de presentar sintomatología ésta suele ser transitoria e incluye fiebre, síntomas gastrointestinales, hepatoesplenomegalia, y anomalías del recuento sanguíneo. Los niños prematuros, especialmente los muy bajo peso al nacimiento (VLBW <1500g) son más vulnerables y pueden presentar una enfermedad grave por CMV, debido a la inmadurez de su sistema inmunitario y al hecho de nacer antes de la transferencia de las inmunoglobulinas maternas que ocurre principalmente después de la 28 semana de gestación (9).

### **- Infección por CMV en el huésped inmunocompetente**

Los lactantes y preescolares se pueden infectar en guarderías y centros de educación infantil. El riesgo de infección para la población general es de 1-3% siendo mayor para trabajadores de centros infantiles y padres de niños pequeños (10). La presencia del virus en saliva y orina, unido a los hábitos sociales de los preescolares, hacen que sea frecuente la transmisión horizontal del virus entre niños, hacia los cuidadores y también dentro de la familia. La prevalencia de la infección depende de las actividades



en grupo, con tasas de infección entre un 50-80%. La adolescencia es otro período de rápida adquisición del CMV, siendo la actividad sexual un factor de riesgo a considerar para la adquisición de la infección. La mayoría de las infecciones son asintomáticas en población sana y solo en un 10% se presentan síntomas (11).

**El síndrome mononucleósico like** es la presentación clínica más frecuente en la infección sintomática por CMV en inmunocompetentes. La clásica mononucleosis es una enfermedad caracterizada por fiebre, astenia, faringitis, adenopatía (cervical) y hepatitis. Son frecuentes las manifestaciones dermatológicas con rash de diversas morfologías y al igual que con el virus de Epstein Barr puede ocurrir relacionado con la toma de antibióticos betalactámicos. Pueden presentar cefalea, dolor abdominal con diarrea y artralgias. La presencia de linfocitosis con >10% linfocitos atípicos es característica, aunque no todos la presentan. Además puede presentarse trombocitopenia, elevación de transaminasas y anemia leve o moderada.

La infección mononucleósica es más comúnmente causada por virus de Epstein-Barr (VEB) y diagnosticada por la presencia de Ac heterófilos. Aunque el síndrome clínico es similar podemos hacer hincapié en algunos rasgos clínicos diferenciales:

- En el síndrome de mononucleosis por CMV predominan los síntomas sistémicos y la fiebre. Los signos de aumento de tamaño ganglionar y la esplenomegalia son menos comunes que los vistos con VEB.
- A diferencia del VEB, el CMV pocas veces causa faringoamigdalitis exudativa.
- Los adultos con mononucleosis por CMV suelen tener mayor edad que aquellos con infección por VEB.

### **-Infección por CMV en el huésped inmunocomprometido**

Son pacientes que pueden presentar con frecuencia infección por CMV. La infección puede resultar de reactivación de un virus endógeno, infección desde un órgano trasplantado o de transfusión de productos sanguíneos. Es causa importante de morbilidad y mortalidad especialmente entre los receptores de trasplantes y aquellos con infección VIH, pudiendo presentar síndromes febriles, neumonitis (la más común),



hepatitis, retinitis, encefalitis, enfermedad gastrointestinal y síntomas relacionados con su enfermedad de base.

## **APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA**

Infección y enfermedad por CMV no son términos sinónimos, no todo paciente con infección desarrolla enfermedad clínica.

- **Infección por CMV:** se define como la evidencia de replicación viral independientemente de síntomas o signos.
- **Enfermedad por CMV:** se define como la evidencia de infección por CMV con síntomas y signos atribuibles. Esta puede manifestarse tanto como un síndrome viral o como una enfermedad invasora.

Dado que los signos y síntomas de enfermedad por CMV a menudo se solapan con otros procesos infecciosos, el diagnóstico debe hacerse integrando información de la historia clínica, la presentación clínica y datos de laboratorio. Como el CMV produce infección latente a lo largo de la vida, distinguir enfermedad activa de infección latente o de reactivación asintomática supone un reto diagnóstico añadido.

Los diferentes métodos diagnósticos tienen sus ventajas y desventajas (Tabla 1) y deben ser interpretados en el contexto de la presentación clínica y otras consideraciones diagnósticas (12,13).

