

GUIAS PARA EL DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE LA INFECCION CONGENITA POR CITOMEGALOVIRUS (CMV)

Dras: Griselda Berberian, Rosa Bologna, María T. Rosanova

INTRODUCCION

La infección por citomegalovirus (CMV) es la infección congénita más frecuente en los países desarrollados, con una prevalencia que oscila entre el 0,3 y el 2,4% de los recién nacidos.

La mayor parte de las infecciones congénitas por CMV están en relación a la primoinfección materna durante el embarazo, en cuyo caso el 40% de los fetos se infecta, el 10% presenta síntomas al nacimiento y la mitad de todos ellos queda con secuelas permanentes.

La infección congénita por CMV también puede ocurrir por reactivación o reinfección viral en mujeres previamente inmunes, pero en esta situación sólo el 1-2% de los fetos se infecta.

En relación a su alta prevalencia, el CMV congénito es una de las causas más frecuentes de retraso psicomotor y sordera neurosensorial de origen infeccioso.

Es importante recordar que del 10-15% de los niños con infección asintomática al nacimiento, también pueden presentar secuelas de la infección a largo plazo.

Diagnóstico

El diagnóstico de CMV congénito se basa en la clínica del recién nacido, los antecedentes maternos y el laboratorio microbiológico (Tabla 1).

TABLA 1: EVALUACION DEL RECIEN NACIDO CON INFECCION CONGENITA POR CMV DE ACUERDO A LOS NIVELES DE EVIDENCIA.

Ante la sospecha de infección congénita por CMV debe realizarse un estudio completo al recién nacido que incluye (BIII):
1) Exámen físico general con evaluación neurológica detallada.
2) Laboratorio general: hemograma, transaminasas, bilirrubina, urea, creatinina.
3) Laboratorio microbiológico: <ul style="list-style-type: none">• PCR en orina para CMV.• Carga viral CMV en sangre.
4) LCR: <ul style="list-style-type: none">• Citoquímico.• PCR para CMV.
5) Fondo de ojo.
6) Potenciales evocados de tronco cerebral, auditivos y visuales.
7) Ecografía cerebral.
8) RMN o TAC de cerebro en niños sintomáticos.
La búsqueda de virus en orina de las primeras 2 semanas de vida es la técnica de elección para la infección congénita en el recién nacido ya sea por cultivo del virus en Shell vial o por PCR (AIII).
<i>Los niños sintomáticos al nacimiento tienen un riesgo mucho mayor de secuelas, especialmente de sordera y retraso psicomotor (BIII). La hipoacusia neurosensorial aparece con más frecuencia en niños con cargas viales altas al nacimiento (>10⁴ copias/ml) y puede ser progresiva (BIII). El retraso psicomotor está en relación con la afectación del SNC por clínica o neuroimagen (BII).</i>

A) Forma de presentación

Alrededor del 10% de los niños con CMV congénito tienen clínica compatible con infección al momento del nacimiento y el 90% están asintomáticos.

La forma de presentación es variable y pueden ir desde el niño asintomático al nacimiento hasta la forma más grave que es la infección sintomática clásica multisistémica grave llamada CID (cytomegalic inclusión disease) con compromiso predominante del sistema reticuloendotelial y del sistema nervioso central (SNC), con o sin compromiso ocular o auditivo.

Otras formas de presentación son la hepatoesplenomegalia (60%), ictericia (67%), exantema petequeal (76%), purpúrico (13%), hepatitis (83%), hemólisis (51%), plaquetopenia (77%) y afectación del SNC (68%) con presencia de hiperproteínoorraquia en líquido cefalorraquídeo, microcefalia, convulsiones, hipoacusia neurosensorial, coriorretinitis, hipotonía y letargia.

En las formas graves el 50% presenta bajo peso para la edad gestacional y el 34% es de nacimiento pretérmino.

Dentro del estudio de las neuroimágenes puede observarse hidrocefalia, vasculopatía de las arterias tálamo-estriadas, alteración en la migración neuronal o calcificaciones periventriculares entre otras.

La mortalidad es de alrededor del 4% de los niños con infección sintomática y está en relación a la disfunción hepática o cerebral grave, hemorragia por trombocitopenia, coagulación intravascular diseminada o infecciones secundarias.

