

Citomegalovirus en Neonatología

DR. MANUEL PAREDES MELLA

MAYO 2023

NEONATOLOGÍA HPM

- ▶ RNPT 27 SEM AEG (901 grs)
- ▶ Madre M2 32 años, depresión en tratamiento
- ▶ RPM 23/08 → oligoamnios Corticoides 2-3/09 Refuerzo 18/09
- ▶ Parto vaginal. Apgar 8-8
- ▶ 29/09 (10 ddv) apneas a repetición, distensión abdominal
- ▶ 17/10 intubado, infiltrado de predominio intersticial, estrías de sangre en deposiciones, 65.000 plaquetas, PCR 0.42
- ▶ 19/10 IgM e IgG + para CMV
- ▶ 21->24->27/10 33->36->39 ddv PCR + a CMV (139000 UI/ml)
- ▶ Tx 8-24-39 ddv
- ▶ 11/11 PCR CMV indetectable
- ▶ 14/12 168 UI/ml
- ▶ Sin compromiso oftalmológico PEAT 28/10 normal
- ▶ RNM 21/12 (37 +3 EGC) algunos signos de LMPV

Family *Herpesviridae* and neuroinfections

	HSV-1	HSV-2	VZV	EBV	HCMV	HHV-6A	HHV-6B	HHV-7	HHV-8
Year of discovery	1920 ⁽¹⁾	1920 ⁽¹⁾	1952 ⁽¹⁷⁾	1964 ⁽⁷¹⁾	1956 ⁽²⁶⁾	1986 ⁽⁴⁰⁾	1988 ⁽⁴¹⁾	1990 ⁽⁶⁰⁾	1994 ⁽⁸⁰⁾
Name	Herpes simplex virus 1	Herpes simplex virus 2	Varicella-zoster virus	Epstein–Barr virus	Human cytomegalovirus	Human herpesvirus-6A	Human herpesvirus-6B	Human herpesvirus-7	Human herpesvirus-8
Taxonomy ICTV (2021)	Human alphaherpesvirus 1	Human alphaherpesvirus 2	Human alphaherpesvirus 3	Human gammaherpesvirus 4	Human betaherpesvirus 5	Human betaherpesvirus 6A	Human betaherpesvirus 6B	Human betaherpesvirus 7	Human gammaherpesvirus 8
Discoverer(s)	Gruter ⁽¹⁾	Gruter ⁽¹⁾	Thomas H. Weller ⁽¹⁷⁾	Michael Anthony Epstein ⁽⁷¹⁾	Weller Smith and Rowe ⁽²⁶⁾	Salahuddin ⁽⁴⁰⁾	Yamanishi ⁽⁴¹⁾	Frenkel ⁽⁶⁰⁾	Yuan Chang ⁽⁸⁰⁾
Genome	152 kb ⁽³⁾	155 kb ⁽⁴⁾	125 kb ⁽¹⁸⁾	170 kb ⁽⁷⁰⁾	236 kb ⁽²⁷⁾	159 kb ⁽⁴³⁾	162 kb ⁽⁴⁴⁾	144 kb ⁽⁶¹⁾	140 kb ⁽⁸²⁾
Latency	Neurons ^(5,7)	Neurons ^(5,7)	Neurons ⁽²⁰⁾	Memory B cells ⁽⁷³⁾	Renal epithelial cells and salivary glands ⁽³¹⁾	Monocytes, macrophage and glial cells ^(48,50)	Salivary glands, monocytes, macrophages and glial cells ^(47,48,50)	Unclear	B lymphocytes ^(83,84)
Clinical manifestations	Skin lesions ⁽⁵⁾	Genital or anal blisters or ulcers ⁽⁶⁾	Varicella, herpes zoster ^(19,21)	Infectious mononucleosis ⁽⁷²⁾	Congenital viral infection ⁽³⁴⁾	Asymptomatic ^(45,49,56)	Exanthema subitum, present in infantile roseola ^(42,45,49,56)	Exanthema subitum, fever without exanthema, febrile convulsions and status epilepticus ⁽⁶⁵⁾	Kaposi's sarcoma, primary effusion lymphoma and multicentric Castleman disease ⁽⁸¹⁾
Neurological manifestations	Encephalitis, meningitis, and meningoencephalitis ⁽¹⁰⁻¹²⁾	Encephalitis, meningitis, and meningoencephalitis ⁽¹⁰⁻¹¹⁾	Post-herpetic neuralgia, meningoencephalitis, ischemic stroke, aneurysm and cerebral venous thrombosis ⁽²¹⁻²³⁾	Meningitis, encephalitis, myelitis, psychoses and "Alice in Wonderland" syndrome ^(72,75,76)	Encephalitis and neurodevelopmental deficits ^(35,36-38)	Encephalitis and multiple sclerosis ^(49-51,56,58)	Seizures, encephalitis, mesial temporal lobe epilepsy and multiple sclerosis ⁽⁴⁹⁻⁵⁴⁾	Seizures, encephalitis, meningoencephalitis, facial palsy, vestibular neuritis, severe headache, drowsiness, fatigue, photosensitivity, ataxia and coma ⁽⁶⁹⁾	Under investigation
Research in progress	Alzheimer's disease ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾	Alzheimer's disease ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾	–	Multiple sclerosis ^(74,77,78)	Schizophrenia ⁽³⁷⁻³⁹⁾	Multiple sclerosis ^(56,59)	Epilepsy and multiple sclerosis ^(48,53,54,59)	Epilepsy ⁽⁶⁶⁾	–

EBV: Epstein–Barr virus; HCMV: human cytomegalovirus; HHV: human herpesvirus; HSV: herpes simplex virus; ICT: International Committee on Taxonomy of Viruses; VZV: varicella zoster virus.

Family *Herpesviridae* and neuroinfections

	HSV-1	HSV-2	VZV	EBV	HCMV	HHV-6A	HHV-6B	HHV-7	HHV-8
Year of discovery	1920 ⁽¹⁾	1920 ⁽¹⁾	1952 ⁽¹⁷⁾	1964 ⁽⁷¹⁾	1956 ⁽²⁶⁾	1986 ⁽⁴⁰⁾	1988 ⁽⁴¹⁾	1990 ⁽⁶⁰⁾	1994 ⁽⁸⁰⁾
Name	Herpes simplex virus 1	Herpes simplex virus 2	Varicella-zoster virus	Epstein–Barr virus	Human cytomegalovirus	Human herpesvirus-6A	Human herpesvirus-6B	Human herpesvirus-7	Human herpesvirus-8
Taxonomy ICTV (2021)	Human alphaherpesvirus 1	Human alphaherpesvirus 2	Human alphaherpesvirus 3	Human gammaherpesvirus 4	Human betaherpesvirus 5	Human betaherpesvirus 6A	Human betaherpesvirus 6B	Human betaherpesvirus 7	Human gammaherpesvirus 8
Discoverer(s)	Gruter ⁽¹⁾	Gruter ⁽¹⁾	Thomas H. Weller ⁽¹⁷⁾	Michael Anthony Epstein ⁽⁷¹⁾	Weller Smith and Rowe ⁽²⁶⁾	Salahuddin ⁽⁴⁰⁾	Yamanishi ⁽⁴¹⁾	Frenkel ⁽⁶⁰⁾	Yuan Chang ⁽⁸⁰⁾
Genome	152 kb ⁽³⁾	155 kb ⁽⁴⁾	125 kb ⁽¹⁸⁾	170 kb ⁽⁷⁰⁾	236 kb ⁽²⁷⁾	159 kb ⁽⁴³⁾	162 kb ⁽⁴⁴⁾	144 kb ⁽⁶¹⁾	140 kb ⁽⁸²⁾
Latency	Neurons ^(5,7)	Neurons ^(5,7)	Neurons ⁽²⁰⁾	Memory B cells ⁽⁷³⁾	Renal epithelial cells and salivary glands ⁽³¹⁾	Monocytes, macrophage and glial cells ^(48,50)	Salivary glands, monocytes, macrophages and glial cells ^(47,48,50)	Unclear	B lymphocytes ^(83,84)
Clinical manifestations	Skin lesions ⁽⁵⁾	Genital or anal blisters or ulcers ⁽⁶⁾	Varicella, herpes zoster ^(19,21)	Infectious mononucleosis ⁽⁷²⁾	Congenital viral infection ⁽³⁴⁾	Asymptomatic ^(45,49,56)	Exanthema subitum, present in infantile roseola ^(42,45,49,56)	Exanthema subitum, fever without exanthema, febrile convulsions and status epilepticus ⁽⁶⁵⁾	Kaposi's sarcoma, primary effusion lymphoma and multicentric Castleman disease ⁽⁸¹⁾
Neurological manifestations	Encephalitis, meningitis, and meningoencephalitis ⁽¹⁰⁻¹²⁾	Encephalitis, meningitis, and meningoencephalitis ⁽¹⁰⁻¹¹⁾	Post-herpetic neuralgia, meningoencephalitis, ischemic stroke, aneurysm and cerebral venous thrombosis ⁽²¹⁻²³⁾	Meningitis, encephalitis, myelitis, psychoses and "Alice in Wonderland" syndrome ^(72,75,76)	Encephalitis and neurodevelopmental deficits ^(35,36-38)	Encephalitis and multiple sclerosis ^(49-51,56,58)	Seizures, encephalitis, mesial temporal lobe epilepsy and multiple sclerosis ⁽⁴⁹⁻⁵⁴⁾	Seizures, encephalitis, meningoencephalitis, facial palsy, vestibular neuritis, severe headache, drowsiness, fatigue, photosensitivity, ataxia and coma ⁽⁶⁹⁾	Under investigation
Research in progress	Alzheimer's disease ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾	Alzheimer's disease ⁽¹⁴⁻¹⁶⁾	–	Multiple sclerosis ^(74,77,78)	Schizophrenia ⁽³⁷⁻³⁹⁾	Multiple sclerosis ^(56,59)	Epilepsy and multiple sclerosis ^(48,53,54,59)	Epilepsy ⁽⁶⁶⁾	–

EBV: Epstein–Barr virus; HCMV: human cytomegalovirus; HHV: human herpesvirus; HSV: herpes simplex virus; ICT: International Committee on Taxonomy of Viruses; VZV: varicella zoster virus.

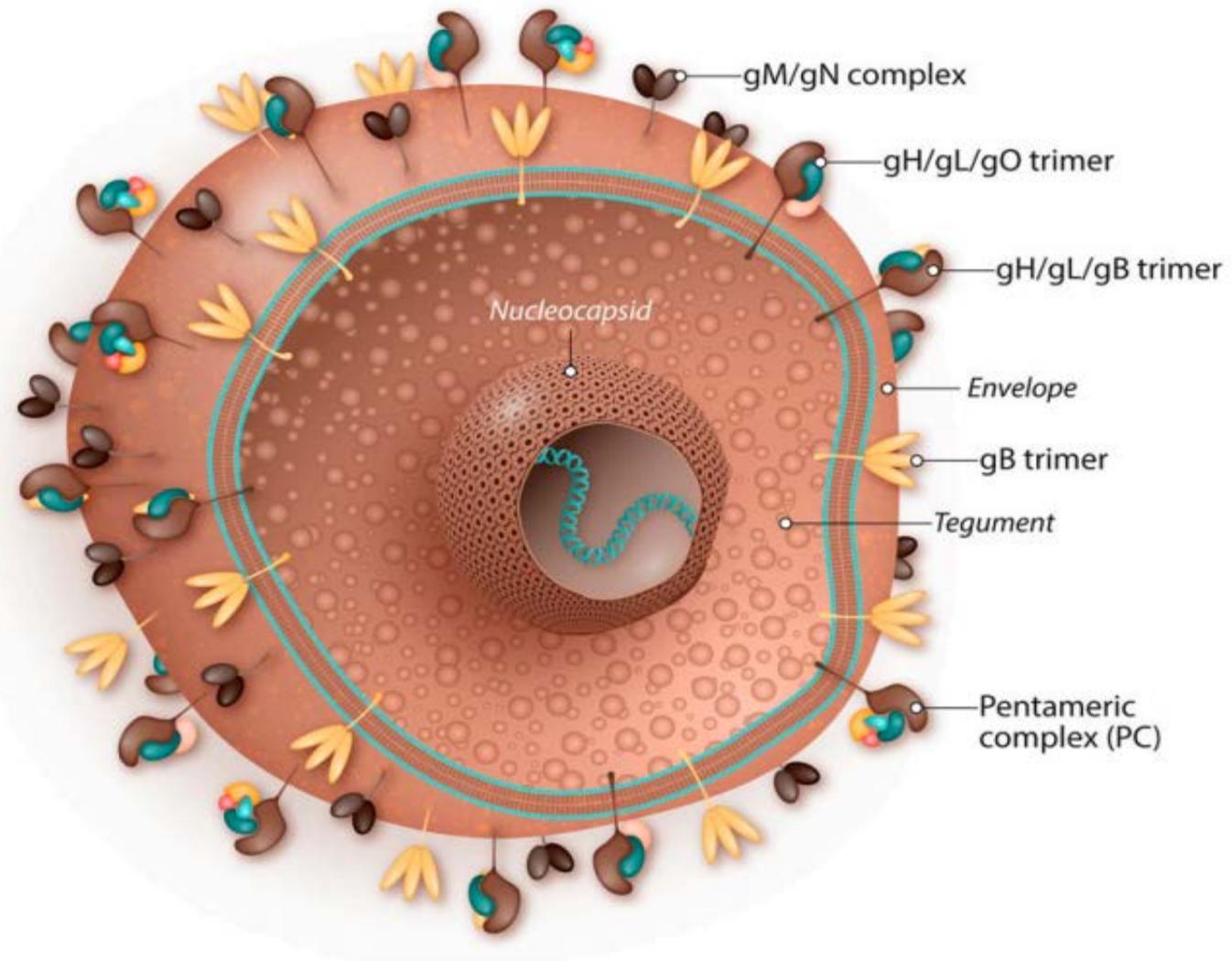
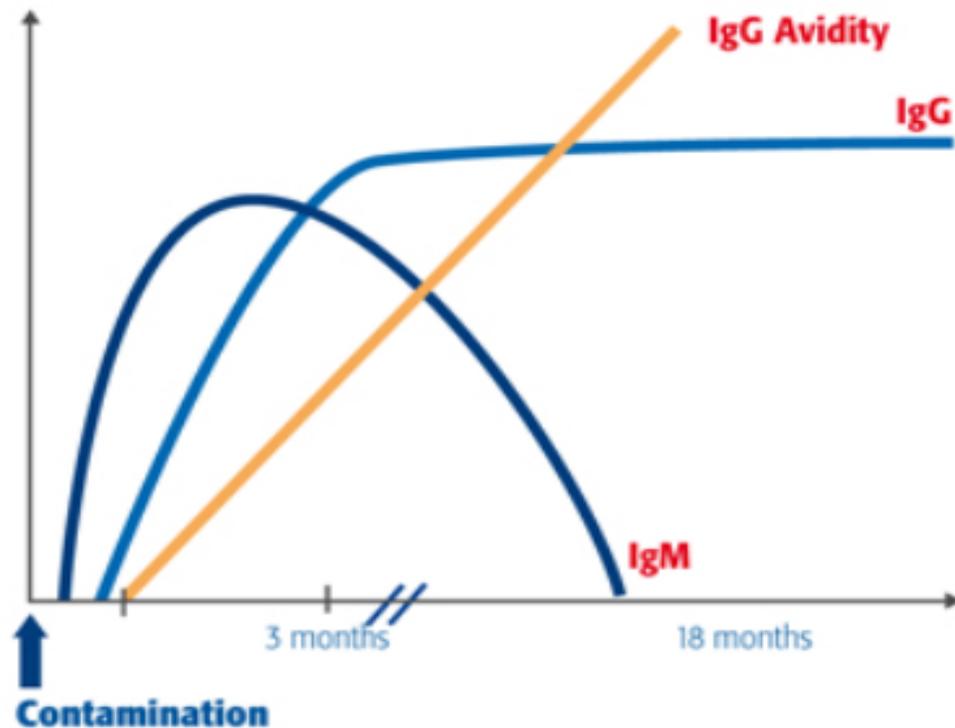


FIGURE 3

CMV virion demonstrating key envelope and glycoprotein complexes important in protective immunity that stand as potential subunit vaccine candidates. Viral envelope, tegument, and nucleocapsid are as indicated. Glycoprotein complexes are labeled; see Table 1 for additional details. gB, glycoprotein B; gH, glycoprotein H; gL, glycoprotein L; gM, glycoprotein M, gN, glycoprotein N; gO, glycoprotein O.

El diagnóstico de ToRC se basa en la serología y se compone de 3 marcadores:

- **IgG:** es muy utilizada para determinar la **presencia de inmunidad específica**.
- **IgM:** Constituyen un **marcador temprano y sensible de una infección aguda**.
- **Aidez de IgG:** Un índice de alta avidez de IgG nos permite **descartar una infección adquirida recientemente**.



Inicio  bioMérieux España

DIAGNÓSTICO CLÍNICO MICROBIOLOGÍA INDUSTRIAL NOTICIAS & EVENTOS RECURSOS ACERCA DE NOSOTROS

Inicio > Panel VIDAS® ToRC

TODOS LOS PRODUCTOS: [Inmunoensayo](#) [Enfermedades infecciosas](#) [Infecciones perinatales / Embarazo](#)

 **Panel VIDAS® ToRC**

La cinética de los anticuerpos de IgG e IgM de ToRC y el índice de avidez de IgG

Recomendaciones para el diagnóstico y manejo de la infección por citomegalovirus en la mujer embarazada y el recién nacido

Recommendations for the diagnosis and management of cytomegalovirus infection in pregnant woman and newborn infant

Giannina Izquierdo^{1,2,3,4} y Alejandra Sandoval^{4,5,6}

Medicina Materno Fetal: Fernando Abarzúa^{7,8}, Masami Yamamoto^{8,9}, Juan Guillermo Rodríguez^{1,8,10}

Sociedad Chilena de Infectología: Macarena Silva^{1,11}, Juan P. Torres^{1,12,13}

Comité Consultivo de Infecciones Neonatales (CCIN): Marta Aravena^{4,14}, Daniela Fuentes^{4,5}, Alejandra Reyes^{4,15}, Natalia Conca^{4,12}, Fernanda Cofré^{4,16}, Luis Delpiano^{4,11}, Mariluz Hernández^{4,17}, Loreto Twele^{4,18}, Yenis Labraña^{4,19}

Virología: Marcela Ferrés²⁰

Otorrinolaringología: Gloria Ribalta²¹, Angela Chuang^{2,21}

Imágenes: Ximena Ortega¹³, Bárbara Oliva^{5,6}

Neurología Infantil: Estebeni Baltra^{6,14}

Correspondencia a:

Giannina Izquierdo Copiz
gizquierdo@uchile.cl

- ▶ CMV es la causa más frecuente de infección congénita, con prevalencias que varían según región y nivel socioeconómico (0,2-6%)
- ▶ Primoinfección materna → 30-40%
- ▶ Reactivación o reinfección viral → 02-3.4%
- ▶ 10% RN sintomáticos al nacer , de ellos desarrolla al menos una secuela en el 40-58% de los casos siendo la **HIPOACUSIA** la principal
- ▶ En los países de alta seroprevalencia como Chile la mayoría de los síntomas de CMV congénitos ocurre secundariamente a una infección no primaria