Los métodos de amplificación molecular (PCR) son ahora de elección para el diagnóstico de la infección por CMV. En el pasado los test serológicos y los cultivos virales fueron la piedra angular del diagnóstico (14).

### **Serología**

Los test serológicos miden la presencia de anticuerpos (AC) anti CMV IgM e IgG. La serología aporta evidencia indirecta de una infección previa o reciente por CMV según



los cambios en el título de AC en diferentes momentos durante la enfermedad clínica. La técnica de ELISA es la más comúnmente utilizada. Otros test utilizados son inmunofluorescencia, hemaglutinación indirecta y aglutinación en látex.

La **IgM** específica de CMV se detecta típicamente en las primeras dos semanas después del desarrollo de los síntomas y puede persistir hasta 4 a 6 meses después. Los AC **IgG** específicos de CMV a menudo no son detectables hasta 2 o 3 semanas después de la aparición de la clínica y persisten toda la vida.

La presencia de AC IgM para CMV puede indicar: 1) infección reciente, 2) reactivación de una infección adquirida en el pasado o 3) falso positivo. Por tanto la presencia de AC IgM CMV por sí sola no es diagnóstica de infección primaria por CMV.

El hallazgo de AC IgG CMV positivo indica infección pasada en algún momento durante la vida de ese individuo no pudiendo determinar el momento. Recientemente los test de avidéz de IgG , que miden la madurez de los AC, pueden detectar de manera fiable la infección primaria por CMV. Cuando una persona se infecta por primera vez por CMV, los AC que se producen son de baja avidéz. Después de 2 a 4 meses los AC que se producen serán IgG anti CMV de alta avidéz. Por lo tanto según el resultado de estos test podemos inferir el momento de la infección.

#### - **Infección reciente o aguda por CMV**

Se considera probable (que no confirmada) cuando:

- . Se detectan AC IgM específico anti-CMV (sugiriendo seroconversión reciente).
- . Aumento de 4 veces el título de IgG específica anti-CMV en muestras pareadas obtenidas con un intervalo de al menos 2 a 4 semanas.

Aunque la sensibilidad y especificidad de los test serológicos es adecuada, el requerimiento de muestras séricas pareadas limita la utilidad de estos test para establecer un diagnóstico en el momento.

#### - **Infección pasada**



Ante una infección o exposición pasada a CMV cualquier valor de IgG por encima del punto de corte del test se considera positiva. El punto de corte varía dependiendo del test diagnóstico utilizado.

Los test serológicos tienen sus limitaciones:

- . El aumento x 4 de la IgG puede llevar varias semanas.
- . La IgM puede persistir varios meses después de la infección primaria, por lo que su detección no siempre nos permite saber si es una infección previa o actual.
- . No tienen ningún papel en el diagnóstico de enfermedad por CMV en el paciente inmunocomprometido, pero los niveles de IgG CMV son útiles para el manejo de pacientes inmunodeprimidos con riesgo de reactivación de la infección.
- . Se utilizan pretransplante para establecer el estado serológico que puede predecir el riesgo de desarrollar enfermedad y guía para el uso profiláctico de la terapia antiviral.

#### - **Infección primaria versus infección recurrente**

La primoinfección se confirma por seroconversión o detección simultánea de AC IgM e IgG con avididad funcional baja.

La infección recurrente se define por la reaparición de la excreción vírica en un paciente que ha sido seropositivo en el pasado. La distinción entre reactivación de virus endógenos y reinfección por una cepa diferente de CMV requiere un análisis con enzima de restricción del ADN vírico o una medición de AC contra epítomos específicos de cepa del CMV.

### **Pruebas moleculares (PCR)**

**PCR cualitativa (PCRc).** Detección de ADN viral mediante técnica de amplificación y posterior visualización de una banda en geles de agarosa. Es una técnica ligeramente subjetiva y precisa de una carga viral mínima para poder ser observada. Presenta buena sensibilidad pero no puede distinguir entre ADN latente y replicación viral activa,





disminuyendo así su especificidad. Tampoco permite diferenciar bajo nivel de alto nivel de replicación viral lo cual es importante para predecir el riesgo de enfermedad por CMV y para monitorizar la respuesta al tratamiento. Algunos centros utilizan PCR cualitativa y si ésta resulta positiva realizan **PCR cuantitativa en tiempo real (PCRq)**. Ésta se basa en un sistema automatizado comercial que permite cuantificar la positividad de la muestra en copias de genoma/ml de muestra. La OMS estableció en el año 2010 un estándar internacional expresado en unidades internacionales UI/ml.