B) Antecedentes maternos

La primoinfección en la embarazada suele ser asintomática. En menos del 30% de los casos puede aparecer como un cuadro febril, seudogripal o mononucleósico con hepatitis, linfocitosis y trombocitopenia. La infección fetal puede ocurrir durante todo el embarazo, pero la gravedad es mayor cuanto menor es la edad gestacional.

Los hallazgos ecográficos prenatales relacionados con la infección por CMV son variables. Pueden presentarse oligoamnios o polihidramnios, hidrops fetal, derrame pleural o pericárdico, retraso de crecimiento intrauterino, hepatoesplenomegalia, calcificaciones intrahepáticas, microcefalia, dilatación ventricular, atrofia cortical y calcificaciones intracraneales.

La infección materna se confirma con la seroconversión. La IgM positiva con IgG de baja avidéz también orienta al diagnóstico. La prueba de avidéz se utiliza para diferenciar infección reciente de infección pasada. La baja avidéz de los anticuerpos indica una infección reciente (3-6 meses previos a la determinación).

C) Laboratorio microbiológico

El diagnóstico confirmatorio de CMV congénito se realiza mediante el aislamiento viral por cultivo o la identificación del genoma viral por PCR en muestras de orina, sangre, saliva o líquido cefalo-

raquídeo (LCR) dentro de las 2 primeras semanas de vida.

La orina y la saliva son las muestras clínicas de elección para el cultivo por la alta concentración viral y el consiguiente elevado rédito diagnóstico.

La utilización del cultivo viral en fibroblastos es la técnica convencional de elección, pero tiene la dificultad de que los resultados son tardíos (2 semanas).

En la década del 80, se desarrollaron métodos de aislamiento viral rápido, basado en el uso de anticuerpos monoclonales. La detección mediante el cultivo en shell vial es el más utilizado por su rapidez (24 hs), con una sensibilidad del 94% y especificidad del 100%. Por lo que ante la sospecha clínica, deber repetirse una segunda muestra o bien realizar PCR en orina.

La detección del ADN viral por PCR es altamente sensible y versátil para la detección del material genético de CMV en muestras clínicas como orina, LCR, sangre, saliva y biopsias con una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%. La PCR en orina es la técnica de elección para el diagnóstico. La PCR en muestras de sangre no es de elección debido a la menor sensibilidad, principalmente en pacientes asintomáticos u oligosintomáticos que habitualmente tienen baja carga viral.

La antigenemia y los métodos serológicos con detección de anticuerpos IgM tienen una sensibilidad diagnóstica menor del 30-40% y 70% respectivamente por lo que resultan de poca utilidad. La IgM además puede presentar falsos positivos, por lo que requiere su confirmación por cultivo o PCR.

Más allá de las 2 semanas de vida, resulta difícil distinguir entre infección congénita o adquirida en el canal de parto o posnatal.

En los últimos años se ha desarrollado un método que permite distinguir ambas infecciones por medio de la realización de una PCR para CMV en la sangre seca de papel de filtro (Guthrie Card) que es la que se utiliza en el recién nacido para el estudio de las metabolopatías, con utilidad tanto diagnóstica como pronóstica. Esta técnica ha mostrado una sensibilidad del 71-100% y una especificidad del 99-100% comparada con el cultivo de orina. Permite además la cuantificación viral por medio de la carga viral que tiene valor pronóstico predictivo en el desarrollo de la hipoacusia, ya que los pacientes con hipoacusia presentan una clara asociación con cargas virales más altas en sangre seca (mayores a 25.000 copias).

La dificultad de la prueba es que pierde sensibilidad en niños con cargas virales bajas al nacimiento ($< 10^4$ copias /ml).

Estudios prospectivos recientes con más de 20.000 muestras realizados en un screening poblacional han mostrado una sensibilidad menor que las técnicas convencionales de diagnóstico por lo que

deben reservarse para estudios epidemiológicos y para el diagnóstico retrospectivo de la infección, y no deben sustituir al cultivo o a la PCR en orina como pruebas de elección en el diagnóstico del recién nacido.