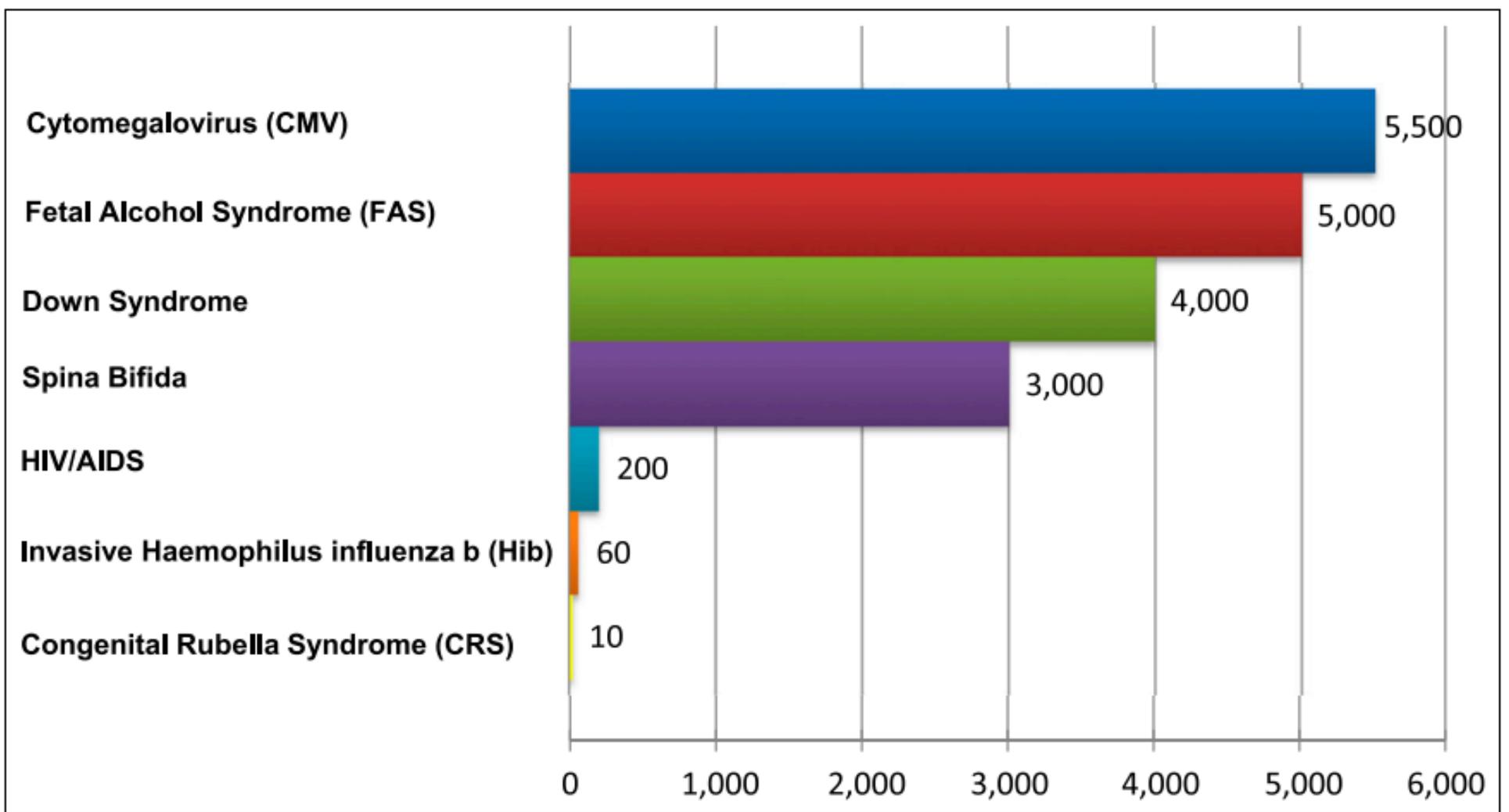


Figure. Annual number of US children born with long-term pediatric disabilities. Congenital cytomegalovirus infection in the United States causes more long-term pediatric disabilities than other common causes of birth defects, including fetal alcohol syndrome, Down syndrome, spina bifida, human immunodeficiency virus (HIV) and AIDS, *Haemophilus influenzae* type b, and congenital rubella syndrome (image adapted from <http://www.cdc.gov/CMV/trends-stats.html>).

- ▶ El riesgo de infección fetal es casi inexistente si la madre adquiere la infección antes de las 12 semanas previas a la concepción
- ▶ 5% sí ocurre en un periodo preconcepcional (no superior a 12 semanas)
- ▶ 21% sin la infección materna es periconcepcional (4 semanas previas de la FUR hasta las 5 semanas postconcepción)
- ▶ 36% durante 1° trimestre
- ▶ 40% durante 2° trimestre
- ▶ 66% durante 3° trimestre
- ▶ El 20% de los recién nacidos infectados presenta secuelas neurológicas que pueden variar desde hipoacusia sensorineural aislada hasta discapacidad intelectual o déficit motor a largo plazo, especialmente en infecciones ocurridas en el primer trimestre de la gestación

- 
- ▶ El riesgo de compromiso fetal profundo y secuelas es de 19 a 28% en infecciones periconcepcionales y de primer trimestre
 - ▶ Casi inexistentes si el feto adquiere la infección a partir de un cuadro materno de segundo(0,9%) o tercer trimestre(0.4%)
 - ▶ La tasa de infección materna es de un 8% en países desarrollados
 - ▶ La tasa de infección materna no primaria ocurre en uno a 2% de la madre con inmunidad previa
 - ▶ Tanto la primoinfección como la infección no primaria pueden generar compromiso fetal profundo y secuelas a largo plazo si estas ocurren principalmente durante el primer trimestre del embarazo

- 
- ▶ La hipoacusia está presente entre 7 a 15% del total de niños afectados siendo **de 30 a 60% en los recién nacidos sintomático** y 5 a 10% en los asintomáticos, puede ser igualmente grave en ambos grupos, ser uni o bilateral, no estar presente al momento de nacer y evolucionar en el tiempo por lo que requiere de un seguimiento activo a largo plazo
 - ▶ **Más del 90% de los recién nacidos sintomáticos con microcefalia e hipoacusia profunda bilateral** al nacer pueden presentar alteraciones motoras, epilepsia retraso madurativo por la edad y coriorretinitis

Emerging Concepts in Congenital Cytomegalovirus

Megan H. Pesch, MD, MS,^a Mark R. Schleiss, MD^b

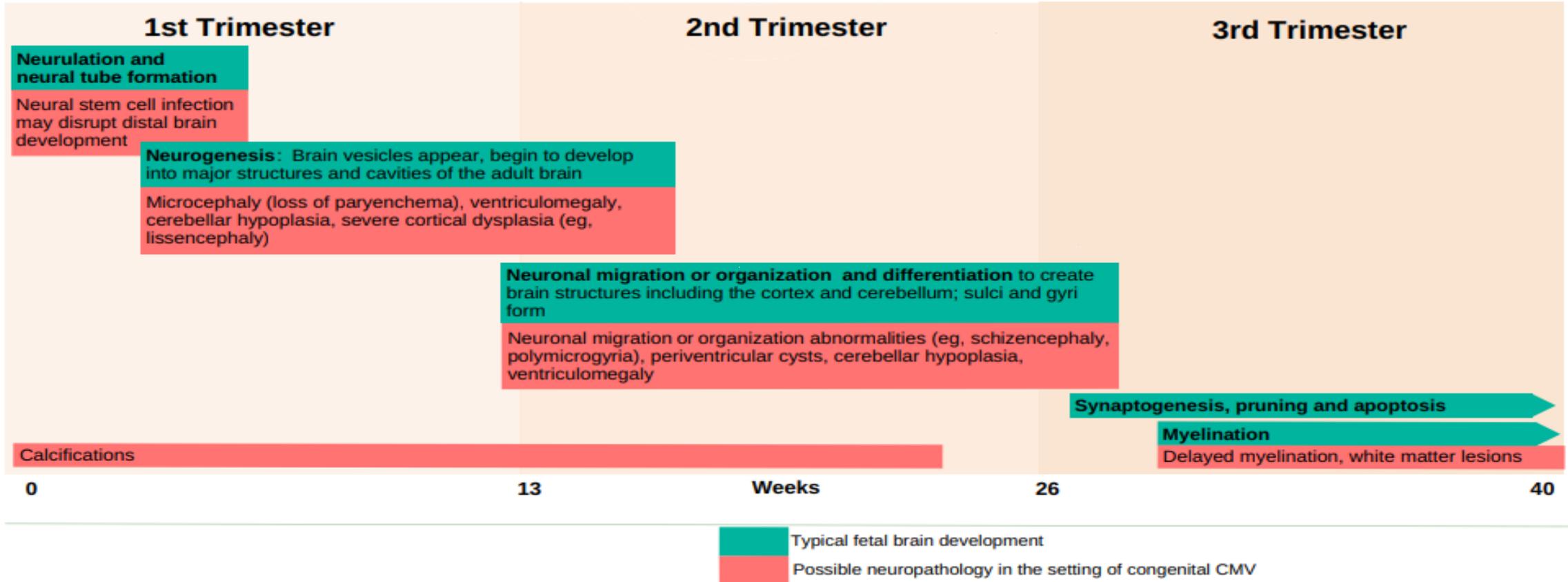
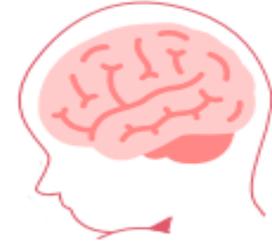


FIGURE 2

Typical fetal brain development and resultant congenital cytomegalovirus-associated neuropathology by timing of maternal infection and vertical transmission. Processes of fetal neurodevelopment distal to timing of fetal infection may be affected by CMV-associated placental injury, inflammatory response, and fetal central nervous system infection.^{91,113,114}

Tabla 1. Definiciones operacionales y criterios diagnósticos de la infección por CMV en la mujer embarazada y RN

Concepto	Definición	Criterios diagnósticos
Primoinfección en embarazo	Primera exposición de una mujer embarazada a CMV	Seroconversión de IgG-CMV en una mujer previamente negativa o IgG positiva + IgM positiva y baja avidéz de IgG
Infección no primaria (Reactivación o reinfección)	Infección en la madre que ocurre teniendo inmunidad previa. Puede ser una reactivación de un virus endógeno o una reinfección exógena por otra cepa viral	Tanto reactivación como reinfección pueden cursar con IgG positiva/IgM positiva/ alta avidéz de IgG
Infección fetal	Infección del feto, secundario a primoinfección o infección no primaria materna	Detección de RPC CMV en el líquido amniótico a través de amniocentesis y/o RPC CMV y/o IgM en sangre fetal a través de cordocentesis
CMV congénito	Infección del RN que ocurre durante el embarazo o parto	RPC o aislamiento viral positivo en orina, sangre y/o LCR antes de los 21 días de vida*
CMV postnatal	Infección por CMV que ocurre durante o después del parto	RPC positiva o aislamiento viral en orina, sangre y/o LCR después de los 21 días de vida, con un estudio al nacer negativo Si no se dispone de estudio de CMV al nacer, no es posible diferenciar la infección congénita de la adquirida en forma postnatal.

CMV: citomegalovirus; RPC: reacción de polimerasa en cadena; Ig: inmunoglobulina; LCR: líquido cefalorraquídeo. *En caso de detección en saliva se debe confirmar en orina.

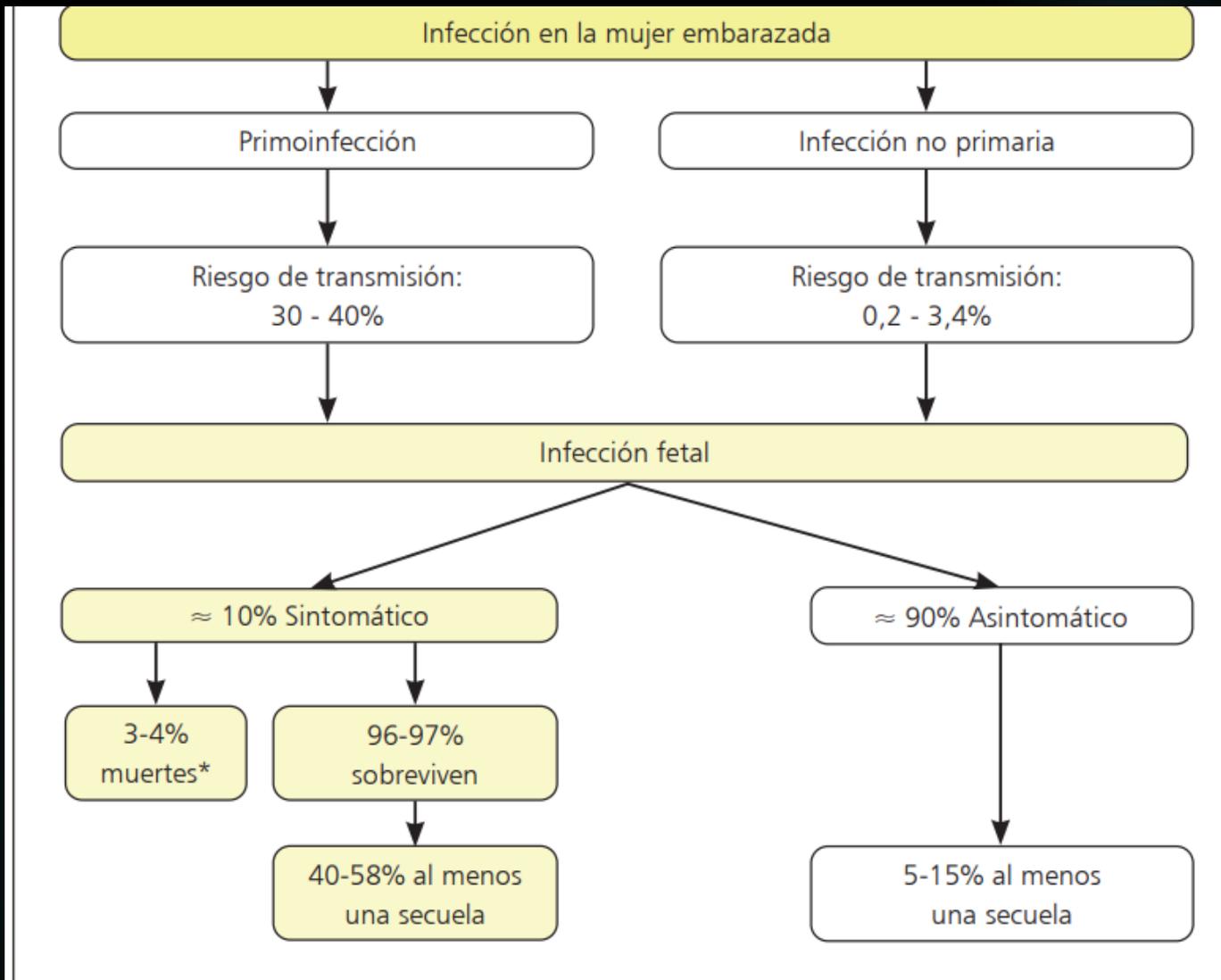


Figura 1. Riesgo de infección fetal y secuelas según el tipo de infección materna por CMV. *3-4% muertes: secundario a primoinfección materna durante el primer trimestre. Dollard, SC y cols. Rev Med Virol. 2007;17(5):355-63.

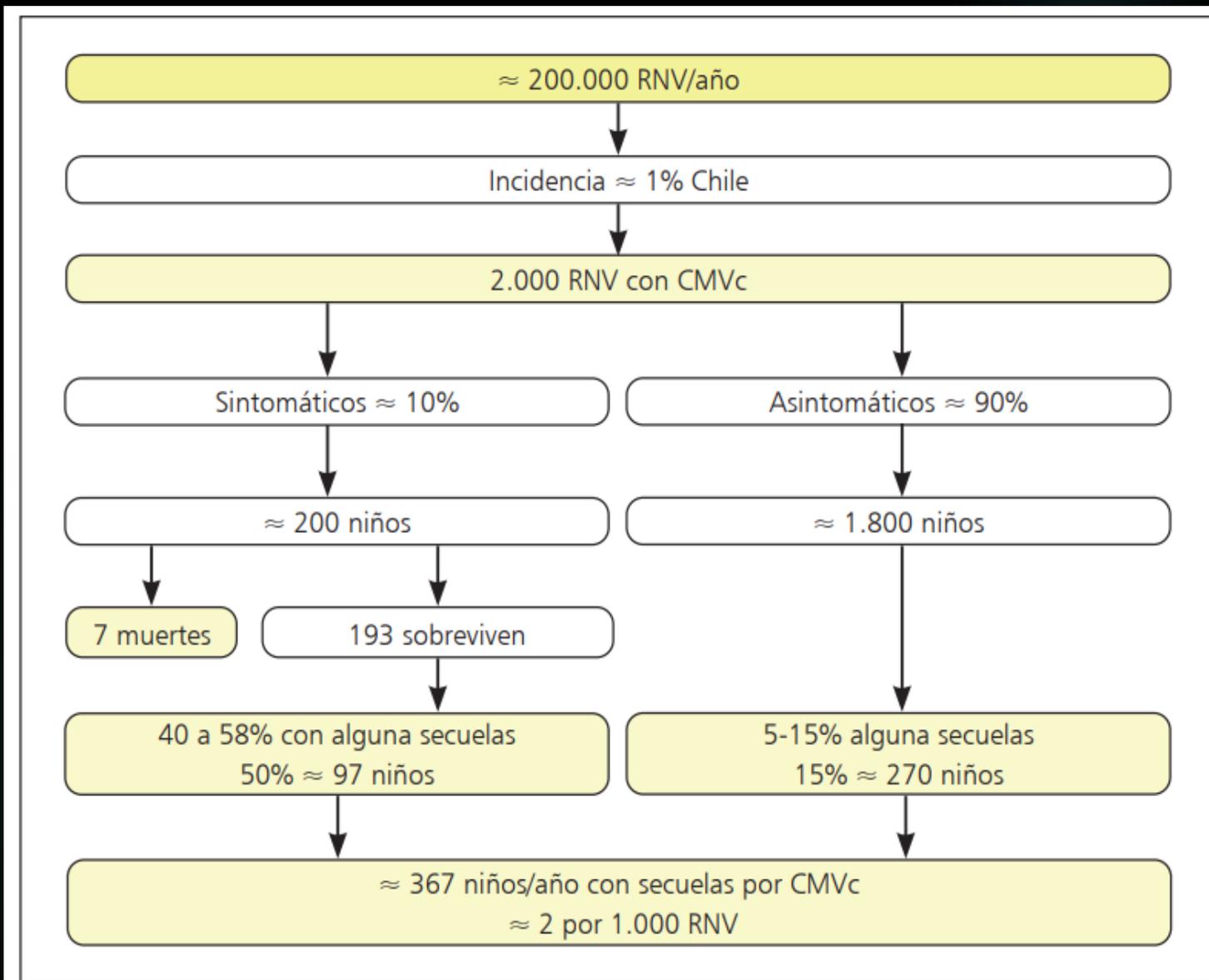


Figura 2. Estimación de la carga de enfermedad por CMVc en Chile.

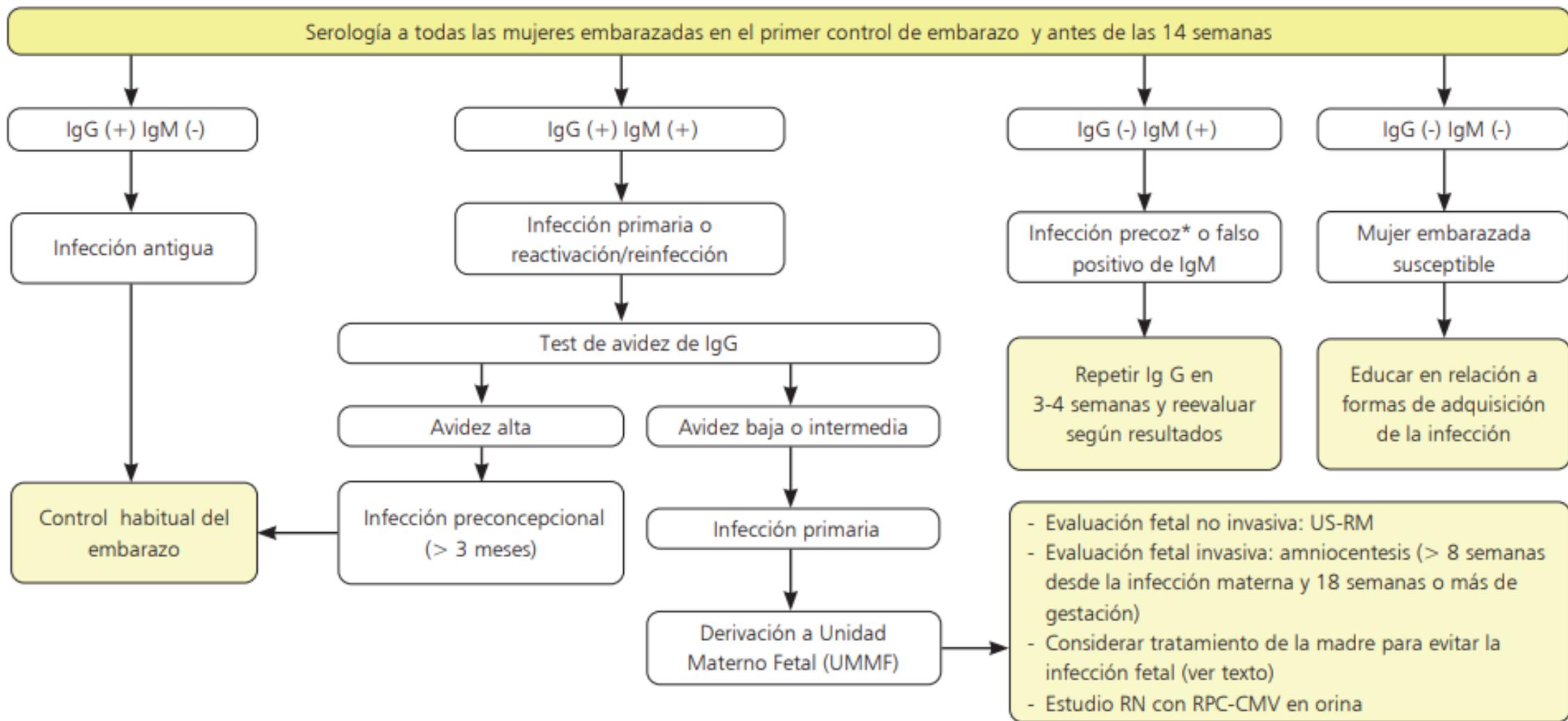


Figura 3. Escenario estudio de citomegalovirus con cribado universal en el primer trimestre del embarazo. * < 1 mes. US: Ultrasonido; RM: resonancia magnética.

