

Infección por Citomegalovirus. Aspectos Diagnósticos y Terapéuticos

Heberto Reyes Romero, 1 Pedro Navarro Rojas, 1 Desirée Suárez Cedraro, 1 María A. de la Parte, 2 Heberto Reyes Barrios 3 <

1Universidad Central de Venezuela, Facultad de Medicina. Escuela de Medicina "Luís Razetti", Cátedra de Pediatría Médica B y Medicina Tropical.

2Escuela de Enfermería, Cátedra de Microbiología, Facultad de Medicina, UCV.

3Hospital Vargas de Caracas. Servicio de Imagenología. Caracas 1010 A, San José. Venezuela. Correspondencia: desicaro89@hotmail.com

Resumen La infección por citomegalovirus (CMV) es infrecuente, puede pasar desapercibida y no diagnosticada; tiene una prevalencia de 0,3 y 2% en los recién nacidos y 5 a 10% de los lactantes infectados en el útero. Afecta el SNC con letargo, convulsiones y calcificaciones intracerebrales. Puede haber secuelas como microencefalia, retraso psicomotor, sordera, hepatomegalia e ictericia. El citomegalovirus es el herpesvirus humano (beta) 5, familia Herpesviridae, subfamilia Betaherpesvirus; permanece latente sin ocasionar enfermedad, pero puede sufrir reactivación en casos de SIDA, quimioterapia o uso crónico de esteroides. La transmisión del CMV ocurre por el contacto de las mucosas con tejidos, secreciones y excreciones infectadas o contaminadas. La infección por CMV genera anticuerpos específicos; IgM al comienzo y posteriormente IgG. Los niños con infecciones ocultas por citomegalovirus tienen riesgo de presentar deficiencias en el desarrollo psicomotriz; la infección adquirida en épocas posteriores es generalmente asintomática, pero puede desencadenar un síndrome clínico similar a la mononucleosis infecciosa. El diagnóstico en el recién nacido se efectúa por aislamiento del virus, o por PCR del DNA viral en orina, sangre o LCR. La infección es tratada con los antivirales ganciclovir, valaciclovir, foscarnet, ciclovir o fomivirsen.

PALABRAS CLAVE: Citomegalovirus, Infecciones virales, Pacientes inmunosuprimidos.

Abstract

CYTOMEGALOVIRUS INFECTION. DIAGNOSIS AND THERAPEUTICAL ASPECTS

Cytomegalovirus (CMV) is not a frequent infection that can remain undetected and underdiagnosed; it has a prevalence of 0.3- 2.0% in newborn babies and in 5-10% of lactating babies infected in uterus, affecting the CNS with signs of lethargy, convulsions and brain calcifications. This infection may produce sequelae such as microencephaly, psychomotor impairment, deafness, hepatomegaly and ictericia. Cytomegalovirus is the human herpesvirus 5, of the herpesviridae family that may remain as a latent infection not showing any signs or symptoms; however, the virus can be reactivated in case of AIDS, chemotherapy or chronic steroid administration. CMV transmission occurs via the mucosae contact with infected tissues, its secretions or through excretions coming from infected patients. The fetus may be infected within the uterus of a primary infected mother or in a mother with a reactivated infection. Postnatal CMV infection may happen during delivery of the newborn from mothers having the CMV in its vaginal channel. CMV infection generates specific antibodies; IgM at the beginning and thereafter IgG. Children with hidden CMV infection have increased risk of later in life psychomotor deficits. When CMV infection is acquired in older age, it is usually asymptomatic; however, in some cases it mimics infectious mononucleosis. Diagnosis of CMV infection in the newborn is documented by virus isolation or through CMV-DNA polymerase chain reaction done in urine, blood or CSF. Treatment is properly done with antiviral agents gancyclovir, valacyclovir, foscarnet, cyclofavir or fomyvirsen.

KEY WORDS: Cytomegalovirus, Viral infectious diseases, Immunodeficiency.