Estas técnicas se pueden realizar en muestras de orina, sangre completa y plasma. El ADN de CMV es estable hasta 5 días cuando se almacena a 4°C y durante 3-4 días a temperatura ambiente. En sangre se detecta mejor el ADN y a menudo da valores más altos de carga viral comparado con muestra de plasma porque detecta tanto virus intracelulares como libres. Es importante usar el mismo test y el mismo tipo de muestra para monitorizar a los pacientes en el tiempo (15-17).

#### **PCR en muestra de sangre de talón (DBS: dried blood spot)**

Se basa en la posibilidad de detectar ADN viral en muestra de sangre seca recogida en papel de filtro (Guthrie card) empleada para el cribado metabólico neonatal. Los ensayos realizados en este sentido aportan resultados variables. La baja sensibilidad encontrada pudiera deberse tanto a la técnica, volumen de la muestra (insuficiente), como también al hecho de que no todos los niños infectados, sintomáticos o no, presentan viremia detectable al nacimiento. En el momento actual esta prueba PCR en DBS no se considera pertinente con un propósito de cribado neonatal y su principal utilidad sería para el diagnóstico retrospectivo de infección congénita por CMV (18).

#### **Pruebas de antigenemia de CMV. pp65.**

Detectan el antígeno viral (proteína pp65 de CMV) en leucocitos de sangre periférica. Esta técnica emplea AC monoclonales específicos marcados con fluorescencia. Un resultado positivo se informa como el número de células que tienen cadenas/por total de células contadas. Resultado disponible en 24 horas. Se puede aplicar a pacientes VIH y receptores de transplante donde la antigenemia se correlaciona bien con la viremia.



La técnica de PCR se utiliza más ampliamente que el test de antigenemia, ya que éste presenta algunas limitaciones (tabla 1) (19).

### **Cultivo**

Cultivo convencional en fibroblastos humanos. El CMV puede ser aislado de diferentes tipos de muestras como sangre, LCR, exudado faríngeo, líquido de lavado broncoalveolar, orina y muestras de biopsia tisular. Presenta un crecimiento lento, dependiendo del nivel de virus presentes puede tardar de 1 a 6 semanas antes de observar los típicos efectos citopáticos. Es más útil en el diagnóstico de infección congénita (orina) y en la enfermedad invasora (muestras de biopsia tisular).

Cultivo "shell vial". Es un método de cultivo rápido basado en centrifugación a baja velocidad y detección de antígenos precoces de CMV antes del desarrollo de los efectos citopáticos característicos en los cultivos tisulares, adelantando por tanto el tiempo de diagnóstico. Resultados disponibles en 2-3 días. La sensibilidad del test de cultivo shell varía con el tipo de muestra y es menor para las muestras de sangre comparado con otro tipo de fluidos orgánicos, como también ocurre con el cultivo convencional. La detección de CMV en cultivo no confirma una enfermedad activa por CMV.

### **Histopatología**

El estudio histológico de las muestras de biopsia tisular es útil en el diagnóstico de enfermedad invasora por CMV. El diagnóstico se basa en la presencia de cuerpos de inclusión, típicas inclusiones basófilas intranucleares, aunque también se pueden ver inclusiones citoplasmáticas eosinofílicas.

**Tabla 1:** Comparación entre pruebas diagnósticas empleadas en la infección por CMV.

Prueba diagnóstica	Técnica	Ventajas	Desventajas	Comentarios
<b>Serología</b>	<p>Miden Ac anti CMV IgM e IgG</p> <p>Interpretación en un contexto clínico</p>	<p>- IgG + confirma infección pasada</p> <p>-Test de avidéz de Ac</p>	<p>-Ac IgM: Falsos +/- persiste meses ¿Inf.previa o actual?</p> <p>- Ac IgG: ¿maternos?</p> <p>- Precisa muestras pareadas x 4</p> <p>- Poco útil situaciones inmunodepresión</p>	<p>-NO se recomienda para el diagnóstico de cCMV</p> <p>-La presencia Ac IgG CMV en el recién nacido solo refleja la transferencia de Ac maternos; sin embargo su ausencia hace muy improbable la infección.</p> <p>-La presencia de Ac IgM CMV en el recién nacido no es muy valorable y puede ser falso (-) en la mitad de los recién nacidos infectados</p>
<b>Técnicas amplificación genómica (PCR)</b>	<p><b>PCRc</b></p> <p>Detección DNA viral, mediante amplificación y visualización banda en geles de agarosa</p>	<p>-Buena S y E</p> <p>-Mejor S que cultivo</p>	<p>-Subjetiva</p> <p>-No distingue ADN latente de replicación viral activa</p> <p>-No cuantifica carga viral</p>	<p>- Todo tipo de muestra.</p> <p>- Útil en inf.congénita (cCMV) y enf.invasora</p>