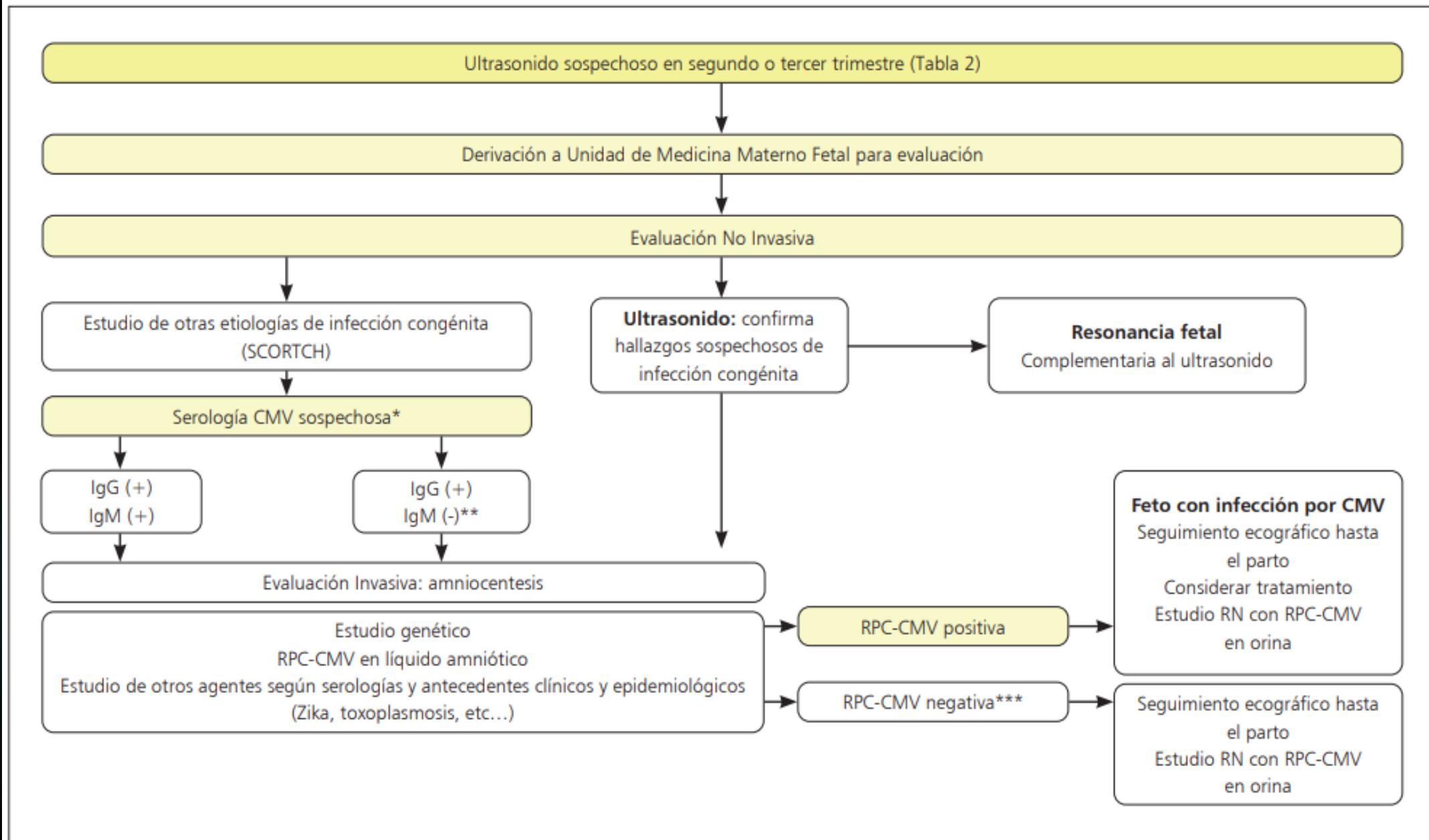


Figura 4. Escenario de estudio diagnóstico según hallazgo en ultrasonido fetal, sin cribado universal en la mujer embarazada. *En segundo o tercer trimestre un test de alta avidéz de IgG: no descarta infección del primer trimestre. Si IgG (-), hallazgos ecográficos probablemente son atribuibles a otra causa, independiente del resultado de la IgM. **IgG(+), IgM (-) asociada a hallazgos ecográficos sugerentes y/o RPC sangre materna positiva. ***Falso negativo de RPC-CMV en líquido amniótico vs otra etiología no precisada.

Tratamiento de la mujer embarazada con infección por CMV

- **Tratamiento para prevención de la infección fetal**

VACV: Se recomienda el tratamiento con VACV frente a un caso de primoinfección demostrada en el primer trimestre del embarazo. (*Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia*).

Dosis de VACV: 8 g/día (2 g cada 6 h) hasta la amniocentesis.

Se debe monitorizar la función renal semanalmente y recomendar la hidratación.

Ig-CMV: Considere el uso de Ig-CMV para prevención de infección fetal frente a la primoinfección en primer trimestre (*Recomendación Débil/Moderada calidad de evidencia*)

Dosis: 200 U/kg cada 2 semanas durante la primera mitad del embarazo y hasta la amniocentesis.

- **Tratamiento de la infección fetal por CMV**

VACV: Considere el tratamiento con VACV en casos de infección fetal demostrada, sin lesiones profundas en las neuroimágenes fetales, independiente de la edad gestacional al diagnóstico (*Recomendación Débil/Baja calidad de evidencia*).

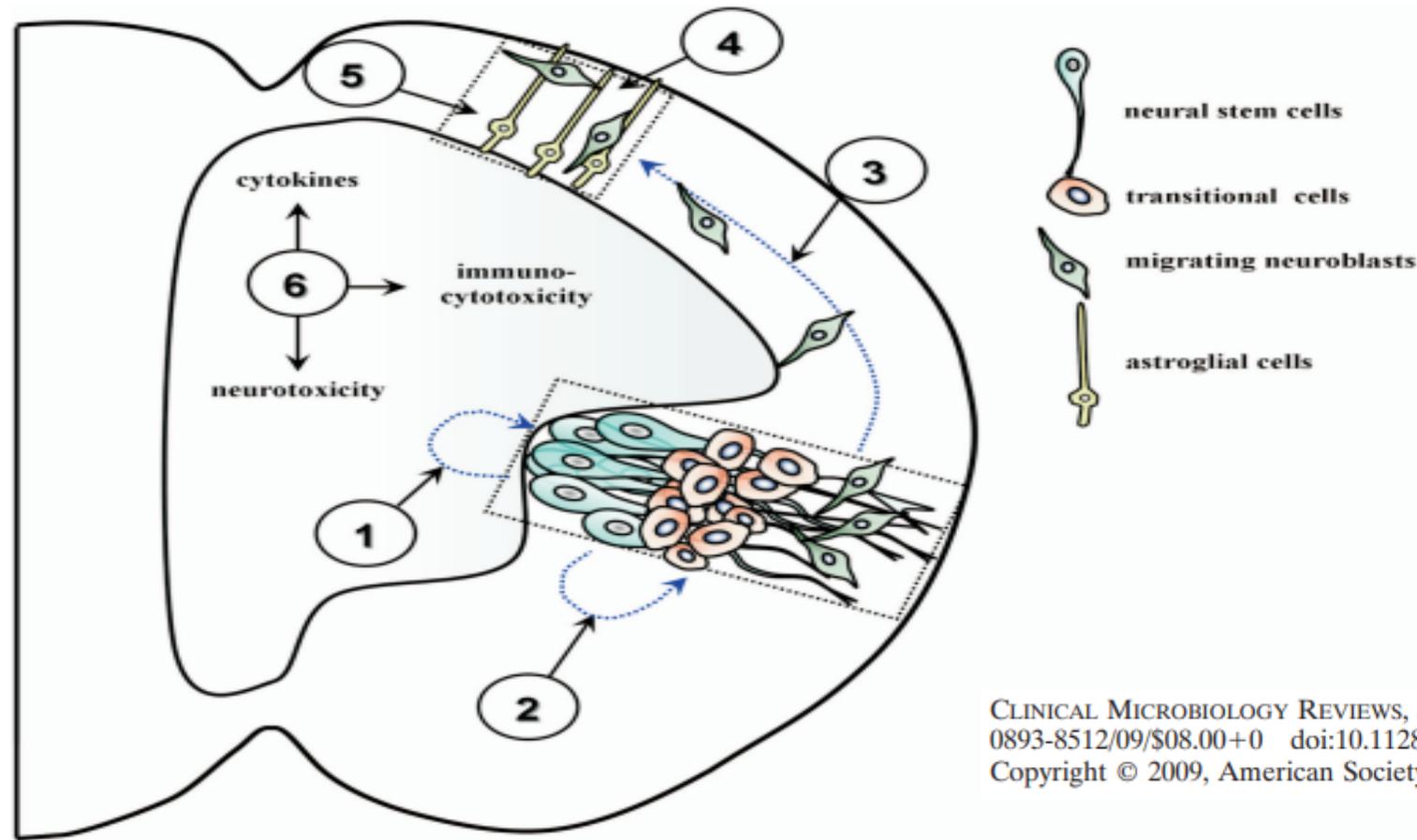
Dosis: 8 g/día (2 g cada 6 h) hasta el parto.

Se debe monitorizar la función renal semanalmente y recomendar la hidratación.

Ig-CMV: No se recomienda el uso de Ig-CMV para el tratamiento de infección fetal demostrada, salvo en el contexto de estudios de investigación o uso compasivo. (*Recomendación Débil/Muy baja calidad de evidencia*).

Tabla 3. Prevención de infección por CMV en el embarazo

- 1 Educar a las mujeres embarazadas sobre la infección por CMV y sus consecuencias
- 2 Lavado de manos frecuente, sobre todo después de tener contacto con saliva, orina o deposiciones de un lactante
- 3 Evite tener contacto con saliva de lactantes o niños pequeños (ej.besos en la boca, chupete, cepillo de dientes)
- 4 No comparta comida, bebida o cubiertos con lactantes o niños pequeños
- 5 Limpie juguetes, mudadores o superficies que estén en contacto con orina o saliva de lactantes o niños pequeños
- 6 El personal de salud debe evitar el contacto con fluidos corporales de lactantes o niños pequeños. Se deben adoptar precauciones estándar en la atención



CLINICAL MICROBIOLOGY REVIEWS, Jan. 2009, p. 99–126
 0893-8512/09/\$08.00+0 doi:10.1128/CMR.00023-08
 Copyright © 2009, American Society for Microbiology. All Rights Reserved.

FIG. 4. Schematic representation of neuropathogenic mechanisms during congenital CMV infection. CMV brain infection may have multifaceted influences on the developing brain. Neural stem cells (in blue), found along the lateral ventricular wall of the brain, are involved in the development of new neural circuits in both the developing and adult brain. These cells divide symmetrically, to renew the stem cell pool, or asymmetrically, to differentiate into new brain cells (astrocytes, oligodendrocytes, and neurons), either directly or via an intermediate transitional progenitor cell (red cells). The development path for new neural circuitry involves the migration of the early neuronal precursor, neuroblasts (green cells), through a directed path that is supported in part by astroglial cells. CMV brain infection may potentially affect any or all of these stages of development and influence the neurological outcomes of congenital infection. This schematic depicts potential mechanisms by which formation of new neural circuits in the developing brain may be affected by CMV infection. 1, Infection of neural stem cells may disrupt their ability to maintain a self-renewing cycle that would influence subsequent processes involved in brain development. 2, Differentiation of neural stem cells via the transitional cells and eventually neuroblasts may also be disrupted by CMV infection, potentially skewing their end-differentiated fate. 3, It has also been shown that brain infection affects the migratory patterns of neuroblasts, particularly during cortical and cerebellar development, which may involve inhibition of migration to distal brain structures. 4, This might alter the migratory patterning of specific brain structures, such as by causing improper layering of the neocortex. 5, Since glial cells are also susceptible to CMV infection, demonstrated both in vivo and in vitro, one could postulate that important functions of glia in directing neuronal layering patterns may be affected. 6, Finally, CMV infection can induce a myriad of inflammatory mediators, including cytokines, oxidative radicals, and other neurotoxic chemicals. These mediators may potentially affect the immature neuron by directly inducing cytotoxicity or may affect neuronal function by altering the microenvironment that alters normal brain cell physiology. In addition, immune-mediated clearance of infected cells may have an impact on the cellular milieu. Many of these concepts are still speculative, and more research is required to elucidate the neuropathogenesis of CMV infection.

REVIEW

Immunobiology of congenital cytomegalovirus infection of the central nervous system—the murine cytomegalovirus model

Irena Slavuljica^{1,2}, Daria Kveštak¹, Peter Csaba Huszthy^{1,3}, Kate Kosmac⁴, William J Britt⁴ and Stipan Jonjić¹

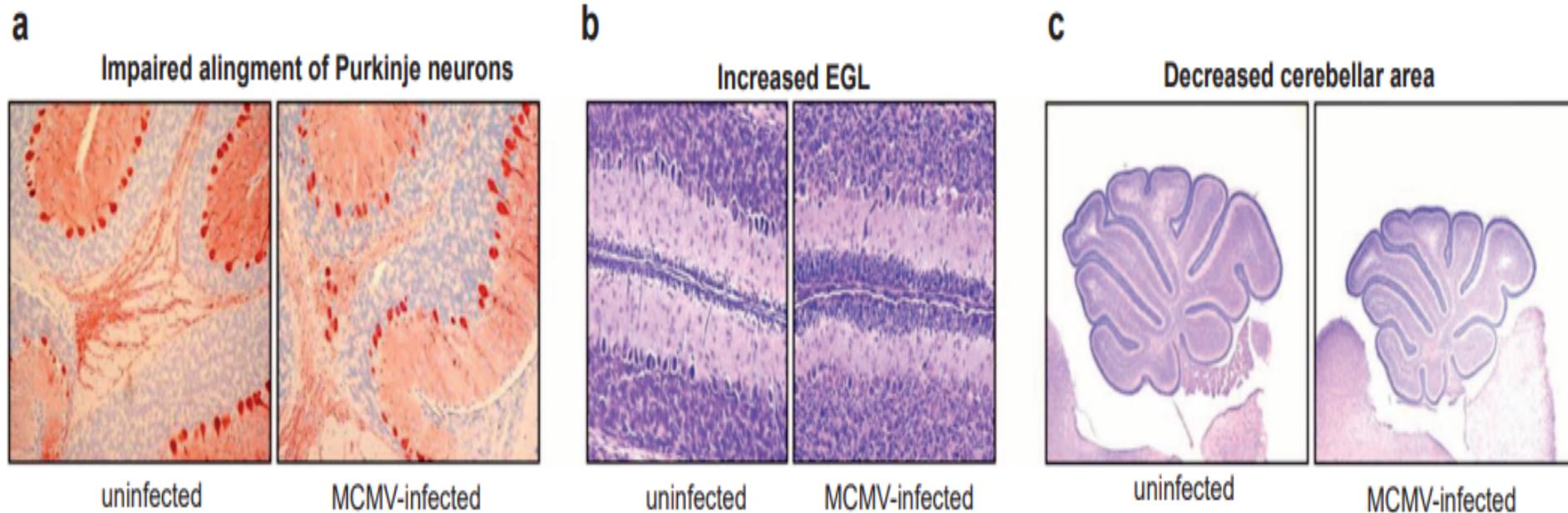


Figure 2 Altered brain development in MCMV-infected newborn mice.²² Cerebellum paraffin sections from naïve control and MCMV-infected newborn mice were stained with anti-calbindin and counterstained with hematoxylin (**a**) or cresyl violet (**b** and **c**). Note the impaired alignment and arborization of Purkinje neurons in the stratum gangliosum (**a**), increased thickness of the external granular layer (**b**) and smaller size and delayed fissure formation in the cerebellum of infected animals. Original magnification $\times 4$ (**c**), $\times 10$ (**a**) and $\times 20$ (**b**). MCMV, murine cytomegalovirus.

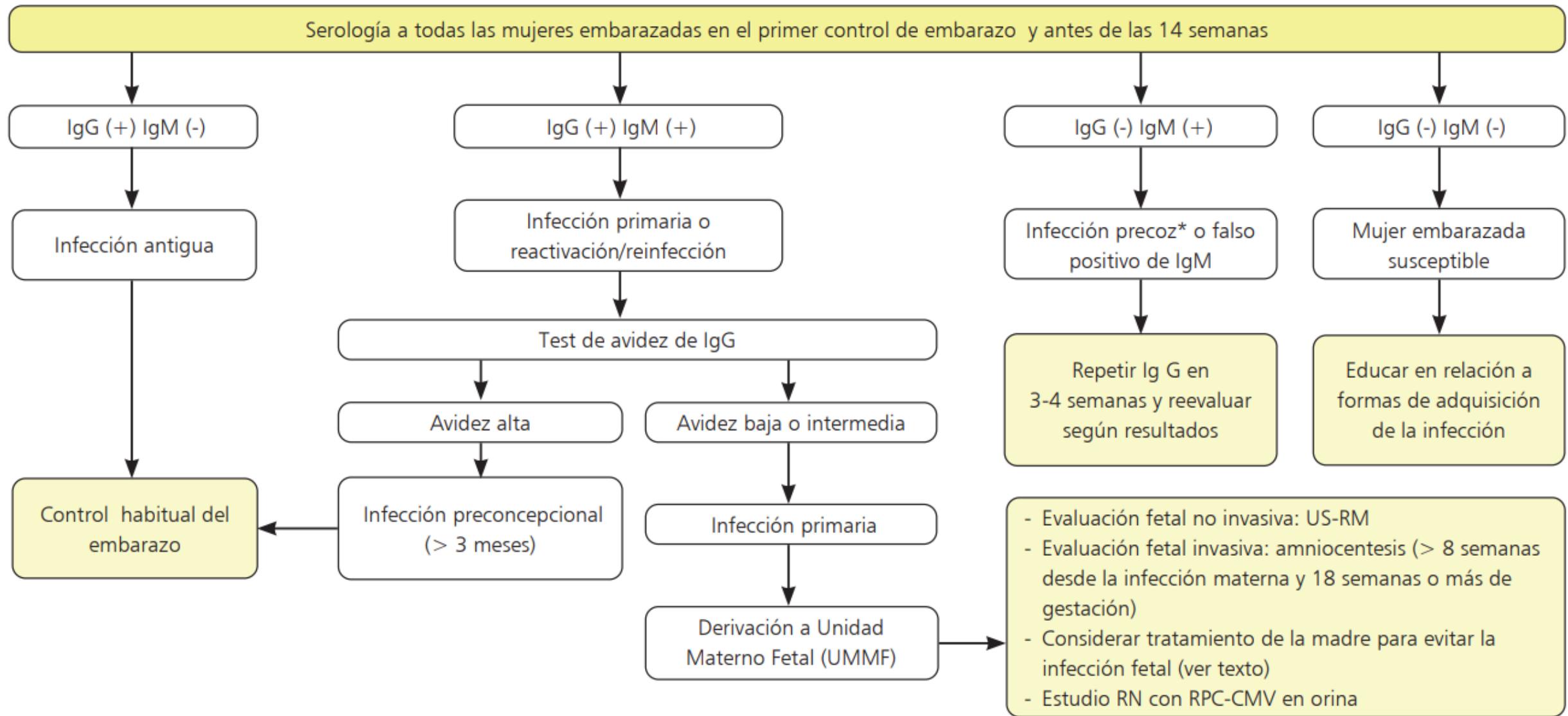


Figura 3. Escenario estudio de citomegalovirus con cribado universal en el primer trimestre del embarazo. * < 1 mes. US: Ultrasonido; RM: resonancia magnética.