Introducción La infección por citomegalovirus (CMV) es infrecuente, pero en muchas oportunidades pasa desapercibida, presentándose como una enfermedad febril sin características especiales que no se diagnostica; la gravedad de las manifestaciones guarda relación con la edad y el estado inmunológico del paciente. 1 Se considera la infección por CMV como la causa más frecuente de trastornos congénitos en los países desarrollados, con una prevalencia que oscila entre 0,3 y 2% de los recién nacidos, con las tasas más bajas en Europa y las más altas en Estados Unidos. 2-5 La presentación más grave de la enfermedad ocurre en el 5 al 10% de los lactantes infectados en el útero y se manifiesta como una infección generalizada severa que afecta en especial al sistema nervioso central (SNC) y el hígado. En relación con el SNC, el paciente puede presentar letargo, convulsiones y calcificaciones intracerebrales. A *posteriori* pueden desarrollarse secuelas como son microencefalia, retraso psicomotor y sordera neurosensorial. 6-8 En

relación al hígado, se puede observar hepatomegalia e ictericia. Otras manifestaciones son petequias, púrpura, y coriorretinitis. El feto puede sobrevivir a la muerte "in útero" aunque la tasa de letalidad es alta en los recién nacidos gravemente afectados. Un porcentaje bastante alto (~95%) de estas infecciones intrauterinas son asintomáticas y de 15 al 25% de los lactantes afectados desarrollará a la larga algún grado de discapacidad neurosensorial. 1 La transmisión del virus de la madre al feto puede ocurrir por una primoinfección materna durante el embarazo o una infección materna recurrente, pero la infección primaria conlleva el mayor riesgo de ocasionar síntomas y secuelas. 6 En muchos países no se recomienda la realización del despistaje serológico sistemático de CMV durante el embarazo, debido a la ausencia de una vacuna efectiva, a la escasa evidencia de eficacia de medidas preventivas y terapéuticas, a la dificultad para diagnosticar una reactivación viral y a la posibilidad de infecciones congénitas asintomáticas en hijos de mujeres inmunes. 8 La infección contraída en una etapa posterior de la vida generalmente es asintomática, pero puede causar un síndrome similar, desde el punto de vista clínico y hematológico, a la mononucleosis infecciosa por virus de Epstein-Barr. 1 ETIOLOGÍA El citomegalovirus es el herpesvirus humano (beta), 5 perteneciente a la familia Herpesviridae, subfamilia Betaherpesvirus. Es un virus de tamaño mediano, con 150 nm de diámetro, la cápside es de simetría cúbica, de 162 capsómeros y presenta un ADN de doble cadena. El virus está rodeado por una cubierta de naturaleza lipídica. 9 La familia herpesviridae comprende cuatro serotipos principales y varias cepas, aunque a menudo hay antigenicidad capsular cruzada entre los distintos genotipos. La célula infectada por el virus muestra un aumento de tamaño y la presencia de grandes corpúsculos intracelulares de 9 a 15 nm y de pequeños corpúsculos citoplasmáticos de 224 nm. El genoma del citomegalovirus contiene suficiente información genética para codificar probablemente más de 50 proteínas, de las cuales algunas forman parte de la estructura y otras actúan como antígeno. El citomegalovirus es potencialmente patógeno y una vez que se ha introducido en el organismo permanece latente en las células del mismo durante toda la vida, sin ocasionar enfermedad. Estos virus latentes están sujetos a reactivación cuando varían las condiciones inmunológicas del sujeto por condiciones naturales, como una enfermedad (SIDA) o iatrogénicas (quimioterapia, esteroides, etc). La enfermedad ocasionada por virus reactivados puede ser muy diferente a la causada por la infección primaria. 9 EPIDEMIOLOGÍA La distribución del CMV es mundial. En Estados Unidos de Norteamérica se presenta la infección intrauterina en 0,5 al 1% de los embarazos, por lo general como infección primaria. En Europa la infección intrauterina es de menor incidencia (0,3 a 0,6%). La situación en países en desarrollo no está bien determinada, pero la