	<p><b>PCRq</b></p> <p>Detección DNA viral con sistema automatizado copias genoma/ml</p>	<p>-Cuantifica carga viral: marcador pronóstico</p> <p>-Mejor S que PRCc y que cultivo</p>		<p>-NO se utiliza para diagnóstico de cCMV</p> <p>-Se emplea para monitorizar la respuesta a tratamiento</p>
	<p><b>PCR en muestra sangre seca</b></p> <p>En muestra obtenida del cribado metabólico neonatal</p>	<p>Permite diagnóstico retrospectivo de la infección</p>	<p>Baja Sensibilidad: no todos los niños infectados presentan viremia al nacimiento</p>	
<p><b>Test Antigenemia</b></p>	<p>Mide el Ag viral dentro neutrófilos (proteína pp65)</p>	<p>Resultado en 24horas</p>	<p>-Menor estabilidad muestra</p> <p>-Precisa mayor volumen muestra</p> <p>-Carece de S si leucocitos &lt;1000 cel/<math>\mu</math>l</p>	
<p><b>Cultivo</b></p>	<p><b>Cultivo convencional</b></p> <p>Detecta CMV basado en los cambios citopáticos en líneas de cultivo de fibroblastos humanos</p>	<p>Todo tipo de muestra.</p> <p>- Útil en inf.congénita y enf.invasora</p>	<p>-Tarda 1 a 6 sem hasta observar efectos citopáticos</p> <p>- S varía con el tipo de muestra, menor en sangre</p> <p>-Interferencia en muestras orina*</p> <p>-Poco útil en situaciones de inmunodeficiencia</p>	<p>-Método tradicional de diagnóstico</p>
	<p><b>Cultivo Shell vial</b></p>			

	Centrifugación a baja velocidad y detección de antígenos precoces de CMV	- Resultados en 2-3 días	S varía con el tipo de muestra, menor en sangre	
--	--	--------------------------	---	--

PRC: PCR cualitativa, PRCq: PCR cuantitativa

S: Sensibilidad, E: Especificidad

(\*)En las muestras de orina podemos encontrar cristales de uratos, fosfatos que repercuten negativamente sobre la viabilidad de la línea celular. Las técnicas moleculares realizan inicialmente un proceso de extracción de ácidos nucleicos que, generalmente, no se ve afectada por las características de la muestra.

## **PRUEBAS ORIENTADAS SEGUN EL CONTEXTO CLINICO**

**Infección materna por CMV.** En esta situación clínica se utilizan los test serológicos, determinación de IgM e IgG. Muchos laboratorios determinan la avidéz de los AC IgG ante una IgM positiva. Así una baja avidéz de los AC IgG CMV indica que ha ocurrido una infección primaria en los 3-4 meses previos con el consiguiente riesgo de transmisión fetal (20).

### **Diagnóstico prenatal de la infección fetal por CMV**

Realización de PCR CMV en líquido amniótico extraído por amniocentesis después de la semana 20-21 de gestación. La ecografía, como prueba de imagen, tiene pobre sensibilidad para el diagnóstico, pero puede aportar información pronóstica sobre la infección fetal.

### **Diagnóstico de Infección neonatal**

Se deberán realizar pruebas diagnósticas en todos aquellos niños en los que se sospeche infección por CMV. Tradicionalmente el método de referencia ha sido el cultivo viral en muestras de saliva y orina, hoy desplazado por las pruebas de PCR con alta sensibilidad y más fácil realización. No obstante podemos encontrar resultados falsos positivos en saliva, y por ello deberán confirmarse con una prueba en orina. Importante también remarcar que si el diagnóstico se realiza más allá de las 2-3 semanas de vida, la infección ha podido ser adquirida postnatalmente (a través de la leche materna de una madre infectada) y no ser una infección congénita. En esta

situación la infección congénita debería ser confirmada por la detección de CMV en una muestra obtenida al nacimiento (2,5).