Las ventajas de la PCR como técnica de screening en el RN son:

- 1) No necesita de muestras de tejidos.
- 2) Fácil toma de muestra.
- 3) Tomadas al nacimiento en papel de filtro, cuando se seca tiene baja infectividad y aumenta la bioseguridad.
- 4) Fácil y seguro de transportar.
- 5) Posibilidad de cuantificar CMV en muestras positivas.
- 6) Permite el diagnóstico retrospectivo.
- 7) Se puede almacenar por años a temperatura ambiente.

Otro elemento que ayuda al diagnóstico es el estudio anatomopatológico placentario donde puede observarse desde la normalidad hasta la inflamación o necrosis vellositaria con presencia de cuerpos de inclusión de CMV intranucleares o intracitoplasmáticos.

El estudio de infección por CMV debe realizarse a todo recién nacido con sospecha clínica de CMV congénito y/o antecedentes maternos de infección durante el embarazo (Tabla 2).

TABLA 2: INDICACIONES DE REALIZAR VIRURIA PARA EL DIAGNOSTICO DE INFECCION CONGENITA POR CMV DE ACUERDO A LOS NIVELES DE EVIDENCIA.

1. Infección materna demostrada en el embarazo (AIII)
2. Hallazgos ecográficos prenatales relacionados con la infección (AIII)
3. Sospecha de infección congénita sintomática (cualquiera de las siguientes) (AIII)
 - Trombocitopenia, exantema petequial o eritropoyesis extramedular.
 - Hepatoesplenomegalia o aumento de transaminasas.
 - Ictericia con aumento del Bi directa.
 - Compromiso del sistema nervioso central (SNC).
 - Coriorretinitis.
 - Hipoacusia neurosensorial.

Considerar en:

4. Hijos de madre con infección VIH (BIII).
5. RN prematuros < 32 semanas o peso < 1500 gr (BIII).
6. Retraso de crecimiento intrauterino simétrico (BIII).

1. Tratamiento antiviral en el recién nacido

Existen tres drogas disponibles al momento actual que pueden utilizarse para el tratamiento de la infección congénita por CMV: Ganciclovir (GCV), Valganciclovir (V-GCV) y Foscarnet.

GCV es la que más se ha utilizado con el objetivo de disminuir las secuelas en el paciente sintomático con compromiso del SNC. El estudio más importante es el realizado por Kimberlin y col que incluyó

RN sintomáticos con compromiso neurológico a los que se administró GCV durante 6 semanas. Estos autores observaron un efecto beneficioso fundamentalmente sobre la prevención de la hipoacusia a los 6 y 12 meses post tratamiento.

Ganciclovir

El GCV se ha utilizado en neonatos con infección congénita sintomática por CMV con el objetivo de disminuir la sordera neurosensorial, exceptuando a los que presentaban sordera bilateral profunda, insuficiencia renal con valores de creatinina >1,5 mg/dl o afectación neurológica grave, especialmente hidranencefalia. El tratamiento está indicado en situaciones especiales y debe individualizarse su utilización en cada caso (Tabla 3).

TABLA 3: INDICACIONES DE TRATAMIENTO CON GANCICLOVIR DE ACUERDO A LOS NIVELES DE EVIDENCIA.

- RN con CMV congénito sintomático con afectación del SNC (BII).
- RN con enfermedad organoespecífica con compromiso multisistémico o riesgo vital (CIII).

Considerar en:

- Lactantes de 1- 6 meses sintomáticos con afectación del SNC (diagnosticados tardíamente) (CIII).
- RN sin compromiso SNC monosintomáticos o leves (CIII).
- RN con CV superiores a 25.000 copias/ml.

Dosis 12 mg/kg/día dividida cada 12 hs durante 6 semanas (BIII), con controles semanales de hemograma el primer mes y quincenal hasta el fin de tratamiento. El 64% puede presentar neutropenia, anemia o trombocitopenia. Otros efectos adversos menos frecuentes son la nefrotoxicidad, hepatotoxicidad, fiebre y rash.

Es importante considerar que en animales se ha observado efecto mutagénico, carcinogénico y teratogénico.

Valganciclovir

Es un profármaco del GCV que tiene la ventaja de poder administrarse por vía oral disminuyendo el uso de la vía endovenosa y facilitando así el tratamiento ambulatorio. La limitación en su uso se debe a baja biodisponibilidad oral (aproximadamente 60%), por lo que se requieren dosis muy altas para conseguir niveles adecuados en sangre, además de la escasa experiencia de su uso en pediatría (Tabla 4).