infección puede presentarse en edades tempranas y la mayor parte de las infecciones intrauterinas se deben a reinfecciones de la madre o bien a reactivación de infecciones maternas preexistentes. La prevalencia de anticuerpos séricos en los adultos jóvenes varía desde el 40% en los países desarrollados hasta casi el 100% en los países en desarrollo, siendo más alta en las mujeres que en los hombres y generalmente guarda una relación inversa con el nivel socioeconómico. 1 En grupos poblacionales de diferentes regiones, una proporción de lactantes que oscila entre 8 y 60% eliminan el virus por la orina durante el primer año de vida. Cerca del 1% de los recién nacidos se infecta en el útero y aproximadamente, el 5% adquiere la enfermedad en el período neonatal como consecuencia del contacto con el cuello uterino de la madre o por medio de la leche materna. El virus se aloja en el huésped por largos períodos y quizás por tiempo indefinido. La eliminación crónica del virus puede efectuarse por orina, saliva, semen, secreciones cervicales y leche materna. 9 En algunos países europeos la seroprevalencia de infecciones en mujeres en edad fértil oscila alrededor del 60% entre 15 y 24 años y del 99% en las mayores de 35 años y es más elevada en mujeres de bajo nivel socioeconómico. 10 El reservorio del CMV es el hombre y las cepas que han sido identificadas en otras especies animales no son infecciosas para las personas. El modo de transmisión es por exposición íntima, cuando hay contactos de las mucosas con tejidos, secreciones y excreciones infectadas o contaminadas. Los recién nacidos infectados y los sujetos inmunosuprimidos pueden presentar excreción persistente del virus. El feto puede infectarse en el útero por infección materna primaria o reactivada. La infección fetal grave con enfermedad manifiesta al nacer, casi siempre es consecuencia de la infección primaria de la madre. La infección post-natal es más frecuente en niños nacidos de madres que eliminan el citomegalovirus en secreciones vaginales durante el parto y la leche materna infectada puede transmitir la infección al lactante. Puede haber viremia en personas asintomáticas de modo que el citomegalovirus puede transmitirse por transfusiones de sangre. La transmisión por contacto sexual es frecuente, se refleja en la prevalencia de anticuerpos entre personas en el inicio de su actividad sexual y las notificaciones de transmisión entre parejas. El citomegalovirus es la causa más común de infección posterior a los trasplantes de órganos sólidos y de médula ósea. En el trasplante de órganos, esto es particularmente cierto cuando el receptor es negativo y el donante seropositivo en tanto que la reactivación es común después del trasplante de médula ósea. 1,11 El período de incubación no se conoce con exactitud. La enfermedad posterior a una transfusión de sangre infectada se inicia al cabo de tres a ocho semanas. Las infecciones contraídas durante el nacimiento se manifiestan de 3 a 12 semanas después del parto. El período de

transmisibilidad es prolongado. El virus se elimina por la orina y la saliva durante muchos meses y puede persistir o aparecer episódicamente durante varios años después de la infección primaria. En la infección neonatal se puede excretar durante cinco a seis años. Los adultos eliminan el virus por un tiempo más breve, pero permanece como infección latente. Un porcentaje bajo de los adultos sanos son excretores faríngeos. La excreción reaparece en inmunodeficiencia. La susceptibilidad es general, sin embargo, el producto de la gestación, los pacientes con enfermedades debilitantes, los que reciben drogas inmunosupresoras por trasplantes de órganos o de médula ósea y los enfermos de SIDA son más susceptibles a padecer la enfermedad manifiesta y grave.

PATOGENIA La infección de inclusión citomegálica ocurre por la presencia del citomegalovirus. Este invade el organismo comúnmente por el tracto respiratorio, se replica inicialmente en los macrófagos pulmonares, células epiteliales y células del endotelio vascular, luego es transportado por la sangre a los nódulos linfáticos, bazo y glándulas salivales, donde se efectúa la replicación para luego dar origen a una nueva viremia. Posteriormente, se forman antígenos específicos con el objeto de neutralizar al agente infeccioso. Al comienzo son de naturaleza M (IgM) y posteriormente de tipo G (IgG).

12 El virus puede afectar a personas inmunocompetentes o con compromiso inmunitario. La infección congénita por el virus ocurre comúnmente, a continuación de una infección primaria en la embarazada. De acuerdo con el momento de la transmisión del citomegalovirus al feto o al neonato, ésta se clasifica en: a) prenatal o congénita, b) natal a partir de secreciones del canal de parto c) postnatal a través de la leche materna, saliva o transfusiones sanguíneas, etc. La infección materna es también diversa, desde una primoinfección, reactivación o recurrencia.