### **Infección perinatal**

Al igual que en la infección congénita el diagnóstico se basa en:

- Aislamiento del virus : cultivo de muestras de orina o saliva ó
- Identificación de ADN viral mediante PCR en muestras biológicas

Los neonatos que han adquirido la infección congénita a menudo tienen altos títulos de virus y el cultivo se hace positivo dentro de los primeros tres días de incubación. La orina y la saliva son las mejores muestras para el cultivo. Realizado en la primeras dos semanas de vida permite hacer el diagnóstico de infección congénita, pues en la infección adquirida perinatal se requiere al menos dos semanas para detectar el virus en orina. En neonatos con enfermedad grave puede detectarse mediante PCR cuantitativa de muestras de sangre o plasma.

La detección del virus a partir de las dos semanas de vida puede deberse tanto a una infección congénita como adquirida pues la excreción viral es prolongada, incluso varios años. Aunque la excreción viral en la infección adquirida posnatalmente es raro encontrarla antes de la 4ª semana, el diagnóstico diferencial de ambas infecciones en ocasiones es complicado pues 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.

Para evaluar la historia natural de la infección por CMV y distinguir entre infección congénita o infección adquirida, los niños deberían ser diagnosticados de forma precoz mediante muestras recogidas en las primeras 3 semanas de vida (3 semanas para cultivo viral y 2 semanas para pruebas moleculares), las cuales, desafortunadamente,

no siempre contamos con ellas en niños asintomáticos o con sintomatología leve. Este obstáculo podría superarse al contar con la muestra de sangre obtenida en las pruebas



rutinarias de cribado metabólico neonatal (sangre seca en papel de filtro de la prueba del talón), que se recogen en los primeros días de vida tras el nacimiento.

Para realizar el diagnóstico de seguridad de infección adquirida por CMV debemos contar al menos con alguno de estos tres supuestos (8):

1. Disponer de un cultivo o una PCR(-) en orina en las primeras 2 o 3 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, sobre todo en RN prematuros menores de 32 semanas o bajo peso.
2. Si no disponemos de ello, podemos realizar una PCR para CMV en sangre seca del papel de filtro de la prueba del talón (Guthrie card) que se suele conservar largo tiempo (16). Prueba (+) confirmaría una infección congénita (E 99-100%) y un resultado (-) apoyaría una infección adquirida (S de 28-100%).
3. Si no disponemos de la muestra del talón, apoyaría 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 (PCR) o de la antigenemia en 2 muestras sucesivas.

La investigación de una fuente de infección posnatal, por ejemplo leche materna, suele ser positiva.

La serología ayuda. La determinación de AC IgM puede ser útil pero su ausencia no descarta infección y su presencia no la confirma con seguridad pues la técnica puede tener falsos (-) y (+). La detección de AC IgG anti-CMV en los primeros 9-12 meses de vida habitualmente traduce transmisión transplacentaria de AC maternos. Un resultado (-) excluye infección por CMV.

En el **huésped inmunocompetente** la presentación clínica más frecuente es el Síndrome mononucleósico. El diagnóstico de la infección primaria por CMV habitualmente se realiza mediante test serológico tanto con la detección de IgM



específica de CMV como por el aumento de cuatro veces el título de IgG específica. Estos test aportan un diagnóstico de presunción en el contexto clínico apropiado (21).

En la **enfermedad invasora** el gold estándar para el diagnóstico es la identificación de las inclusiones por CMV o tinción inmunohistoquímica positiva para CMV en las muestras a estudio. Un cultivo positivo de una muestra de biopsia también se considera prueba diagnóstica consistente. También debería realizarse PCR para CMV en plasma o sangre completa porque a menudo el resultado está disponible antes que la biopsia y puede influir en la decisión de iniciar o no tratamiento antiviral.

En el **huesped inmunocomprometido** es esencial la interpretación de los test de laboratorio dentro del contexto clínico. La confirmación por laboratorio de que la infección por CMV es la causa de la enfermedad que ocurre en estos pacientes es difícil y habitualmente requiere la demostración de CMV en el último órgano afectado en combinación con viremia, antigenemia o un test PCR (+) para CMV en sangre. La serología y los cultivos en orina y saliva raramente son útiles en esta población porque la mayoría de los pacientes son seropositivos y albergan virus (22).