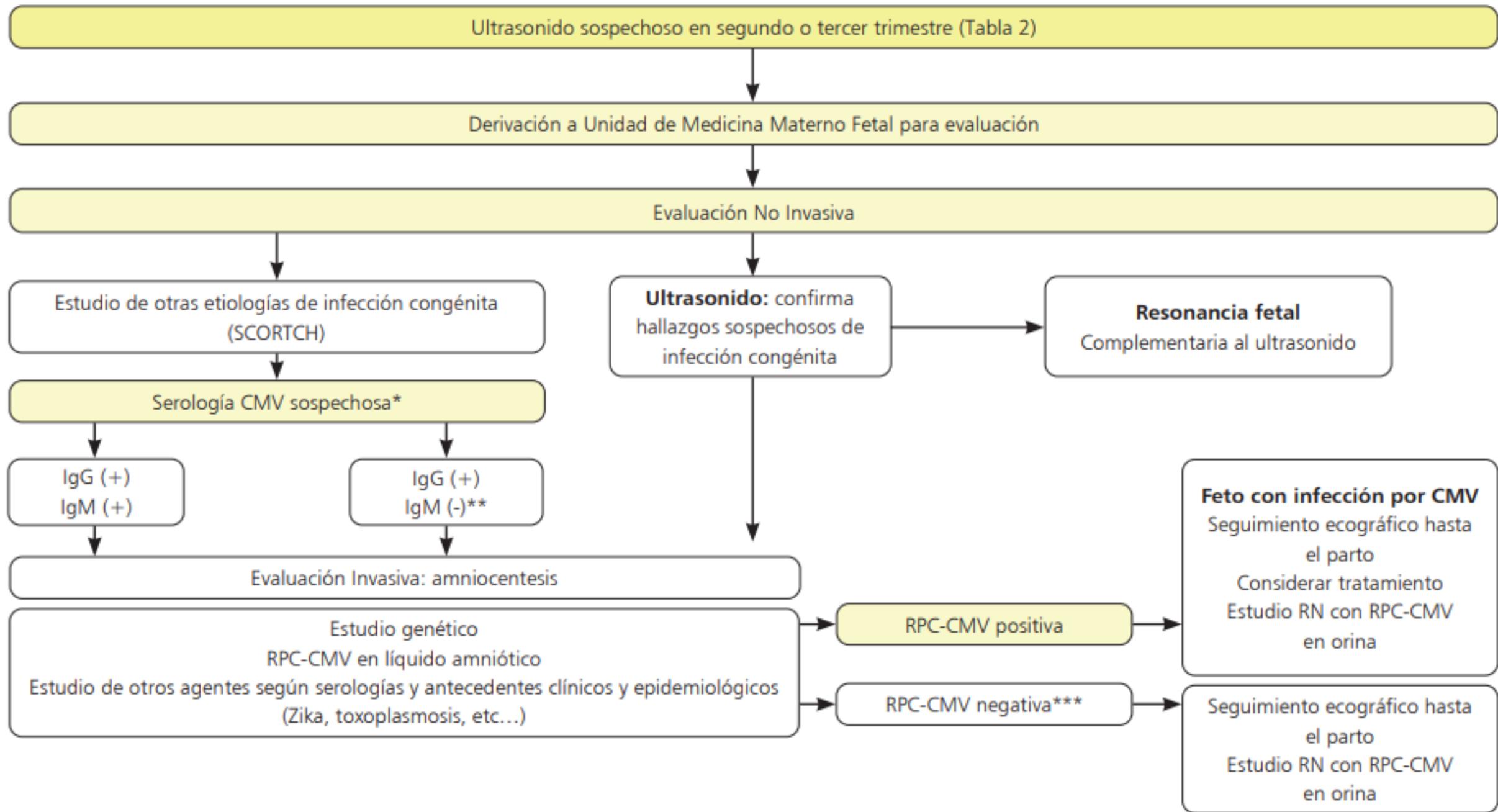


Tabla 2. Alteraciones ecográficas fetales relacionadas con CMVc

Alteraciones graves del SNC	Alteraciones leves del SNC	Alteraciones extracerebrales
Ventriculomegalia > 15 mm	Ventriculomegalia > 10 y < 15 mm	Hepatomegalia (lóbulo derecho > 40 mm)
Hiperecogenicidad periventricular	Adherencias intraventriculares	Intestino hiperecogénico (ecogenicidad igual o mayor a hueso)
Microcefalia PC < 2 DS	Calcificaciones intracerebrales	Esplenomegalia (diámetro mayor > 40 mm en segundo trimestre)
Cisterna magna > 8 mm	Quistes subependimarios	Restricción crecimiento fetal
Hipoplasia de vermis	Quistes plexos coroideos	Oligoamnios
Porencefalia	Calcificaciones de los vasos lenticuloestriados en los ganglios basales	Polihidroamnios
		Ascitis
		Derrame pleural
		Hidrops
		Placentomegalia > 40 mm
		Calcificaciones hepáticas/ quiste hepático

SNC: sistema nervioso central. PC: perímetro cefálico. Adaptado de: Leruez-Ville M, Ville Y. Fetal cytomegalovirus infection. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2017; 38: 97-107. Basado en 48.

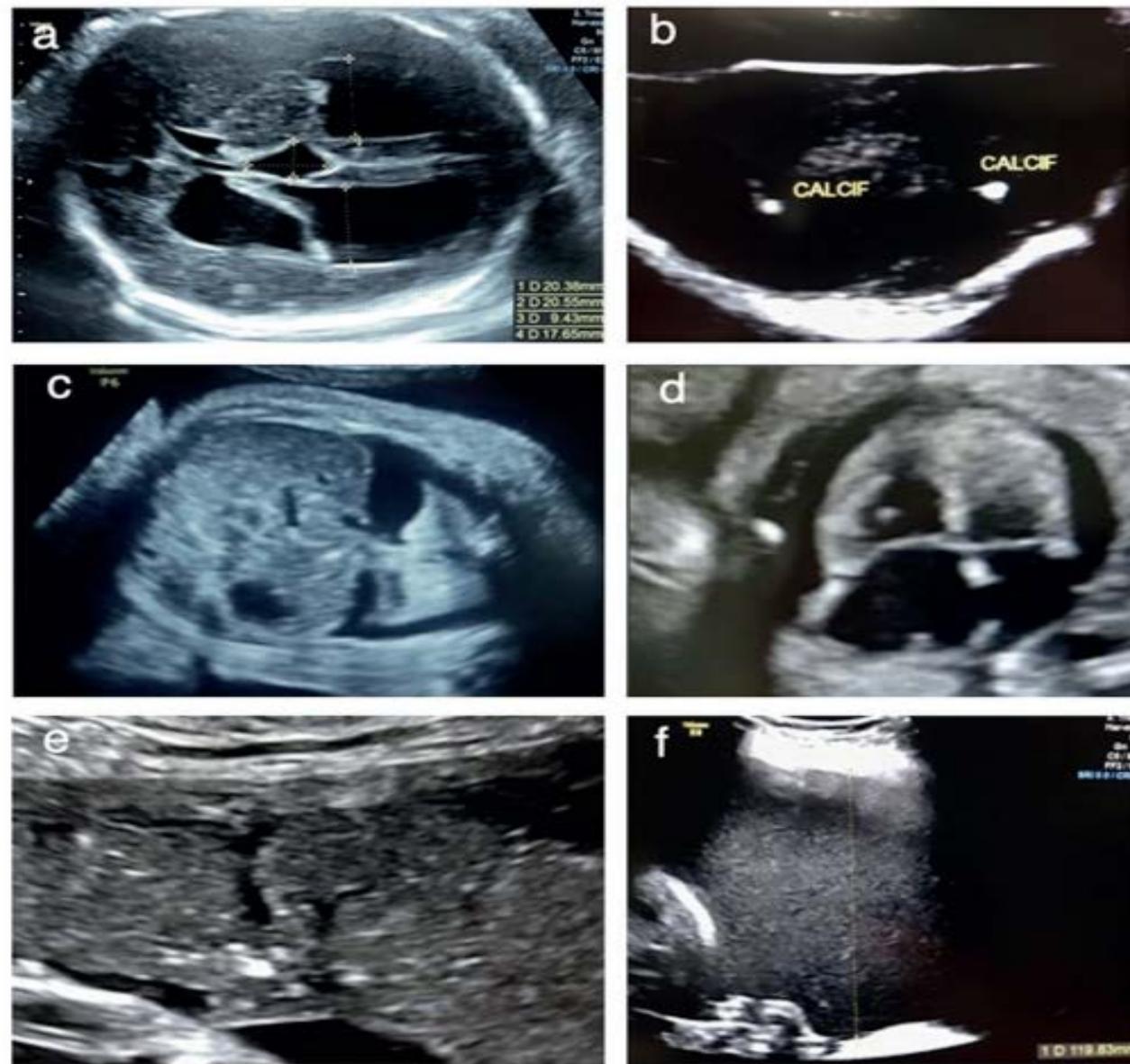


Figura 5. Hallazgos ecográficos fetales sugerentes de CMVc. Hallazgos intracraneales: **a.** Hidrocefalia; **b.** Calcificaciones periventriculares. Hallazgos extracraneales: **c.** Derrame pleural; **d.** Derrame pericardico. Hallazgos en placenta y líquido amniótico; **e.** Calcificaciones placentarias; **f.** Polihidroamnios. Servicio Medicina Materno Fetal Hospital Hernán Henríquez, Temuco. Chile.

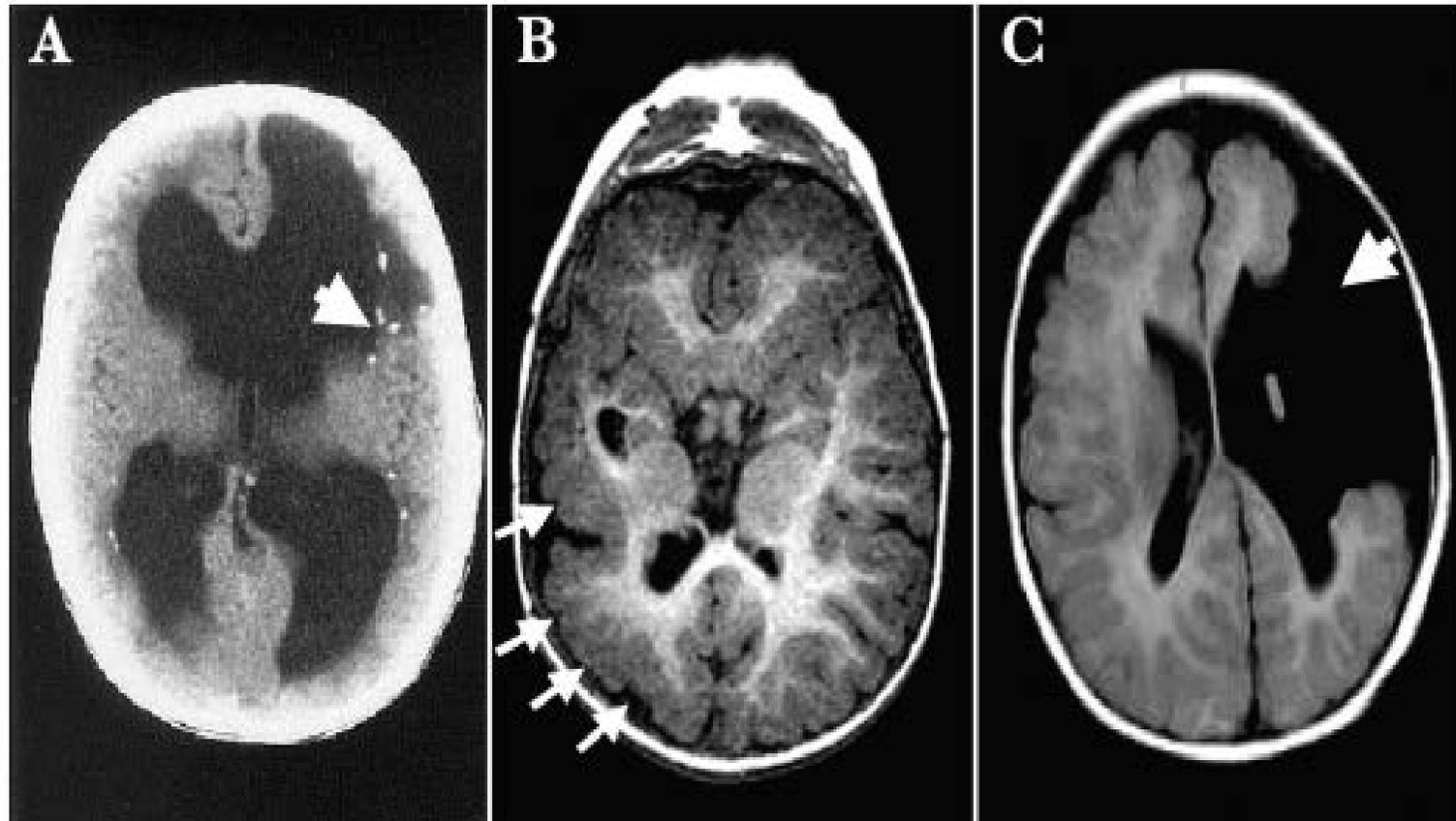


FIG. 1. Neurological outcomes of congenital CMV infection. Examples of computed tomography (A) and magnetic resonance imaging (B and C) of three infants with severe symptomatic congenital CMV infection with CNS involvement are shown. The classical pattern of injury described with congenital CMV infection involving the CNS is characterized by periventricular calcifications (panel A, arrow). Other consequences of fetal brain infection include abnormalities of neuronal migration, leading to polymicrogyria (panel B, arrows) and, in extreme cases, profound structural defects such as porencephalic cysts with associated schizencephaly (panel C, arrow).

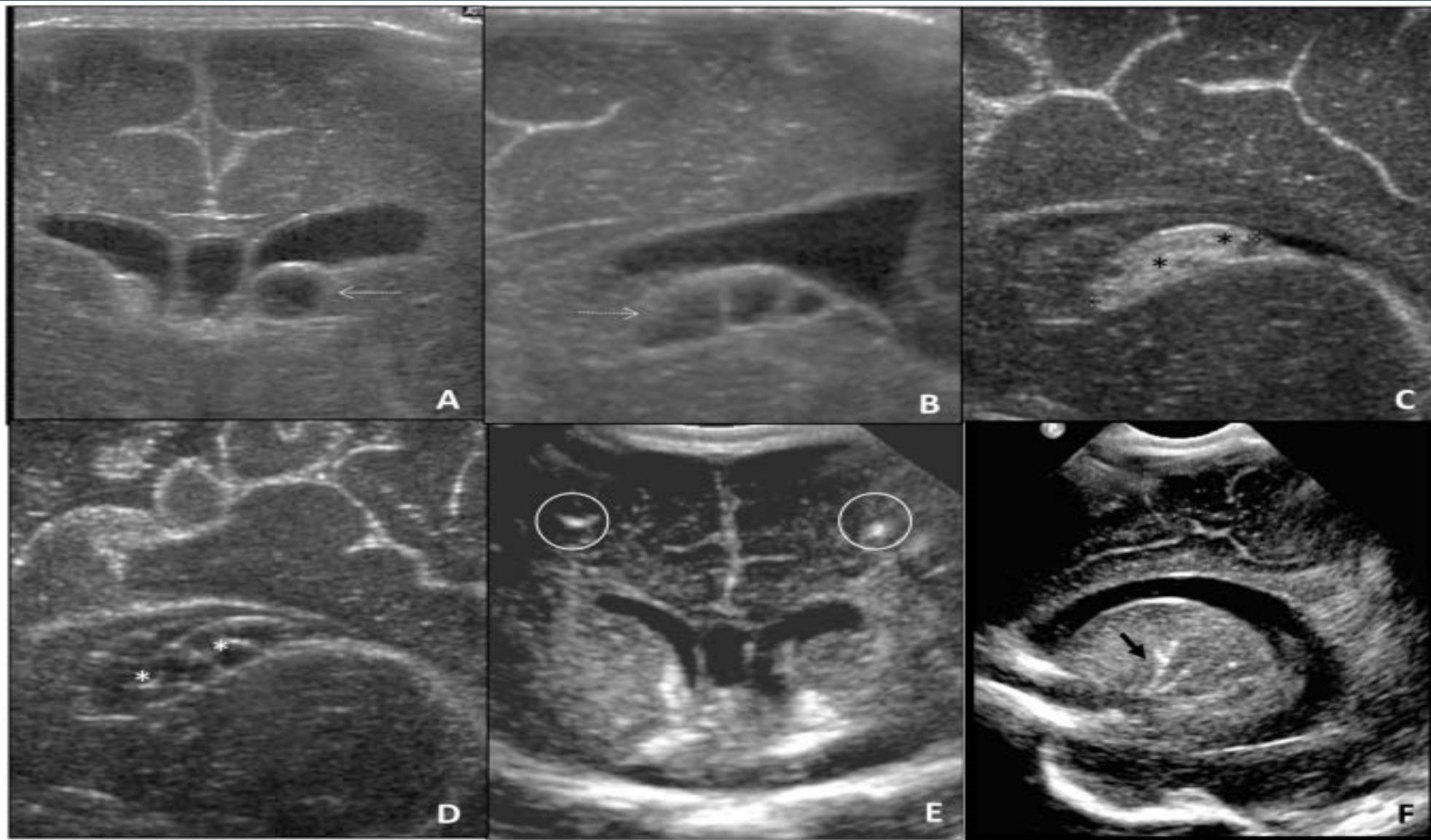


Figure 1. Cerebral US performed in neonate affected by CMV, showing periventricular cysts (dotted white arrows in (A,B)) and subependymal hemorrhage (black asterisks in (C)) evolving in periventricular cysts (white asterisks in (D)). Cerebral US performed in neonate affected by CMV, showing frontal calcifications in the coronal plane (white circles in (E)) and calcifications of the lenticulo-striatal arterioles in the sagittal plane (black arrow in (F)).