13 De acuerdo a De Pachale y col, el riesgo de contraer la infección en embarazadas es mayor en el primer trimestre de gestación.

14 El virus se transmite en personas inmunocompetentes a través de transfusiones sanguíneas, órganos trasplantados y por transmisión sexual; así como a personas inmunocomprometidas, tales como neonatos, mujeres embarazadas, receptores de médula ósea y pacientes con SIDA -reactivación de una infección latente-. 15 La reactivación de un estado latente ocurre por activación antigénica, debido a diversos factores (injertos, drogas citotóxicas, etc) que suprimen la inmunidad mediada por células, esta supresión puede ser la causa de la frecuencia de infecciones mixtas con otros agentes infecciosos, tales como *Pneumocystis jirovecii*, hongos, y bacterias saprófitas.

9 ANATOMÍA PATOLÓGICA La lesión histológica de la enfermedad se caracteriza por la presencia de células de gran tamaño con cuerpos de inclusión en el núcleo y citoplasma, lo que le da el nombre a la enfermedad de inclusión citomegálica. Los cuerpos de inclusión intranuclear miden

aproximadamente 9 mm de diámetro, son de color púrpura-rojizo en la tinción con los colorantes de hematoxilina-eosina y están rodeados de un halo. Los cuerpos de inclusión citoplasmáticos son paranucleares, densos, granulados y basófilos. Las células que presentan cuerpos de inclusión están ampliamente diseminadas y se observan en cualquier órgano; los sitios comunes de localización incluyen glándulas salivales, pulmones, hígado, riñones, intestino, páncreas, tiroides, glándulas suprarrenales y encéfalo. Cuando están afectados los riñones y los pulmones, ocasionan nefritis y neumonitis intersticial crónicas, con zonas de infiltración por mononucleares en el tejido intersticial. En el hígado pueden existir focos de necrosis. Además de presentar inclusiones citomegálicas, los intestinos grueso y delgado pueden ulcerarse. Las lesiones del encéfalo comprenden infiltrados celulares inflamatorios agudos focales, inclusiones en las células endoteliales de los vasos sanguíneos y el tejido subependimario y subespinal, calcificaciones en torno a los ventrículos y lesión de las células ganglionares. El hígado y el bazo a veces son asiento de hematopoyesis extramedular. 16,17

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Las manifestaciones clínicas por citomegalovirus congénita y post-natal son muy diversas. Ambas, pueden variar desde un proceso asintomático acompañado de viremia y la presencia de anticuerpos específicos, hasta una enfermedad severa, ampliamente diseminada, que afecta cualquier órgano de la economía humana. La presentación más grave de la enfermedad se observa en el recién nacido a consecuencia de una infección congénita. Se presentan síntomas y signos generalizados que afectan principalmente al SNC y al hígado. En grado variable ocurre letargia, convulsiones, ictericia, petequias, púrpuras, hepatoesplenomegalia, coriorretinitis, calcificaciones intracerebrales (periventriculares) e infiltración pulmonar. Los sobrevivientes pueden quedar posteriormente con retraso mental, microcefalia, incapacidad motriz, pérdida de la audición y evidencia de enfermedad hepática crónica -hepatoesplenomegalia ictericia-. 9 En los exámenes de laboratorio se encuentra generalmente anemia y trombocitopenia. El líquido cefalorraquídeo

Evaluación del grado de afectación fetal Una vez efectuado el diagnóstico de infección fetal es necesario determinar el daño causado. Se deben practicar ciertos exámenes que nos conduzcan a tal determinación. Se debe considerar la práctica de un ecosonograma mediante el cual se puede detectar oligohidramnios o polihidramnios, hidrosis fetal, retraso en el crecimiento intrauterino, hepatomegalia, calcificaciones intrahepáticas, aumento de la ecogenicidad intestinal, microcefalia, dilatación ventricular, atrofia cortical y calcificaciones intracreadeales. 8,24 El grosor placentario suele estar aumentado. Algunos autores han atribuido los hallazgos clínicos en el recién nacido a