Dosis: 32 mg/kg/día dividido cada 12 hs, valores que son equivalentes a los 12 mg/kg/día de GCV. Requiere control hematológico semanal al igual que con el uso del GCV. Una de las formas de administración sería en forma secuencial parenteral-oral luego de 2 semanas de tratamiento con GCV para completar el tratamiento.

TABLA 4: INDICACIONES DE TRATAMIENTO CON VALGANCICLOVIR DE ACUERDO A LOS NIVELES DE EVIDENCIA.

- Igual al ganciclovir (CIII).
- Considerar en:
- > 6 meses y < de 1 año sintomáticos con hipoacusia progresiva (CIII).

La duración del tratamiento es controvertida y oscila entre 6 semanas y hasta 6 meses, ya que con la suspensión de la droga se ha observado un aumento de la carga viral (CIII)

No está recomendado el tratamiento a los niños mayores de 1 año (CIII)

Foscarnet

Esta indicado en pacientes con toxicidad grave y repetida por GCV o (V – GCV), sólo como uso pasivo debido a su nefrotoxicidad y fundamentalmente a la falta de experiencia de uso en neonatos.

Dosis de inducción: 180/mg/k/día en 3 dosis durante 2-3 semanas y Mantenimiento: 90-120mg/k/día en una dosis. Requiere controles de nefrotoxicidad y buena hidratación

2- Seguimiento

El seguimiento debe ser multidisciplinario incluyendo evaluación clínica, neurológica, oftalmología, otorrinolaringología, infectología, hepatología, hematología y otras según necesidad.

El screening auditivo neonatal detecta < del 50% de las hipoacusias por CMV, porque la sordera puede aparecer tardíamente o bien ser progresiva. Puede estar presente en pacientes con o sin compromiso neurológico y también puede estar presente en pacientes asintomáticos.

El seguimiento auditivo, potenciales evocados auditivos y audiometría conductual se debe realizar

al nacimiento, a las 6 semanas (si se trata), a los 6 meses y al año, continuando anualmente hasta los 3 años, a partir de cuándo puede sustituirse por audiometría convencional anual hasta los 6 años.

Seguimiento oftalmológico: la coriorretinitis también puede aparecer tardíamente incluso en niños asintomáticos al nacimiento, hasta la edad escolar.

Seguimiento neurológico y clínico de rutina.

Todos los niños con infección congénita deben tener un seguimiento clínico, neurológico y auditivo durante la infancia (hasta los 6 años) teniendo en cuenta que las manifestaciones clínicas pueden ser tardías.

REFERENCIAS

1. Cytomegalovirus. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. Remington & Klein 2011. Seventh edition. Chapter 23: 706-755
2. F. Baquero-Artigao et al. 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.
3. Kimberlin D et al. Effect of Ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. The Journal of Pediatrics 2003; 16-25.
4. Kimberlin D et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Assessment of Oral Valganciclovir in the treatment of Symptomatic Congenital Cytomegalovirus Disease. JID 2008;197: 836-872.
5. F. Baquero. Artigao, Romero Gomez. Tratamiento prolongado con valganciclovir el un lactante con infección congénita por citomegalovirus. An Pediatr (Barc) 2009; 70(6): 578-581.
6. Muler, A, Hubinger A et al. Oral valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in an extremely low birth weight infant. Journal of Perinatology 2008; 28: 74-76.
7. Lombardi G, Garofoli F, et al. Oral valganciclovir treatment in newborns with symptomatic congenital cytomegalovirus infection. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2009; 28: 1465-1470.
8. Lombardi G, Garofoli F. et al. Congenital cytomegalovirus infection: treatment, sequelae and follow up. The Journal of Maternal-fetal and Neonatal Medicine, 2010;23 (S3): 45-48.
9. Oliver S, Cloud G, et al. Neurodevelopmental Outcomes Following Ganciclovir therapy in Symptomatic Congenital CMV infections involving the Central Nervous System. J Clin Virol 2009; 46:S22-26.
10. Malm G, Engman M. Congenital Cytomegalovirus infections. Seminars in Fetal and Neonatal Medicine (2007)12 154-159.