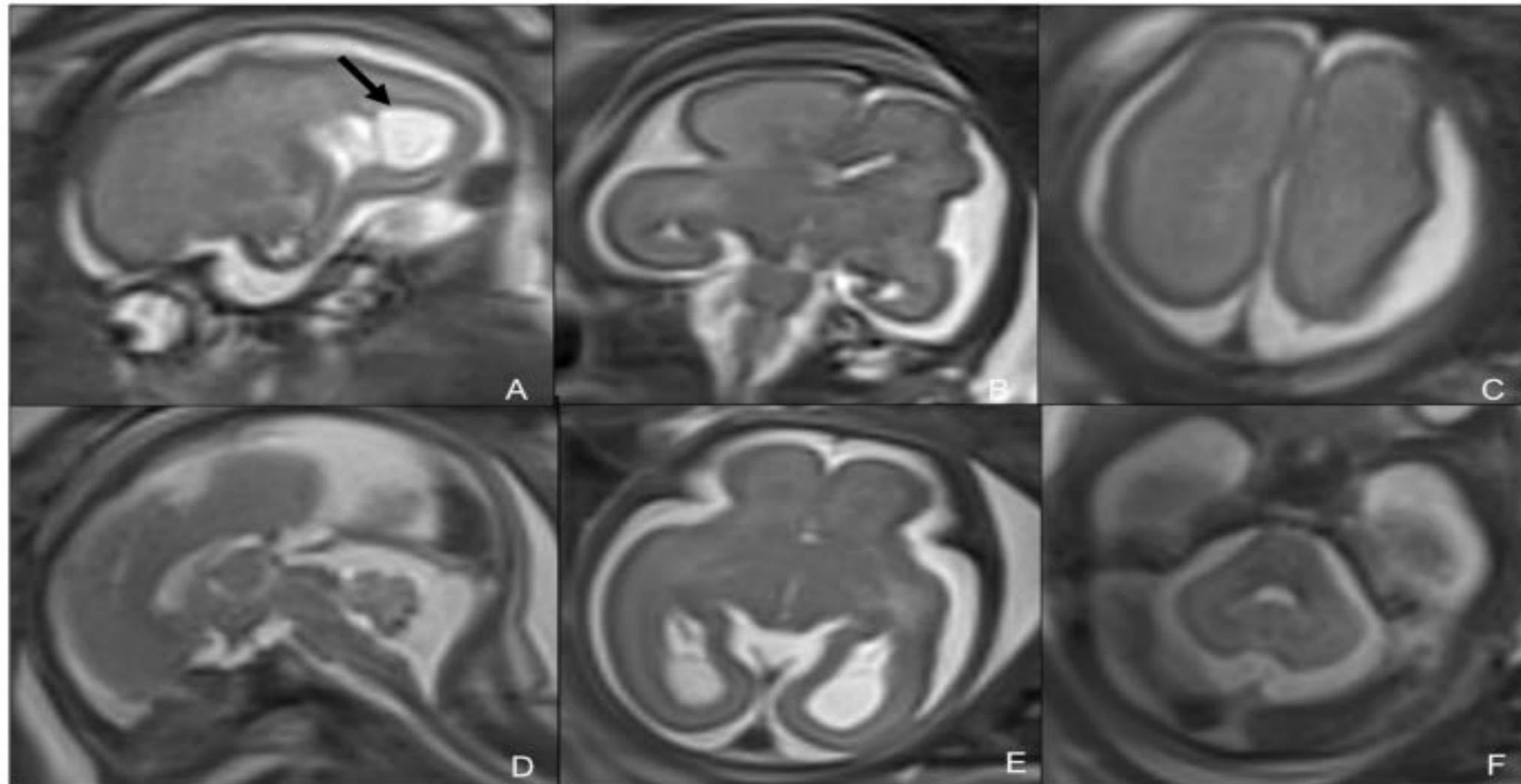


Figure 2. Fetus of 25 weeks of gestational age showing diffuse ventricular ectasis (E,F), cysternal and peri-encephalic spaces (B–F) coexisting with periventricular cysts (black arrow in (A)), and polymicrogyria (B,C). Courtesy of Mónica Rebollo Polo, Hospital Sant Joan de Déu, Barcelona, Spain.

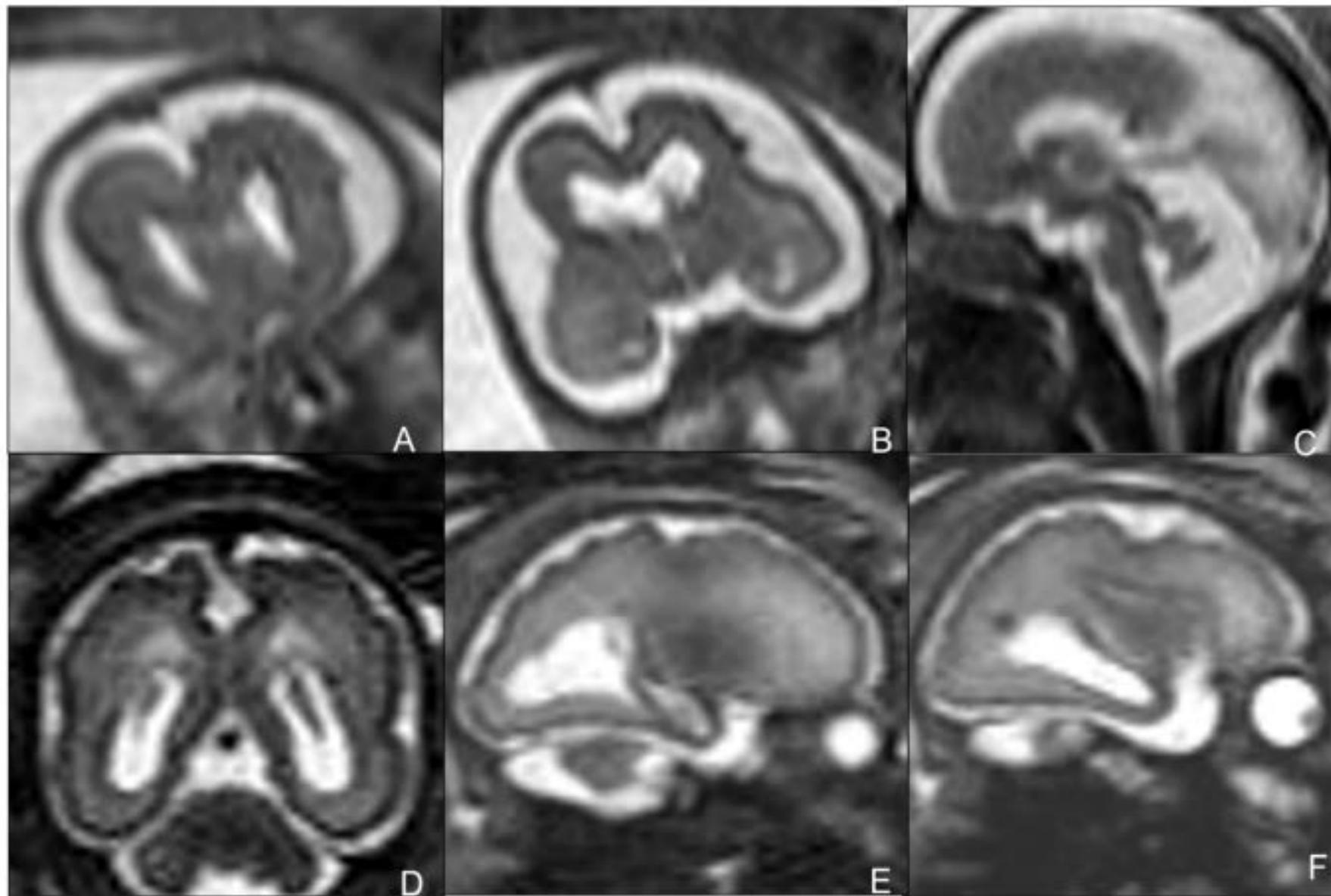


Figure 3. Fetuses of: 23 weeks of gestation age, showing polymicrogyria (A,B); 25 weeks of gestation age, showing cerebellar hypoplasia and polymicrogyria (C,D); 32 weeks of gestation age, showing white matter alterations (E,F).

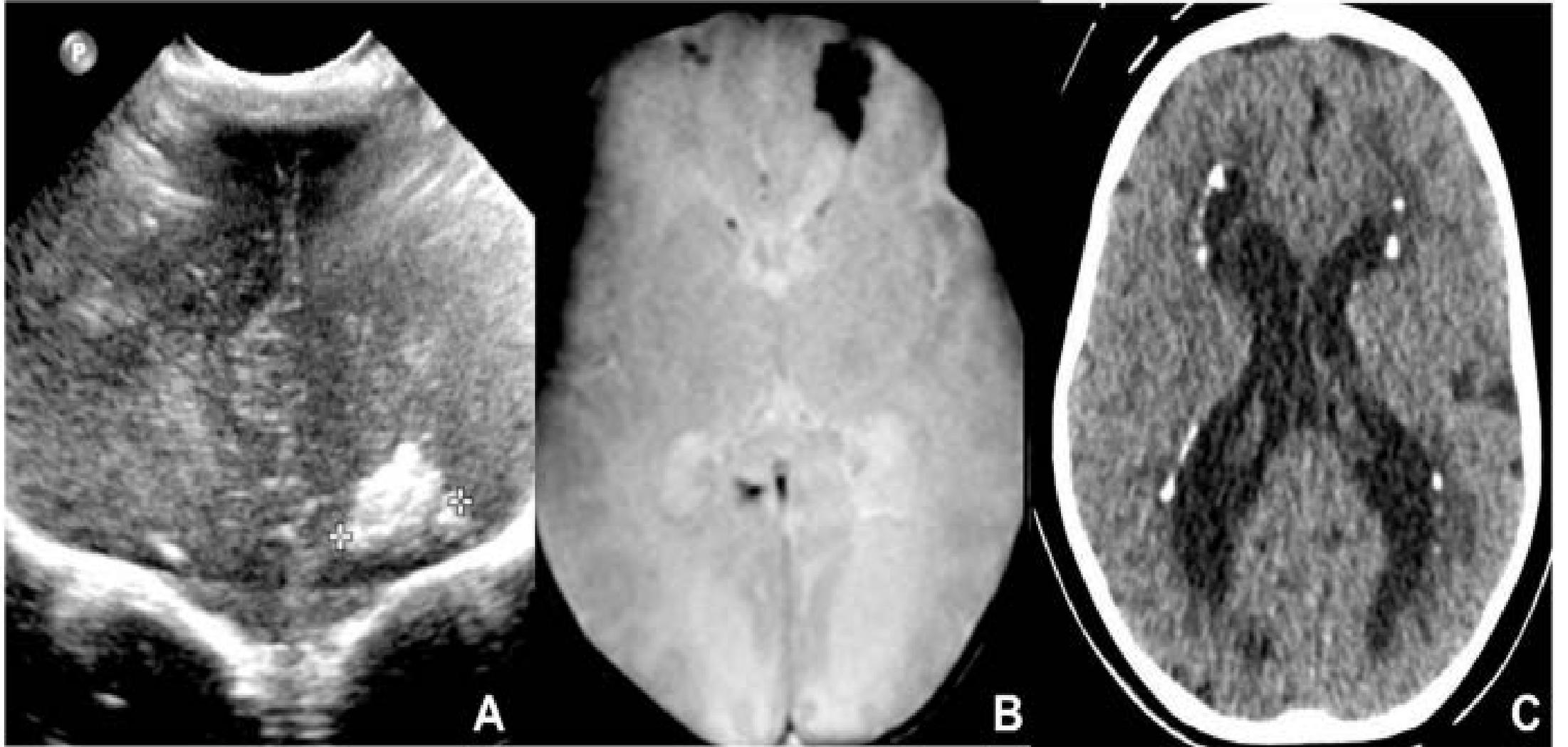


Figure 4. US (A) and MRI (B) performed in one-month-old neonate affected by CMV showing a coarse frontal calcification in the anterior coronal plane and on axial GE T2* sequence, respectively. Six-month-old child showing multiple and bilateral periventricular calcifications on axial CT (C).

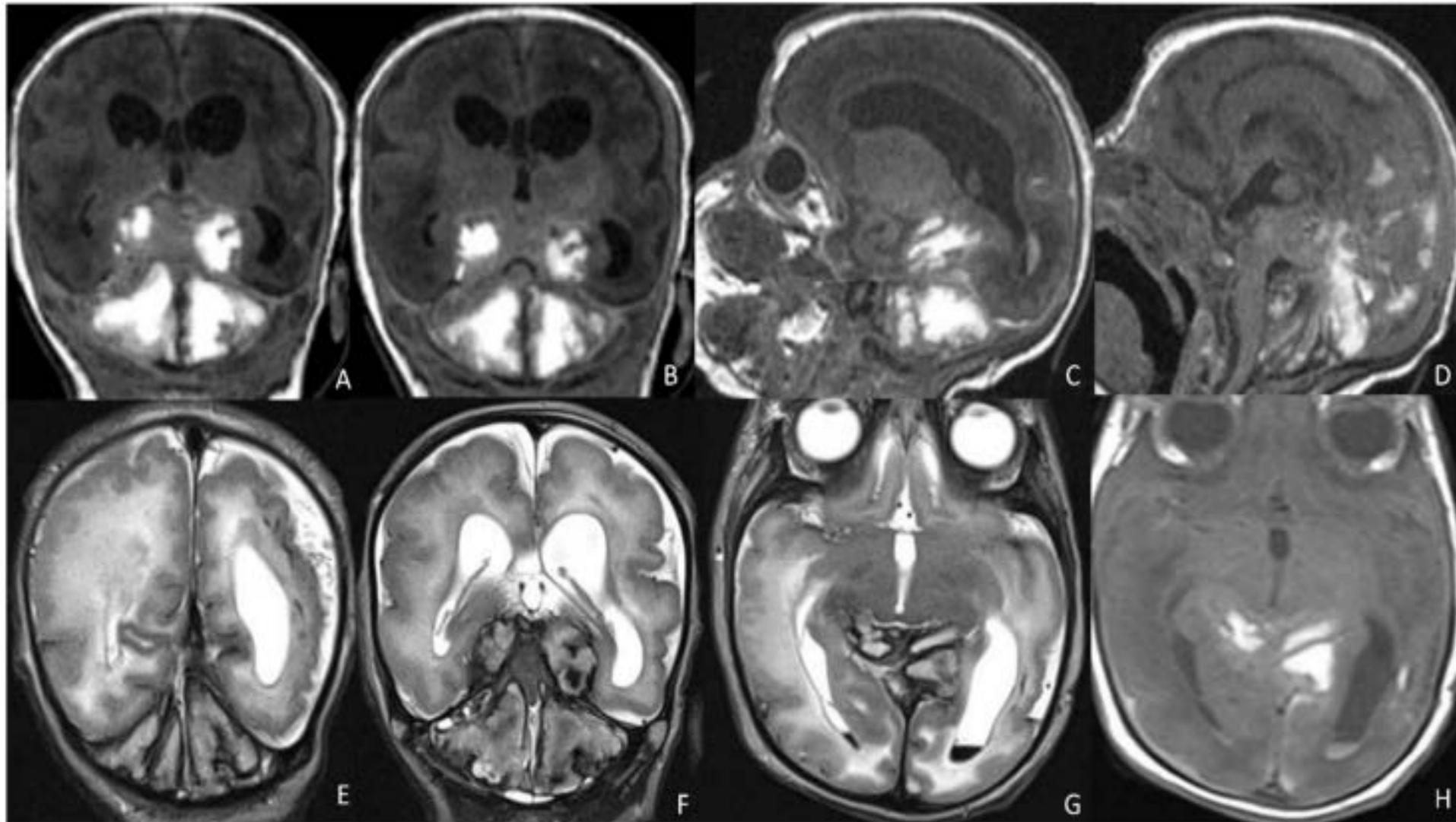


Figure 6. MRI performed in neonate affected by CMV in the first gestational trimester presenting with purpura, hepatosplenomegaly, coagulation, and neurological deficits, showing cerebellar and occipital hemorrhage coexisting with a subdural hematoma on coronal (A,B) and sagittal (C,D) T1WI and hemoventricle on coronal (E,F) and axial (G) T2WI and on axial T1WI (H).

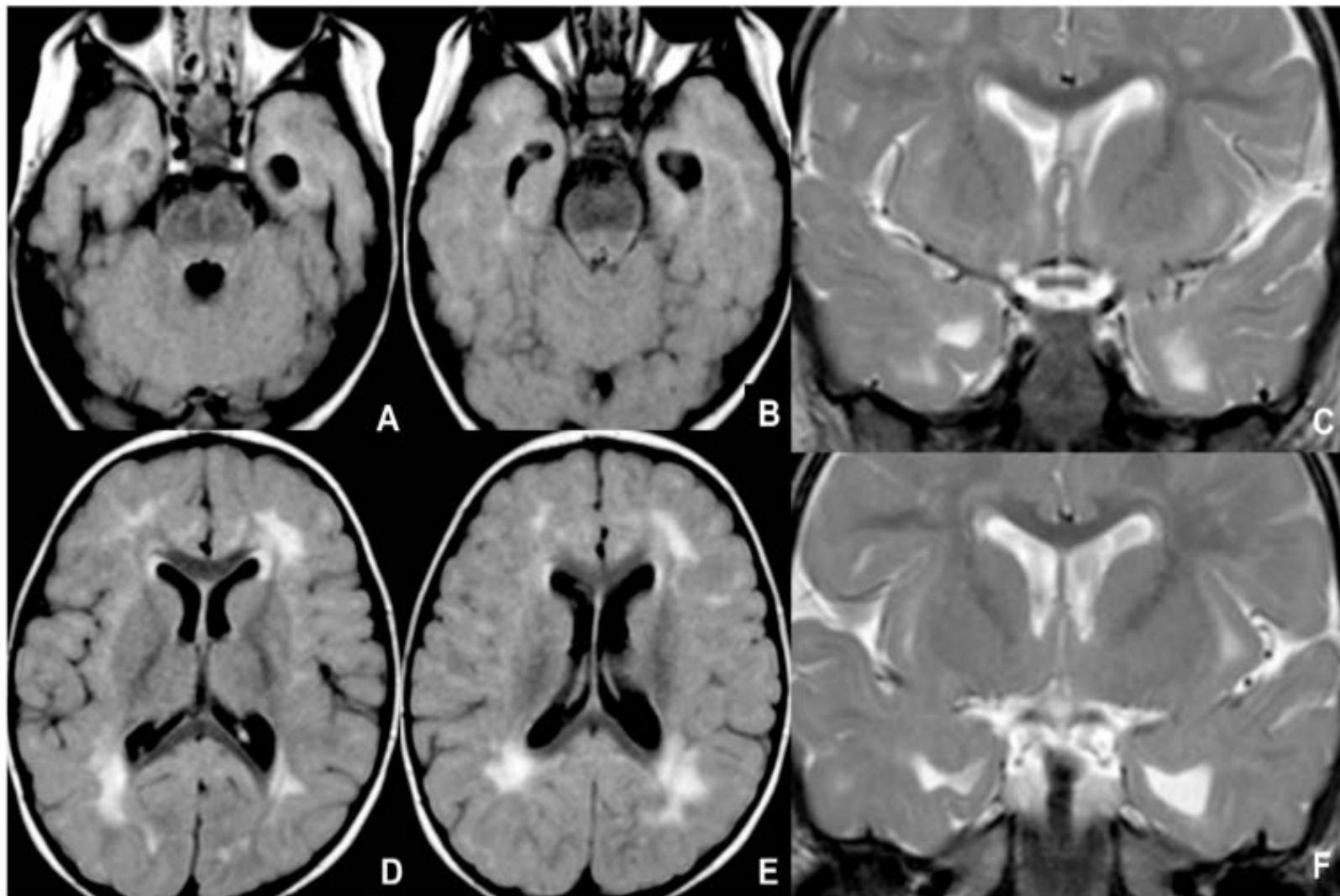


Figure 7. Seventeen-month-old child affected by CMV and presenting with post-natal deafness and neurocognitive retardation. MRI showed mesial temporal cysts on axial FLAIR (A,B), coronal T2WI images (C,F) and bilateral periventricular white matter alterations on axial FLAIR images (D,E).

Tabla 4. Definiciones operacionales, hallazgos clínicos y de laboratorio más frecuentes en RN con CMVc

Signos clínicos	Definición/Comentar	Frecuencia de presentación
Petequias o púrpura	Al nacer o en las primeras horas de vida, pueden persistir por varias semanas	50-75%
Exantema tipo "blueberry muffin"	Secundario a focos de eritropoyesis extramedular intradérmica	
Ictericia	Puede estar presente desde el primer día de vida	40-70%
Hepato-esplenomegalia	Buscar dirigidamente al examen físico	60%
Pequeño para la edad gestacional	Peso de nacimiento menor al p10	40-50%
Microcefalia	Perímetro cefálico < 2 DS para la EG	21-50%
Signos neurológicos	Letargia e hipotonía	30%
	Crisis convulsivas	7-20%
	Reflejo de succión pobre	5-10%
Coriorretinitis	Evaluado dirigidamente por oftalmólogo	10-20%
Hallazgos de laboratorio		
Aumento de transaminasas	GPT > 80 UI/L	83%
Hiperbilirrubinemia conjugada	Bilirrubinemia directa > 2 mg/dL	81%
Hemograma	Trombocitopenia: recuento plaquetas < 100.000/mm ³	70%
	Anemia: hematocrito < 40% 0-7 días, < 35% entre los 8-14 días y < 30% entre los 15 a 28 días de vida	
	Neutropenia: RAN < 1.500 céls/mm ³	5-10%
	Neutropenia profunda: RAN < 500 céls/ μ L	
LCR	Proteinorraquia > 120 g/dL	46%
	Presencia de una RPC-CMV positiva en LCR	6-20%*

Abreviaturas: CMV: citomegalovirus; RPC: reacción de polimerasa en cadena; LCR: líquido cefalorraquídeo, RAN: recuento absoluto de neutrófilos. Adaptado de: Boppana SB y cols, Clin Infect Dis. 2013;57 (Suppl 4):S178-81. Boppana SB y cols. Pediatr Infect Dis J 1992; 11:93-9.*

Cytomegalovirus Infection in Pregnancy: Prevention, Presentation, Management and Neonatal Outcomes

Megan H. Pesch^{1,2}, MD, MS , Natalie A. Saunders³, MD , Samia Abdelnabi⁴, MSN, FNP, CNM 



Figure 1. Neonate with a Blueberry Muffin Appearance Associated with Congenital Cytomegalovirus Infection

Classically described “blueberry muffin” appearance of a neonate with congenital CMV consisting of a diffuse petechial or purpuric rash and jaundice (conjugated).