### **Cribado neonatal de la infección por CMV**

La infección congénita por CMV supone una carga de enfermedad importante. Puede causar importante morbilidad y mortalidad o secuelas a largo plazo, incluyendo sordera neurosensorial, las más frecuente. Siendo la infección congénita más frecuente en el mundo, la cCMV cumple muchos de los criterios para establecer un cribado universal, sin embargo en la actualidad no existe un programa universal que ofrezca un cribado a la madre gestante o al recién nacido. Existen algunos retos como el hecho de que los test de cribado no identifican qué madres infectadas transmitirán el virus, y en aquellos niños infectados tampoco existen predictores de si desarrollarán secuelas a largo plazo (23).



El diagnóstico de la infección esta dificultado por los estrictos tiempos de diagnóstico. De hecho tras las 2-3 primeras semanas de vida la detección de CMV puede ser debida a una infección congénita o una infección postnatal, adquirida por leche materna o por



transfusiones no tratadas. Así para evaluar la historia natural de la cCMV, la relación entre la infección y los defectos en el desarrollo que puedan aparecer posteriormente en la infancia, es fundamental contar con el estudio de muestras biológicas en los primeros 15-21 días de vida.

Tradicionalmente el método diagnóstico ha sido el cultivo viral en muestras de orina o saliva. Esta técnica es costosa y no apta para procedimientos de cribado. La mejora y optimización de las técnicas de ampliación genómica, reacción en tiempo real de la cadena de polimerasa (PCR), aporta avances en las posibilidades diagnósticas. Dado que en muchos países se realiza el cribado metabólico neonatal, se ha valorado la posibilidad de emplear la muestra de sangre seca (DBS) para realizar el cribado de infección por CMV. Un meta-análisis llevado a cabo reveló que la sensibilidad del test en DBS era significativamente inferior en estudios de cribado que en estudios retrospectivos (62,3% vs 94,5%). Es bien conocido que la carga viral de CMV en sangre es significativamente inferior que en saliva y orina; significativamente inferior en pacientes asintomáticos frente a los pacientes con clínica moderada/grave, y que la viremia no siempre está presente en niños con infección congénita probada (18).

El cribado neonatal universal de la infección por CMV no se recomienda en la mayoría de los sistemas públicos de salud. No obstante en algunos lugares realizan un cribado combinado, y así ante un resultado alterado de las pruebas auditivas al nacimiento realizan también un cribado para CMV a esos niños. Este procedimiento puede permitir una detección precoz de la infección congénita por CMV, sin embargo puede dejar escapar aquellos niños que aun teniendo la infección dieron normal las pruebas auditivas en ese momento.

En la actualidad esta prueba PCR en DBS no se considera pertinente con un propósito de cribado neonatal y su principal utilidad sería para el diagnóstico retrospectivo de infección congénita por CMV en aquellos niños que presenten clínica tardía o secuelas

sugestivas de esta infección (cribado dirigido). Asimismo un resultado positivo de esta prueba confirma la infección, pero un resultado negativo no la descarta.

Muchas cuestiones quedan aún por resolver en la infección por CMV. Conocer la biología y factores de transmisión en la infección no primaria, establecer el balance



coste-efectividad del cribado universal y el desarrollo de vacunas son campos en investigación que nos acercarán al fin último de la prevención de la infección por CMV. Mientras tanto debemos insistir en las medidas de higiene como acción preventiva de primer orden, sobre todo en la mujer gestante (23).

#### Bibliografía:

- (1) Demmler Harrison GJ. Overview of cytomegalovirus infection in children. En UpToDate. Abril 2021 [Consultado en febrero 2022].
- (2) Marsico C, Kimberlin DW. Congenital Cytomegalovirus infection: advances and challenges in diagnosis, prevention and treatment . Italian Journal of Pediatrics (2017)  
[file:///D:/Descargas/Congenital\\_Cytomegalovirus\\_infection\\_Advances\\_and\\_.pdf](file:///D:/Descargas/Congenital_Cytomegalovirus_infection_Advances_and_.pdf)
- (3) Harrison GJ. Cytomegalovirus. In: Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 7th, Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, et al. (Eds), Elsevier Saunders, Philadelphia 2014. p.1969.
- (4) Demmler Harrison GJ. Congenital cytomegalovirus infection: Clinical features and diagnosis. En: UpToDate. Abril 2021. [Consultado en febrero 2022].
- (5) F.Baquero-Artigao y 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(6):535–547.  
<https://www.analesdepediatria.org/es-documento-consenso-sociedad-espanola-infectologia-articulo-S1695403309004688>

- (6) Leruez-Ville M, Stirnemann J, Sellier Y, et al. Feasibility of predicting the outcome of fetal infection with cytomegalovirus at the time of prenatal diagnosis. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:342.e1–9.