Source: Johan, 2007.³⁰

Cytomegalovirus Infection in Pregnancy: Prevention, Presentation, Management and Neonatal Outcomes

Megan H. Pesch^{1,2}, MD, MS , Natalie A. Saunders³, MD , Samia Abdelnabi⁴, MSN, FNP, CNM 



Figure 1. Neonate with a Blueberry Muffin Appearance Associated with Congenital Cytomegalovirus Infection

Classically described “blueberry muffin” appearance of a neonate with congenital CMV consisting of a diffuse petechial or purpuric rash and jaundice (conjugated).

Source: Johan, 2007.³⁰

Recomendaciones # 4

Indicaciones de estudio diagnóstico de CMV congénito

- RN con antecedentes de infección materna conocida durante el embarazo (primoinfección o infección no primaria) o hallazgos en la ecografía prenatal compatibles con infección fetal (Tabla 2) (*Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia*).
- Diagnóstico de infección fetal confirmada por RPC-CMV en líquido amniótico (*Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia*).
- RN que presenten signos y síntomas compatibles con infección congénita (Tabla 4) (*Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia*).
- RN hijo de madre con infección por VIH. (*Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia*).
- RN que “no pasa” o “refiere” el tamizaje auditivo. (*Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia*)
- RN PEG grave (<p3) independiente de la causa o PEG no grave (p3-10) asociado a otro hallazgo clínico y/o laboratorio (*Recomendación Fuerte/Baja calidad de evidencia*).

Puntos claves #3: Se define CMVc como:

- ***Sintomático grave:***
- Compromiso del SNC: alteración en el examen neurológico, microcefalia, alteraciones de las neuroimágenes compatibles, pleocitosis, proteinorraquia o presencia de ADN de CMV en LCR, coriorretinitis y/o HSN uni o bilateral independiente de la severidad.
- Compromiso órgano-específico grave o multiorgánico: sepsis viral, miocarditis, hepatitis grave, hepato-esplenomegalia, neumonía, enterocolitis, trombocitopenia profunda ($< 25.000/\text{mm}^3$), síndrome hemofagocítico.
- ***Sintomático moderado:*** Compromiso moderado o persistente por más de 2 semanas de un órgano-específico compatible con infección por CMV.
- ***Sintomático leve (área gris):***
- Compromiso de un órgano aislado y en forma transitoria, como aumento de transaminasas, leve hepatomegalia o trombocitopenia leve de resolución espontánea antes de 2 semanas. O ante un PEG grave sin otra alteración.
- Este panel sugiere definir un RN como “verdaderamente asintomático” a aquel que después de una exhaustiva evaluación clínica, oftalmológica y audiológica, así como de exámenes de laboratorio e imágenes, no presenta hallazgos compatibles con CMVc.

Recomendaciones #5

Técnicas para el diagnóstico de CMV congénito

- El diagnóstico de CMVc se realiza con la determinación de RPC-CMV en orina antes de los 21 días de vida (estándar de oro actualmente). *(Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia)*
- Las muestras positivas en saliva deben ser confirmadas con una RPC-CMV en orina para detectar falsos positivos por contaminación de la muestra. *(Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia)*
- Podrían utilizarse a futuro técnicas de detección de CMV en papel filtro para el diagnóstico retrospectivo de infección congénita, cuando ésta se sospecha después de la tercera semana de vida. *(Recomendación Débil/Baja calidad de evidencia)*

Evaluación del RN con CMVc

Examen físico completo: - antropometría.

Exámenes generales: (*Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia*)

- Hemograma completo con recuento plaquetario.
- Pruebas de función hepática: GOT, GPT, GGT, bilirrubinemia total y directa.
- Pruebas de función renal: creatininemia, nitrógeno ureico, orina completa.

Estudio virológico

- RPC-CMV cuantitativa en sangre total, **que complementa el diagnóstico realizado a través de RPC-CMV en orina.** Considere que si es negativa no descarta la infección congénita. (*Recomendación Débil/Baja calidad de evidencia*)
- Estudio de LCR: (*Recomendación Fuerte/Muy baja calidad de evidencia*)
- Análisis físico químico/citológico
- RPC-CMV en LCR
- Evaluación auditiva: PEAT automatizados (*Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia*)
- Evaluación oftalmológica (*Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia*)
- Evaluación neurológica: Por neurólogo infantil o médico entrenado en evaluación neurológica del RN (*Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia*)
- Neuroimágenes: Ecografía cerebral (*Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia*) /RM (*Recomendación Fuerte/Moderada calidad de evidencia*)

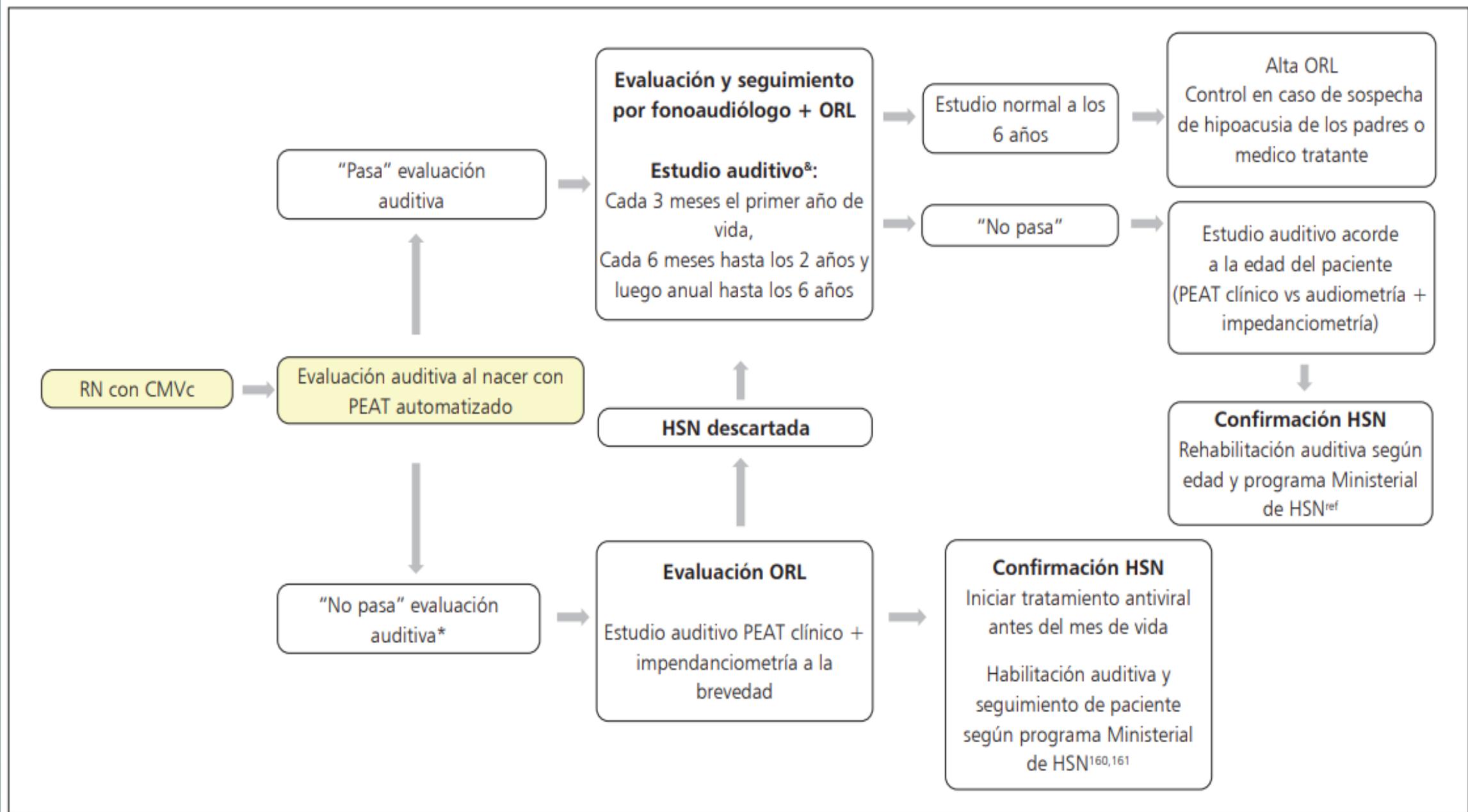


Figura 7. Evaluación auditiva y seguimiento audiológico de pacientes con CMVc. ORL: otorrinolaringólogo; PEAT: Potenciales evocados auditivos de tronco. *PEAT automatizado referido en dos oportunidades. HSN: hipoacusia sensorineural. [®]Estudio auditivo de seguimiento: PEAT automatizado.

Tratamiento de RN con CMVc

Se recomienda el tratamiento antiviral a todos los RN con CMVc sintomáticos moderados y graves (*Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia*)

La indicación de tratamiento de los pacientes con CMVc leve (área gris), deben ser analizados caso a caso (ver figura 6) (*Recomendación Débil/Baja calidad de evidencia*)

El tratamiento debe ser con VGCV. En caso que no se pueda usar la vía oral o no se cuente con el medicamento, utilizar GCV y luego cambiar a VGCV. (*Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia*)

- *Dosis de VGCV:* 16 mg/kg/dosis cada 12 hrs VO (Tabla 5).
- *Dosis de GCV:* 6 mg/kg/dosis cada 12 hrs IV (por vía central de elección)
- Se debe ajustar las dosis de antiviral según función renal.

La duración del tratamiento con VGCV debe ser por 6 meses (*Recomendación Fuerte/Alta calidad de evidencia*) y ser iniciado idealmente antes de los 30 días de vida. (*Recomendación Fuerte/Moderada calidad de evidencia*)

El tratamiento con VCGV/GCV en neonatos bajo 32 semanas de EG debe ser discutido con el(la) infectólogo(a) pediatra (*Recomendación Fuerte/Moderada calidad de evidencia*).

Hasta ahora no hay evidencia que recomiende el tratamiento de los RN con CMVc “verdadero asintomático”.

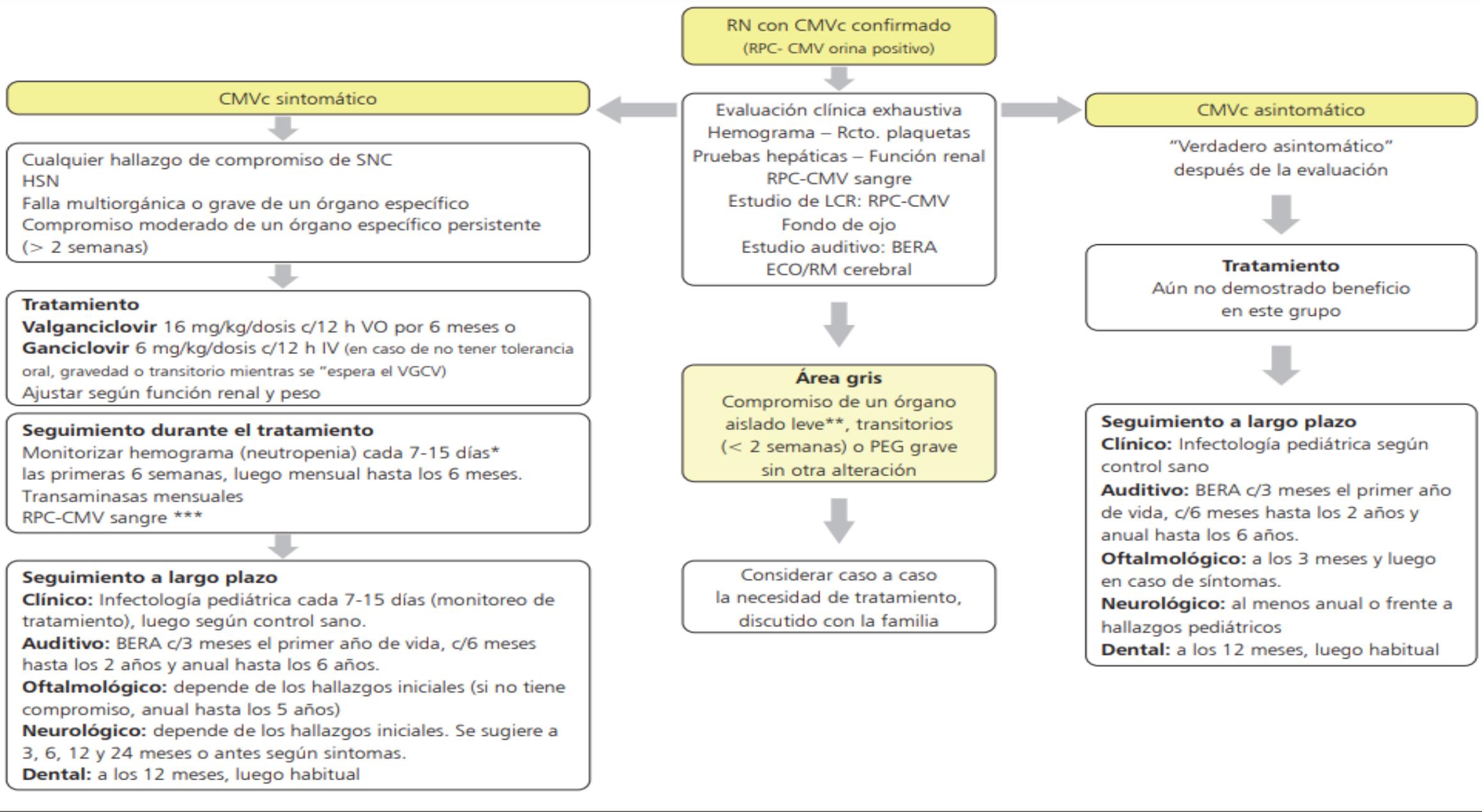


Figura 6. Algoritmo diagnóstico, tratamiento y seguimiento de RN con CMVc. *o antes si RAN < 1.500 céls/mm³. **Aumento leve de transaminasas, leve hepatomegalia o trombocitopenia leve.

Tabla 5. Consideraciones para la preparación y administración de valganciclovir

Si no cuenta con la suspensión o jarabe, se debe mandar a preparar a farmacia, como recetario magistral. Concentración habitual en RN: 30 o 50 mg/mL (puede prepararse a una mayor concentración según necesidad)

Guardar en el refrigerador a 2-8°C. No congelar

La estabilidad de la suspensión de VGCV tiene una duración de 30 días, bajo condiciones adecuadas de almacenamiento y temperatura

Administrar la dosis directamente en la boca, no mezclar con ningún líquido (agua, leche o jugos) antes de dar la dosis. Se puede administrar por sonda nasogástrica o gastrostomía

Si faltara una dosis, dar la dosis tan pronto como sea posible. Si ya es la hora de la siguiente dosis, no se debe duplicar, simplemente no administrar la dosis olvidada

Si se derrama o tiene contacto con la piel, se debe lavar la zona con abundante agua y jabón

Después de su manipulación se deben lavar las manos

Tabla 6. Brechas en el conocimiento de la infección por CMV en la mujer embarazada y RN

Epidemiología

Realizar nuevos estudios de prevalencia de CMV en la población en edad fértil, mujeres embarazadas y RN en Chile

Diagnóstico

Avanzar en el diagnóstico de laboratorio de la infección por CMV en la mujer embarazada (test de avidéz y estudio molecular en sangre y líquido amniótico)

Realizar un estudio diagnóstico exhaustivo del RN para identificar los signos y síntomas sutiles que permitan clasificar adecuadamente a los RN sintomáticos

Tratamiento

Se requiere de más estudios randomizados controlados sobre otras alternativas terapéuticas en la mujer embarazada

Se desconocen los mejores esquemas para gestantes con inmunodeficiencias, usuarias de corticosteroides o falla renal

Aún no existe información sobre el tratamiento de los RN “verdaderamente” asintomáticos o si existe algún impacto en el tratamiento de CMVc después de los 30 días de vida

Prevención

Conocimiento de la enfermedad y de su prevención tanto de las mujeres embarazadas como de los equipos de salud

Ausencia de vacunas hasta ahora, aún en fases preliminares

Cribado en el recién nacido

- ▶ La ventaja sería detectar en forma temprana la infección en pacientes asintomáticos o clínicamente inaparentes con riesgo de desarrollar Hipoacusia de inicio tardío y así realizar un seguimiento auditivo hasta la edad escolar
- ▶ Se podría realizar aquellos pacientes que refieren o no pasan en el estudio auditivo neonatal

Cribado en el recién nacido

- ▶ Los RNPT MENORES 32 semanas y de 1500 g presentan un mayor riesgo de adquirir infección de forma postnatal y presentar compromiso clínico significativo como hepatitis neutropenia trombocitopenia, apariencia séptica,neumonía y enteritis.
- ▶ El cribado al nacimiento en este grupo permitiría detectar o descartar la infección congénita y a su vez realizar diagnóstico diferencial adecuado con la presentación tardía lo cual implica una diferencia sustancial en el manejo seguimiento y pronóstico

- 
- ▶ En nuestra realidad se podría recomendar el cribado en grupo de riesgo como aquellos RN que refieren al estudio auditivo al nacer, PEG SEVERO o PEG no severo asociado a algún otro síntoma y en prematuro extremo tal como ya se hace en pacientes hijo de madre con sospecha de infección en el embarazo, RN con manifestaciones clínicas características e hijo de madre con infección por VIH

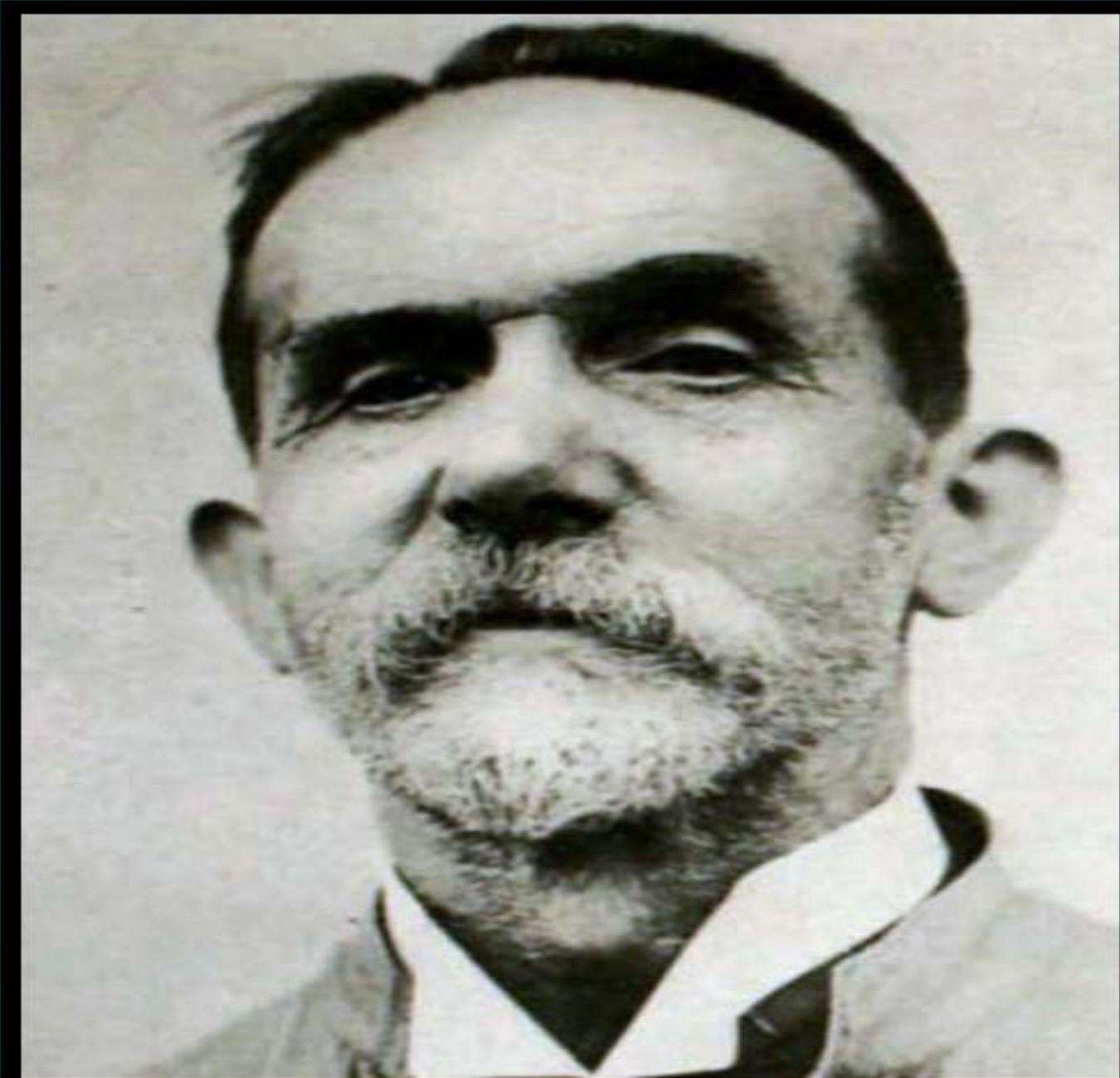
Cytomegalovirus Infection in Pregnancy: Prevention, Presentation, Management and Neonatal Outcomes

Megan H. Pesch^{1,2}, MD, MS , Natalie A. Saunders³, MD , Samia Abdelnabi⁴, MSN, FNP, CNM 

Table 1. Misconceptions and Facts about Congenital Cytomegalovirus

Misconception	Fact
cCMV is rare	cCMV is the most common TORCH infection, affecting 1 in 200 live births. ¹
cCMV cannot be prevented	Individuals may lower their risk of contracting CMV when pregnant by practicing hand hygiene and avoiding the saliva of young children. ²⁶
If a woman has had CMV in the past, she is immune	Individuals can become reinfected with a new strain of CMV when pregnant or have a reactivation of a latent infection even if they have preexisting IgG antibodies. ⁸
If neonate does not have signs of cCMV at birth, they will not have later sequelae	Neonates with cCMV but without visible signs at birth (also known as having asymptomatic cCMV) may still have hearing loss at birth and are at risk for later onset hearing loss. ¹⁰
There is no treatment for neonates with asymptomatic cCMV	Although antiviral medication is not yet proven to be safe and effective for asymptomatic neonates, treatment may also include early intervention services and close monitoring of hearing, vision, and development. ²¹
Most neonates with cCMV are diagnosed by pediatricians at birth	More than 90% of cases of cCMV go undiagnosed at birth. The majority of cases of cCMV present with subtle signs or no signs at all, which make the diagnosis challenging. ^{21,26}

Abbreviations: CMV, cytomegalovirus; cCMV, congenital cytomegalovirus infection; Ig, immunoglobulin; TORCH, Toxoplasmosis, Other, Rubella, Cytomegalovirus, Herpes Simplex Virus.





Thomas Somerscales

Artículo [Discusión](#)

Thomas Jacques Somerscales Kington, Upen Hull, [Inglaterra](#), [29 de octubre de 1842](#) - [Inglaterra](#), [27 de junio de 1927](#)) fue un profesor inglés, marino y pintor, famoso por sus cuadros de batallas navales hechos durante su estadía en [Chile](#) desde [1869](#) hasta [1892](#).

Biografía [\[editar \]](#)

Proveniente de una familia de marinos, Somerscales recorrió el mundo durante su juventud. En su segunda vez en [Valparaíso \(1869\)](#), una enfermedad no precisada lo obligó a permanecer indefinidamente en ese puerto chileno. Logró emplearse como profesor de dibujo en los colegios de habla inglesa pertenecientes a la gran [colonia británica](#) residente en Chile en dicha época.





Postnatally acquired cytomegalovirus infection in extremely premature infants: how best to manage?

Seilesh Kadambari,¹ Elizabeth Whittaker,^{2,3} Hermione Lyall²

- ▶ Más del 80% de las madres CMV + lo excretan a través de la leche
- ▶ Su detección va en incremento , con niveles máximos entre las 4 y 8 semanas (FR RPM)
- ▶ Hasta el 37- 59% de los RNPT 32 semanas se pueden infectar
- ▶ Síntomas de 0 a 37% (promedio 3.7%)
- ▶ Sepsis 0-13,8%(0,7%)
- ▶ En un estudio donde participaron 87 pretérminos donde se pasteurizó la leche sólo el 2,3% se contagiaron vs el 20,5% del histórico

- 
- ▶ CMV sintomático ocurre típicamente entre el 2° y 3° mes de vida
 - ▶ Atribuir síntomas al CMV es un desafío no menor
 - ▶ La indicación de tratamiento es para suprimir la viremia activa y suprimir lesión de órganos comprometidos más que alterar el curso de una infección crónica
 - ▶ El tratamiento puede ser más corto
 - ▶ Si no hay respuesta considerar inmunodeficiencia

Table 2 Table of clinical presentations to trigger testing for pCMV

Risk factors	<ul style="list-style-type: none">▶ <32 weeks' gestation▶ <1500 g birth weight▶ Exposed to breast milk from a CMV-seropositive mother
Clinical features	<ul style="list-style-type: none">▶ Sepsis-like symptoms▶ Respiratory distress▶ Hepatomegaly▶ Splenomegaly▶ Cholestatic jaundice▶ NEC▶ BPD
Abnormal laboratory markers	<ul style="list-style-type: none">▶ Thrombocytopenia ($<100 \times 10^9/\mu\text{L}$)▶ Neutropenia ($<0.5/\text{mm}^3$)▶ Raised liver enzymes (AST >150 U/L, ALT >90 U/L, Gamma GT >200 IU/L)▶ Conjugated hyperbilirubinaemia
Imaging	<ul style="list-style-type: none">▶ CXR: evidence of pneumonitis▶ CrUSS: lenticulostriatal vasculopathy, germinolytic cysts▶ Findings consistent with NEC

BPD, bronchopulmonary dysplasia; CMV, cytomegalovirus; CrUSS, cranial ultrasound scan; CXR, chest X-ray; NEC, necrotising enterocolitis; pCMV, postnatal cytomegalovirus.

Postnatal Cytomegalovirus Infection Through Human Milk in Preterm Infants

Transmission, Clinical Presentation, and Prevention

Clin Perinatol ■ (2016) ■-■
<http://dx.doi.org/10.1016/j.clp.2016.11.012>

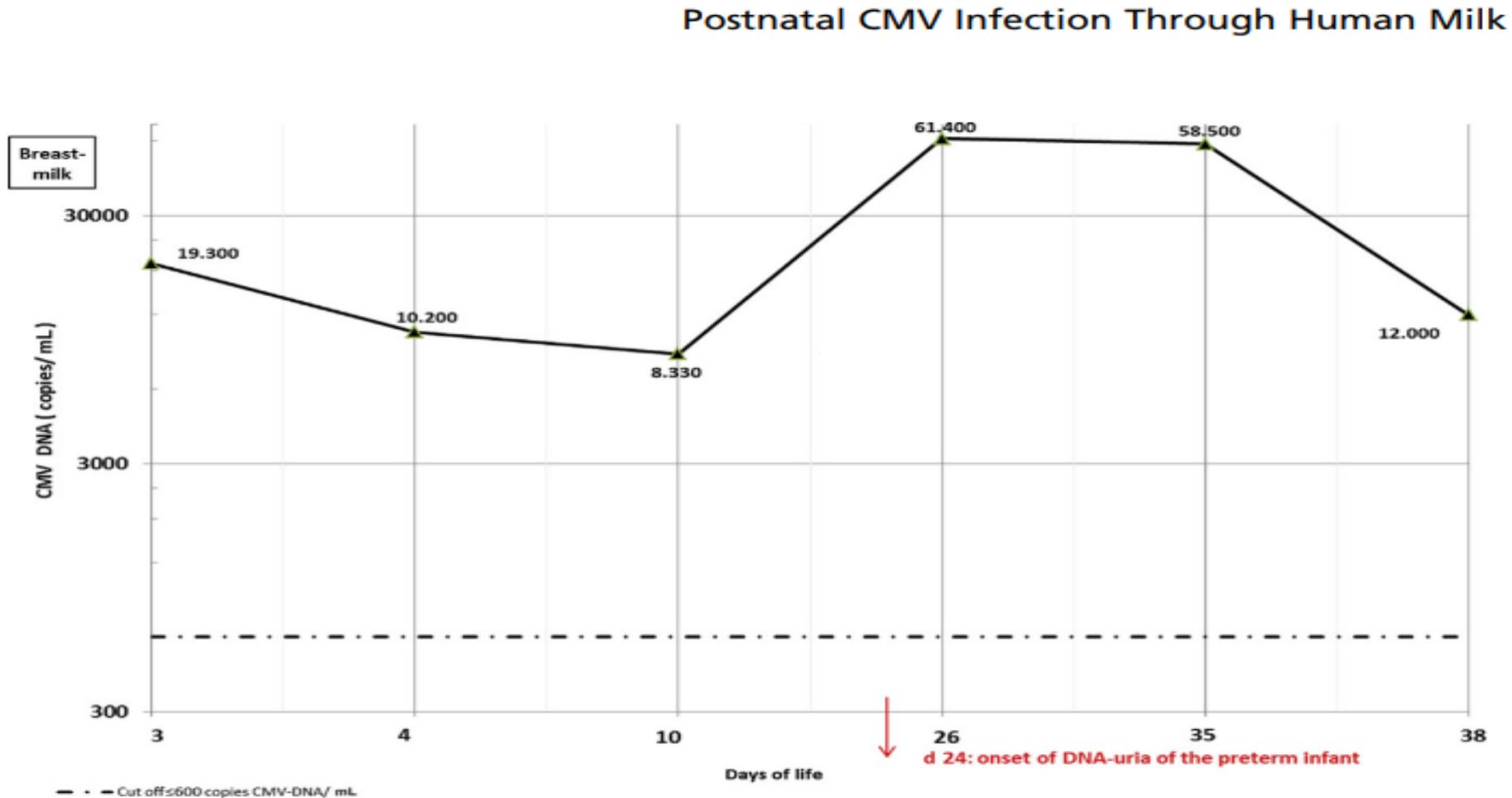


Fig. 1. Early reactivation of CMV in colostrum on day 3 postpartum. Viral DNA lactia was detected using quantitative real-time PCR (CMV R-gene Argene, France) from the milk whey fraction following centrifugation and a 40 μ M filtration step.

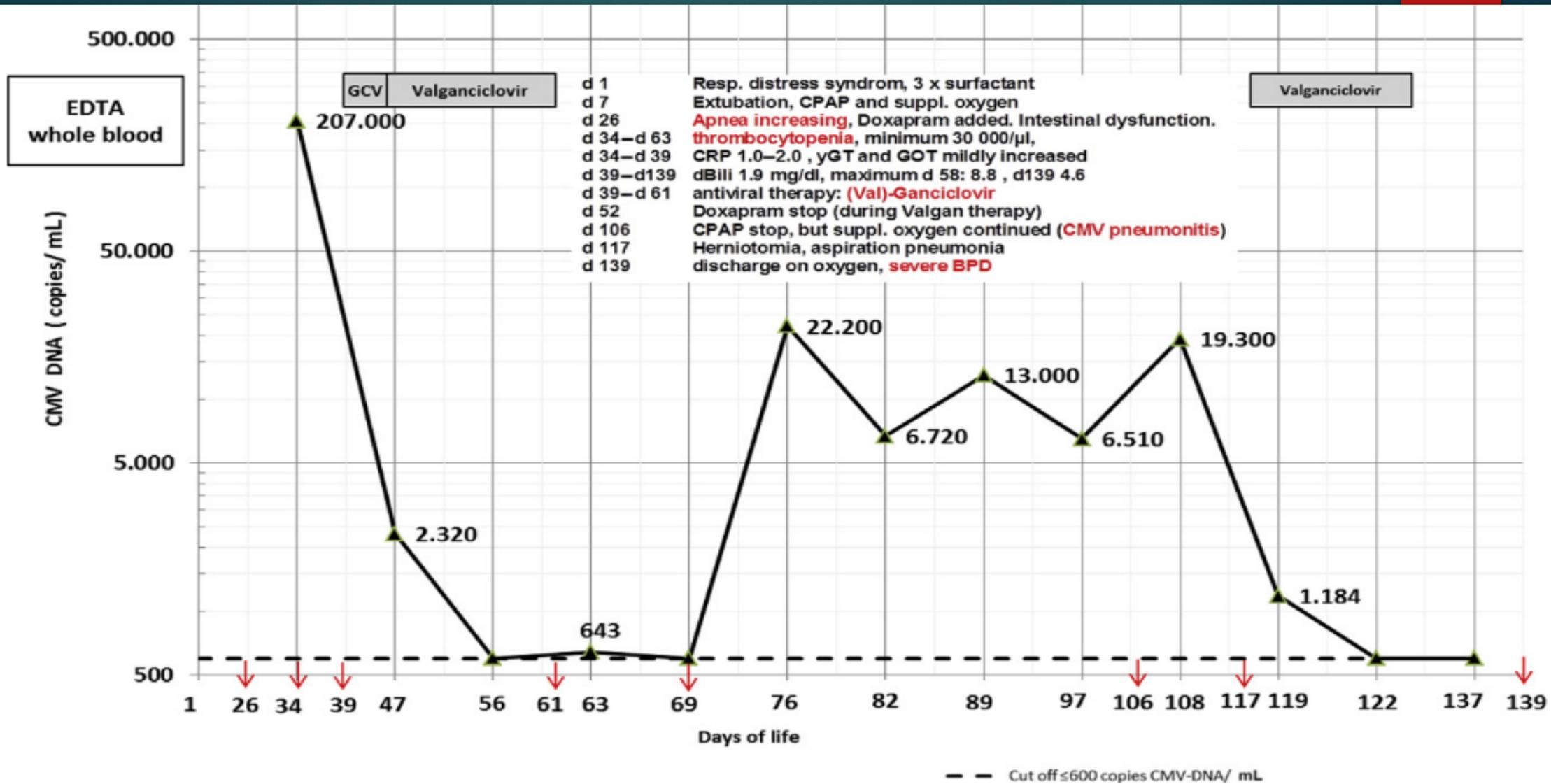


Fig. 3. CMV viral load from EDTA whole blood before, during, and after antiviral therapy. Detection of high viral load in peripheral blood at day 34 postpartum using quantitative real-time PCR (CMV R-gene Argene, France). In contrast to urine, the onset of the presence of the virus in blood cannot be given.

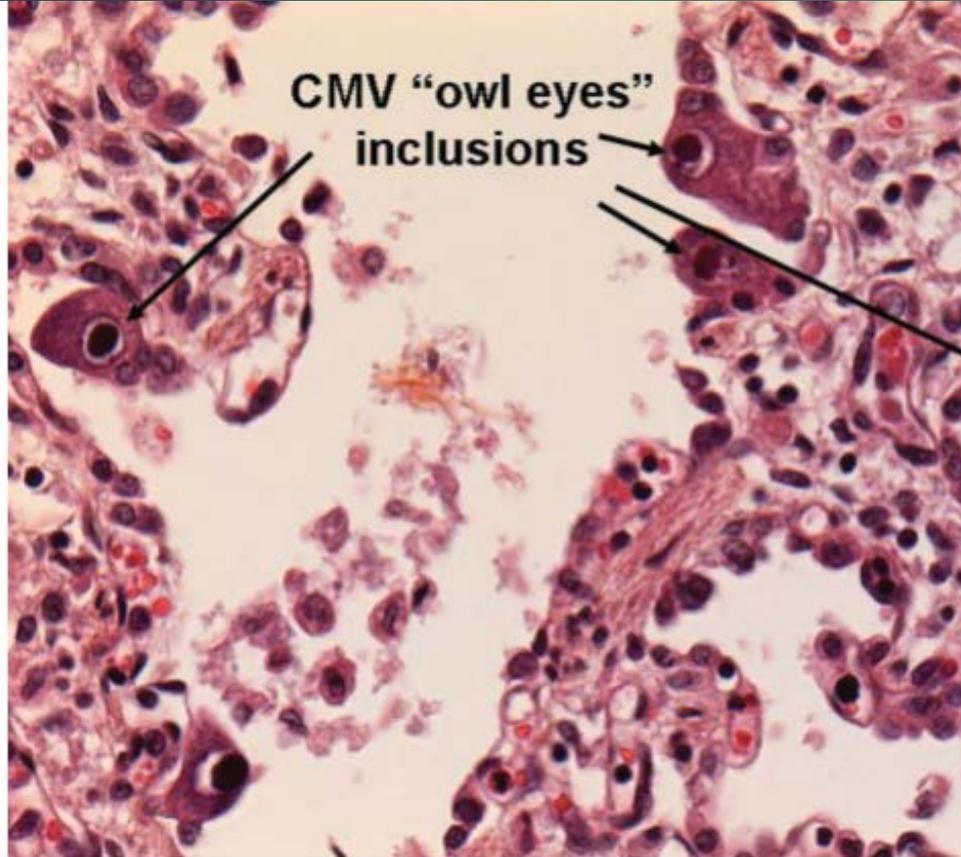
Clinical Findings and Autopsy of a Preterm Infant with Breast Milk-Acquired Cytomegalovirus Infection

Lopes Anne-Aurélié¹ Belhabri Souad, MD² Karaoui Leila, MD²

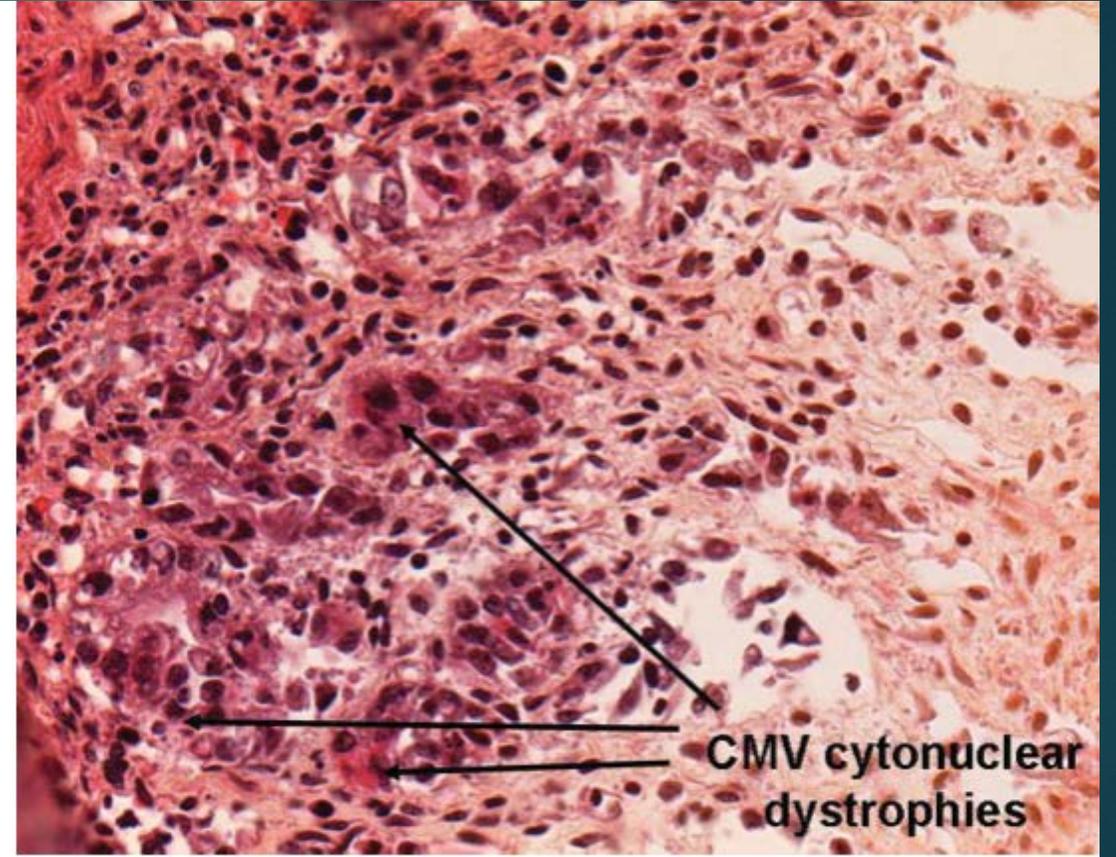
¹ Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, Paris, France
² Service de Réanimation Néonatale, Centre Hospitalier de Meaux, Meaux, France

Address for correspondence: Lopes Anne-Aurélié, Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie, 15 Rue de l'École de Médecine, 75006 Paris, France (e-mail: anne-aurelie@club-internet.fr).