- (7) Kabani N, Ross SA. Congenital Cytomegalovirus Infection. *The Journal of Infectious Diseases*, 2020;221(S1):S9–14
- (8) Alarcón Allen A, Baquero-Artigao F. Revisión y recomendaciones sobre la prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección posnatal por citomegalovirus. Grupo de estudio de la infección por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2011;74(1):52.e1–52.e13 <https://www.analesdepediatria.org/es-revision-recomendaciones-sobre-prevencion-diagnostico-articulo-S1695403310002900>
- (9) Lanzieri TM, Dollard SC, Josephson CD, et al. Breast milk-acquired cytomegalovirus infection and disease in VLBW and premature infants. *Pediatrics* 2013; 131:e1937.
- (10) Adler SP. Cytomegalovirus transmission among children in day care, their mothers and caretakers. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7:279.
- (11) Wreghitt TG, Teare EL, Sule O, et al. Cytomegalovirus infection in inmunocompetente pacientes. *Clin Infect Dis* 2003;37:1603.
- (12) Caliendo AM. Approach to the diagnosis of cytomegalovirus infection. En *UpToDate*: Noviembre 2020. [Consultado en febrero 2022].
- (13) Razonable R, Inoue N, Pinninti SG et al. Clinical Diagnostic Testing for Human Cytomegalovirus Infections. *J Infect Dis*.2020 ; 221(suppl1):S74-S85.
- (14) Demmler GJ, Buffone GJ, Schimbor CM, et al. Detection of cytomegalovirus in urine from newborns by using polymerase chain reaction DNA amplification. *J Infect Dis* 1988;158:1177.
- (15) Kraft CS, Armstrong WS, Caliendo AM. Interpreting quantitative cytomegalovirus DNA testing: understanding the laboratory perspective. *Clin Infect Dis* 2012; 54:1793.

- (16) Caliendo AM. The long road toward standardization of viral load testing for cytomegalovirus. Clin Infect Dis 2013;56:374.
- (17) Reina J, Weber I, Riera M, Busquets M y Morales C. Utilidad de una técnica de Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR) cuantitativa en tiempo



- real en el diagnóstico de infección congénita y posnatal por citomegalovirus. An Pediatr (Barc) 2014;80(5):299-303.
- (18) Pellegrinelli L, Alberti L, Pariani E, et al. Diagnosing congenital Cytomegalovirus infection: don't get rid of dried blood spots. BMC Infectious Diseases (2020); 20:217.
- (19) Caliendo AM, St George K, Kao SY, et al. Comparison of quantitative cytomegalovirus (CMV) PCR in plasma and CMV antigenemia assay: clinical utility of the prototype AMPLICOR CMV MONITOR test in transplant recipients. J Clin Microbiol 2000; 38:2122.
- (20) Lazzarotto T, Blazquez-Gamero D, Delforge M-L et al. Congenital Cytomegalovirus Infection: A Narrative Review of the Issues in Screening and Management From a Panel of European Experts. Front. Pediatr. 8:13. doi: 10.3389/fped.2020.00013  
<https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2020.00013/full>
- (21) Navalpotro D, Gimeno C, Navarro D. PCR detection of viral DNA in serum as an ancillary analysis for the diagnosis of acute mononucleosis-like syndrome due to human cytomegalovirus (HCMV) in immunocompetent patients. J Clin Virol 2006;35:193.
- (22) Kotton CN, Kumar D, Caliendo AM, et al. The third International Consensus Guideline on the Management of Cytomegalovirus in Solid-organ Transplantation. Transplantation 2018;102: 900–931.
- (23) Luck SE, Wieringa JW, Blázquez-Gamero D, et al. Congenital Cytomegalovirus: A European Expert Consensus Statement on Diagnosis and Management. Pediatr Infect Dis J. 2017 Dec;36(12):1205-1213.