Am J Perinatol Rep 2016;6:e198–e202.



Pneumocytes with typical CMV "owl eyes" inclusions. CMV, cytomegalovirus.

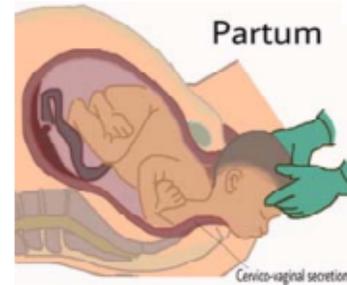
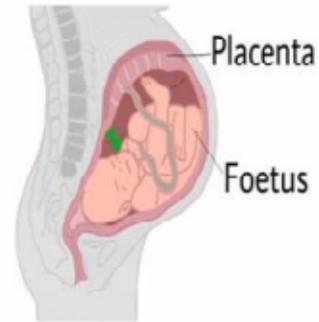


Gastric glands with cytonuclear dystrophies typical of CMV infection. CMV, cytomegalovirus.

Flaminia Bardanzellu^{*}, Vassilios Fanos and Alessandra Reali

TRANSPLACENT

CMV can pass through placenta and infect the foetus.
Risk: 20% in the first trimester; 75% in the third trimester



INTRA-PARTUM

CMV can be shed with cervico-vaginal secretions and infect the newborn

BREAST MILK

CMV can be shed with BM.
Viral elimination would begin in the 1^o week reaching a peak at 4-8 wks



Impact of breast milk-acquired cytomegalovirus infection in premature infants: Pathogenesis, prevention, and clinical consequences?

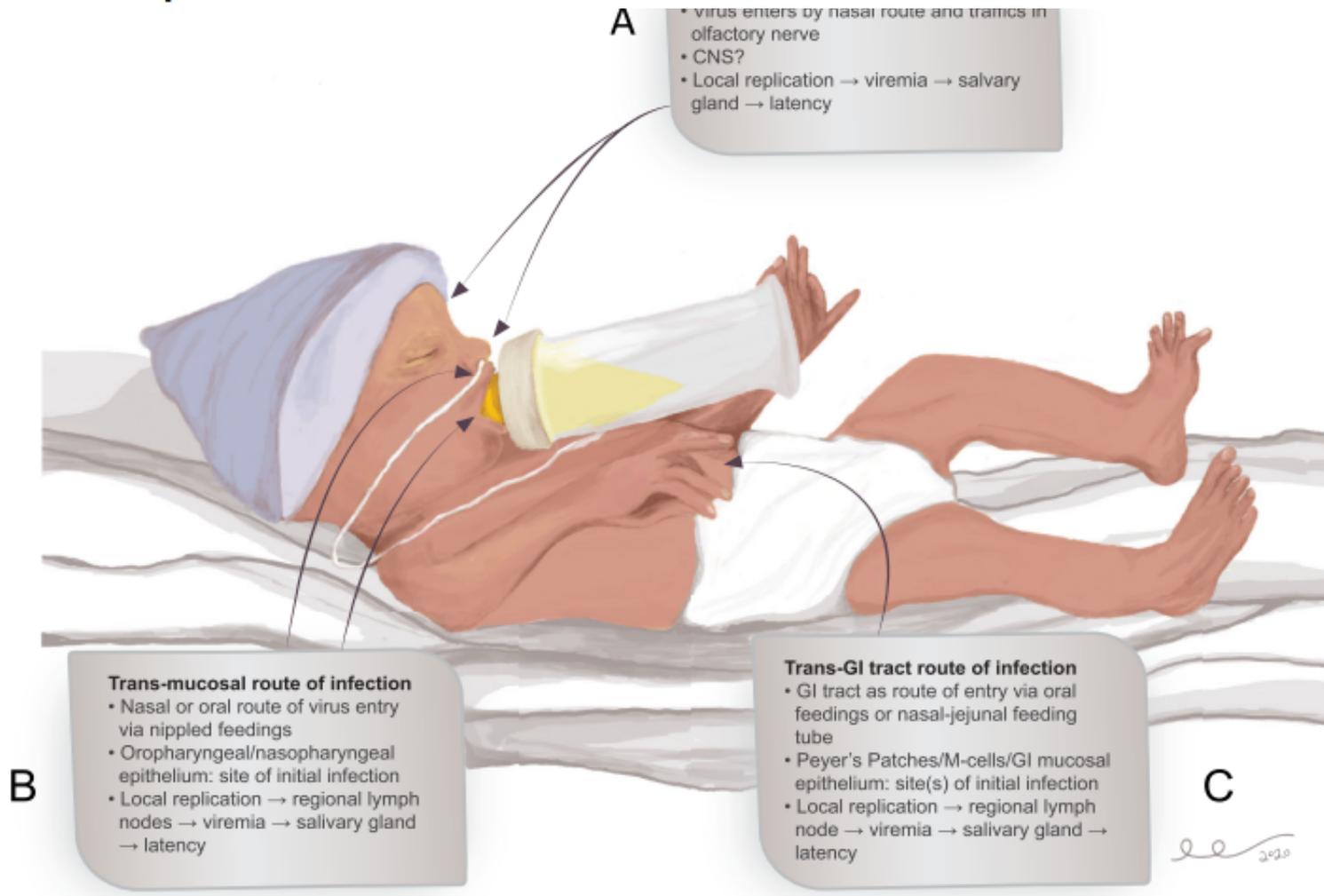


FIGURE 1 Potential and postulated routes of entry for CMV infection in the VLBW premature infant. Possible routes of entry include trans-olfactory (Panel A), trans-mucosal in the oropharynx and/or nasopharynx (Panel B), and trans-jejunal via intestinal epithelial cells, Peyer's patches, or M-cells (Panel C). These routes of entry are not mutually exclusive. The trans-olfactory route has been identified in murine models²⁵ but not validated in human infants. Unresolved questions include whether cell-free or cell-associated virus in milk is infectious. It is presumed that viremia ensues irrespective of the route(s) involved, followed by salivary gland seeding and establishment of latent/persistent infection

Table 1. Description of the available techniques, its efficacy in CMV inactivation and action on breast milk composition.

Technique	Definition	Efficacy on CMV Inactivation	Effect on BM Components
Long-term Pasteurization	Heating: <ul style="list-style-type: none"> • 62,5 °C for 30 min [6, 10, 95, 96] • 63 °C for 30 min [16] 	It induces the complete CMV eradication. Maximally efficacious in preventing CMV transmission [1, 6, 10, 16, 28, 90, 95-97, 106]	It modifies the composition reducing nutritional, immunological and endocrinological properties [1, 6, 23, 28, 98, 99, 107], damaging Ig and lymphocytes [10], lactoferrin, lysozyme and secretory IgA, bioactive factors, hormones [96]
Short-term Pasteurization	Heating: <ul style="list-style-type: none"> • 70 °C for 5 min [10] • 72 °C for 10 sec [1,100] • 62 °C for 5 sec [16] 	It seems promising in inactivating CMV and preventing its transmission [10, 16, 28, 90, 95]	It preserves nutritional and immunological components, enzymes, hormones, growth factors and CMV-specific Ab [10, 16, 28, 90, 95]
Freezing	Freeze thawing: <ul style="list-style-type: none"> • - 20°C for a time ranging from 18 h to 10 d [3, 10, 16, 23, 28, 101-103] 	It can reduce viral concentration, without completely eliminating it [1, 3, 10, 16, 20, 23, 28, 101-103, 108]. <i>In vitro</i> studies (several days) showed the complete CMV elimination, but there are still discordant results in this field [1, 6, 28, 61, 97]	It does not modify composition and nutritional and immunological properties [1, 3, 6, 10, 16, 23, 28, 98, 99, 101-103, 108]
UV-Irradiation	<ul style="list-style-type: none"> • Uv at 250 nm for several time intervals (10-50 sec) at the distance of 1, 2, 3, 4 cm from the light [96] 	It seems promising in eradicating CMV [16, 96, 104] However, some CMV related proteins are not fully eradicated and that a little viral gene transcription can still occur [96]	It seems to preserve beneficial components, such as lactoferrin, lysozyme and secretory IgA [96]
Microwave-Irradiation	<ul style="list-style-type: none"> • High power (750 W) • Low power (500 W) for 30 sec [104] 	It seems promising in eradicating CMV [16, 96, 104] <ul style="list-style-type: none"> • High power irradiation induced the complete inactivation of CMV. • Low power irradiation showed a failure rate of 13% [104] 	Few studies investigate its effects on immunological, bioactive, cellular and nutritive components. It would induce a little decrease in the total content of Ig, without modifying fatty acids' composition [104, 105]

CMV = Cytomegalovirus; BM = Breast milk; min = minutes; sec = seconds; d = days; Ig = immunoglobulins; Ab = antibodies; Uv = ultraviolet; nm = nanometers; cm = centimeters; W = watts.



UNIVERSIDAD DE CHILE

PROTOCOLO PARA REGISTRO DE INVESTIGACIÓN

***INFECCIÓN POR CITOMEGALOVIRUS CONGENITO:
BINOMIO MADRE-HIJO***

UNIVERSIDAD DE CHILE

Investigador Responsable: Dra. Giannina Izquierdo
Profesora Asistente, Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Sur, Facultad de
Medicina, Universidad de Chile
Complejo Asistencial Barros Luco Trudeau
Hospital Exequiel González Cortés

2. JUSTIFICACIÓN DEL REGISTRO

Los datos obtenidos del registro tienen como objetivo primordial desarrollar proyectos y protocolos de investigación que contribuyan a fomentar el desarrollo de conocimientos por parte del equipo y que puedan aplicarse a mejorar la atención de nuestros pacientes, además de influir positivamente en el perfil profesional del equipo de salud. Es así como la implementación de un registro permitiría:

- Realizar el “diagnóstico o situación actual” de la infección por CMV en la embarazada y/o RN de los centros clínicos adheridos al Registro (todos Campus Clínicos de la Universidad de Chile)
- Conocer numéricamente y caracterizar la población de pacientes (embarazadas y/o RN) con CMV.
- Cuantificar la magnitud de la carga de enfermedad de CMVc en la demanda hospitalaria y seguimiento ambulatorio.
- Disponer de información necesaria para planificar la atención médica (recurso humano), metodología diagnóstica (recurso laboratorio) y terapéutica (recursos terapéuticos)
- Dar a conocer los resultados del trabajo del equipo multidisciplinario (neonatólogos, infectólogos, gineco-obstétricas) y con ello fortalecer su labor en nuestro centro.
- Contribuir con estudios multicéntricos nacionales que permitan ampliar el conocimiento sobre nuestra población nacional de pacientes con CMVc.



Inicio de sesión



Para solicitar nuevos usuarios: [Pincha aquí](#)

Asesoría Online: [Regístrate aquí](#)

Materiales de entrenamiento: [Pincha aquí](#)

Cómo citar REDCap en sus publicaciones: [Link](#)

Inicie sesión con su nombre de usuario y contraseña. Si tiene problemas para iniciar sesión, comuníquese con [Anne Lagomarcino](#).

Nombre de
usuario:

maparedes

Contraseña:

.....

Inicio de sesión

Table 1. Main radiological features of TORCH infections.

	Calcifications	Ventricles	Cortex	White Matter	Other
CMV	Periventricular, punctate	Ventriculomegaly	Polymicrogyria, lissencephaly, schizencephaly	Periventricular delayed myelination, Germinolitic cysts, Temporal cyst	Hemorrhage (rare). Cerebellum hypoplasia
TOXOPLASMOSIS	Extensive and most commonly in basal ganglia, thalami, cerebral cortex, and periventricular tissue	Hydrocephalus, Hydranencephaly (rare)	Microcephaly, Macrocephaly, Porencephaly	Microcephaly, Macrocephaly, Porencephaly	Aqueduct occlusion/stenosis secondary to epididymitis
HSV	Less common	Ventriculomegaly, hydranencephaly	Microcephaly, Porencephaly	Microcephaly, Porencephaly	Corpus callosum agenesis, microphthalmia, meningeal involvement
RUBELLA	Basal ganglia and periventricular	Ventriculomegaly	Polymicrogyria	Extensive multifocal white matter hyperintensity, mainly in the frontal lobes	Subependymal cysts, leucostriate vasculopathy, myelination delay, cerebellar hypoplasia
PARVOVIRUS	Less common	Ventricular dilatation	Ischemic and hemorrhagic strokes, Polymicrogyria (rare), heterotopia (rare)	Ischemic and hemorrhagic strokes	Cerebral vasculitis, hydrops
SARS-COVID19	/	Intraventricular hemorrhage	Parenchymal hemorrhage, cerebral ischemia	Periventricular leukomalacia, parenchymal hemorrhage, cerebral ischemia	Cerebral vein thrombosis
ZIKA VIRUS	Corticomedullary junction in frontal and parietal lobes, less frequently in the thalamus, basal ganglia, cortex, and periventricular regions	Ventriculomegaly	Microcephaly, polymicrogyria, gyral simplification, pachygyria-lissencephaly, opercular dysplasia, heterotopia	Microcephaly, delayed myelination, dysmyelination, hypoplasia of corticospinal tracts	Pseudocysts in the occipital horns, asymmetrical microphthalmia, cataracts, optic nerve atrophy, coloboma, lens defects, herniation of the orbital fat into the cranial vault, thin spinal cord

S C O R T C H



Syphilis



CMV



Other*



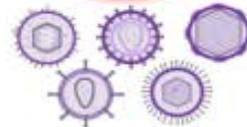
Rubella



Toxoplasmosis



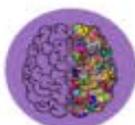
Chickenpox (Varicella Zoster Virus)



HSV, HIV, HTLV-1, HBV, HCV

Don't Forget!

SIGNS



- Intracranial calcifications
- Microcephaly
- Hydrocephaly
- Seizures
- Pseudoparalysis



- Microphthalmia
- Congenital cataracts
- Chorioretinitis/Keratitis
- Sensorineural hearing loss/Failed newborn hearing screen
- Haemorrhagic rhinitis
- Saddle nose



- Hepatitis
- Hepatomegaly
- Splenomegaly
- Jaundice
- Ascites



- Bony abnormalities
- Limb malformations



- DIC
- Anaemia/Cytopaenias
- Low Platelets
- Bleeding
- Lymphadenopathy



- Vesiculobullous lesions
- Pustular lesions
- Scarring lesions
- Petechiae/purpura
- Condylomata lata
- Desquamation (hands/feet)



- Intrauterine growth restriction
- Oligo/polyhydramnios
- Hydrops



- Sepsis
- Myocarditis
- Congenital cardiac anomalies
- Cranial

TESTS



*Paired sample with mum



- Routine: FBC, U&Es, LFTs, conjugated bilirubin, coagulation
- Serology: *Toxoplasmosis (Toxo), Syphilis*, HBV serology
- Blood PCRs: CMV, HIV, HCV, Toxo, Rubella, Parvovirus, Enterovirus
- High endemic area exposure: Zika, Chagas, HTLV-1 serology, Malaria film + RDT
- Saliva swab: CMV, Rubella PCR
- Stool: Enterovirus PCR
- If skin lesions present:
 - Swab for Enterovirus, VZV, HSV, and Syphilis PCR
 - Bacterial swab for C&S
- LP if any CNS symptoms, sepsis, skin lesions, positive syphilis test
- CSF: Toxo, CMV, Enterovirus PCR, Syphilis serology

- Postnatal Maternal Serology: CMV, *Syphilis, Toxo* (seroconversion serology)
- Has booking bloods - Add serology for: CMV, Toxo, HCV, HTLV-1 (+ Zika /Chagas/Malaria if been to endemic area)
- No antenatal care/no booking bloods: - urgent HIV, *Syphilis*, HBV serology, additional serology as clinically indicated



- Urine: CMV PCR, Urinalysis



- Newborn blood spot: add CMV PCR



- Eyes: Ophthalmology review +/- HSV, VZV PCR
- Ears: Audiology testing
- Nasal Discharge/NPA: Syphilis, Rubella, Enterovirus PCR



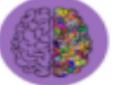
- Imaging: Brain MRI, cranial US
- Musculoskeletal x-rays as required



- Placenta: obtain and send to histopathology and microbiology/virology as *suspected congenital infection* PCRs as appropriate



- Obtain antenatal US/blood results/amniocentesis/booking bloods

CLINICAL SCENARIO	S	C	O	R	T	C	H	SCORTCH TESTS*					
 Sepsis: e.g. meningococcal meningitis, DIC, multi-organ failure			 ENT	 MAL	—	—			 HSV	—	—		SYPHILIS <ul style="list-style-type: none"> - Paired maternal/infant serology - Audiology + ophthalmology review - PCR: NPA/nasal secretions/skin lesions - CSF: cells, protein, glucose, syphilis serology - Limb x-rays as clinically indicated
 Abnormal Brain Development: microcephaly, hydrocephalus, intracranial calcifications			 ZIK	 PAR	—				—	—	—		CMV <ul style="list-style-type: none"> - Audiology + ophthalmology review - PCR: bloods + urine OR saliva - Head MRI/US - PCR on Newborn blood spot - Maternal serology + add CMV serology to booking bloods
 Blueberry muffin baby: extramedullary haematopoiesis, petechiae or purpura, metastases			 PAR	—	—				 HSV	—	—		Other <ul style="list-style-type: none"> - Parvovirus B19 (PAR): Blood PCR - Enterovirus (ENT): PCR: blood, CSF, stool, and NPA/nasal secretions +/- skin lesions - Zika Virus (ZIK)†: Neonatal serology, head MRI/US, audiology, ophthalmology review, addition of Zika serology to booking bloods - Chagas (CHA)†: Neonate serology, +booking blood serology - Malaria (MAL)†: blood film and rapid diagnostic test
 Baby with blisters			—	—	—		—		 HSV	—	—		
 Baby with eye disease: cataracts, corneal scarring, chorioretinitis, glaucoma, microphthalmia			 ZIK	—	—				 HSV	—	—		
 Hearing loss			 ZIK	—	—				 HSV	—	—		
 Liver abnormalities: Hepatomegaly, jaundice, hepatitis			 ENT	—	—			—	 HSV	—	—		Rubella <ul style="list-style-type: none"> - Blood and saliva PCR - Audiology + ophthalmology review
 Cardiac abnormalities		—	 ZIK	 ENT	 CHA		—	—	—	—	—		Toxoplasmosis <ul style="list-style-type: none"> - Paired serology - Neonatal blood PCR - Audiology + ophthalmology review - Head MRI/US - Add serology to booking bloods
 Limb abnormalities		—	 ZIK	—	—		—		—	—	—		
 Intrauterine growth restriction			 ZIK	 PAR	—				 HSV	 HIV	—		Chickenpox (VZV) <ul style="list-style-type: none"> - PCR of skin lesions + eyes - Ophthalmology and audiology review - Limb x-rays as clinically indicated
 Abnormal antenatal scans: periventricular calcification, hyperechogenic bowel, ventriculomegaly, microcephaly, fetal growth restriction			 ZIK	 PAR	—				 HSV	 HIV	—		HSV, HIV, HBV, HCV, HTLV-1† <ul style="list-style-type: none"> - HSV: Ophthalmology & audiology review, PCR: skin, eyes, CSF, blood - BBV Maternal: HIV Ab +/- POC, HBV (HBsAg/Ab, HBcAb, HBeAg/Ab), HCV serology, HTLV-1 serology† - BBV Neonate: serial HIV PCRs, HCV PCR at 2-3 months & HIV/HCV/HSV serology at 12-18 months if mother +
 No antenatal booking bloods		—	—	—	—	—	—	—	 HIV	 HBV	 HCV		



«Hundimiento de la Esmeralda durante la batalla de Iquique», óleo.



«Combate naval de Iquique», óleo.



«Muerte de Arturo Prat Chacón en el Huáscar», óleo.



«Combate naval de Punta Gruesa», óleo.



«Combate naval de Angamos», óleo.