un síndrome de disfunción placentaria. 24,25 La resonancia magnética cerebral fetal es especialmente útil para detectar presencia de hipoplasia cerebelosa y alteraciones de la sustancia blanca. 26 El estudio de la sangre fetal (sangre del cordón umbilical) permite determinar anemia, trombocitopenia y aumento de niveles de enzimas hepáticas. Esta técnica es complicada y de gran riesgo, más prometedora y menos invasiva es la determinación de la carga viral en el líquido amniótico, mediante la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa. Los niños con infección congénita sintomática presentan una carga viral de 105 células/mL. 27 Por lo tanto, una PCR cuantitativa en el líquido amniótico a partir de la semana 21 de gestación, permite diagnosticar una infección en el feto. Diagnóstico de la infección en el recién nacido. El diagnóstico óptimo de la infección en el recién nacido se efectúa mediante el aislamiento del virus o por la PCR (identificación del genoma viral) en muestra de orina (más común), de sangre o de LCR. También es útil la determinación de anticuerpos IgM contra el citomegalovirus. La PCR tiene buena sensibilidad, aunque la carga viral puede ser baja en pacientes asintomáticos o con pocos síntomas. 28 La PCR en saliva y en LCR tiene una sensibilidad muy baja. El estudio anatomopatológico de la placenta aporta datos interesantes. Los hallazgos van desde la normalidad hasta la necrosis de vellosidades con presencia de cuerpos de inclusión del citomegalovirus intracitoplasmáticos. La mortalidad se presenta en 4% de los niños con infección sintomática 5 y se debe a disfunción hepática o cerebral grave, a hemorragia por trombocitopenia intensa o coagulación intravascular diseminada e infecciones bacterianas secundarias. 7 El despistaje sistemático del CMV en orina es recomendable en recién nacidos hijos de madres infectadas con VIH, ya que presentan una alta prevalencia de infección congénita, debido a la presente activación del CMV en la madre. Evaluación del recién nacido Debe realizarse una evaluación neurológica completa, hemograma con bioquímica y función hepática, punción lumbar, ecografía cerebral, resonancia magnética cerebral que tiene mayor sensibilidad que la ecografía para diagnóstico de displasias centrales y lesiones de la sustancia blanca, 29 fondo de ojo y potenciales evocados auditivos y visuales. 8 Las alteraciones en el SNC son el aumento del tamaño de los ventrículos, calcificaciones intracraneales y lesiones quísticas de la sustancia blanca. 7 Las secuelas más frecuentes como consecuencia de estas lesiones incluyen la sordera neurosensorial, retraso psicomotor, parálisis cerebral, paresias, epilepsia, alteraciones viscerales, retraso en el lenguaje y coriorretinitis. 7 La evidencia predictiva de la evaluación neurológica adversa es la presencia de las alteraciones en las neuroimágenes detectadas en el primer mes de la vida. 30 La presencia de antigenemia y viremia al nacimiento es más frecuente en niños sintomáticos. 31 El análisis del LCR también puede ayudar a

establecer un pronóstico en el recién nacido. La detección del virus por la PCR en este fluido se ha relacionado con severa alteración psicomotriz. 32 Asimismo la elevación de mediadores inflamatorios como la beta-2 microglobulina es más marcada en niños con infección congénita y compromiso severo del SNC. 33 Diagnóstico en adultos El diagnóstico de infección por citomegalovirus en adultos es difícil por la elevada frecuencia de infecciones asintomáticas y recidivantes. Se tiene que recurrir a múltiples modalidades diagnósticas. Pueden emplearse: - Aislamiento del virus - Detección de antígenos de CMV - Detección del ADN del CMV por reacción en cadena de la polimerasa, o por hibridación "*in situ*" para demostrar la presencia del virus en los órganos, la sangre, secreciones respiratorias o en la orina. - Estudios serológicos para demostrar la presencia de anticuerpos IgM específicos contra el agente viral, o elevación cuádruple del título de anticuerpos que resulte de la comparación de dos muestras de sangre tomadas en un intervalo adecuado. Diagnóstico diferencial El diagnóstico diferencial debe valorarse en el recién nacido con enfermedades congénitas y perinatales, ocasionadas por el virus de la rubéola, toxoplasmosis, herpes simple, septicemia y sífilis congénita. Síndrome de rubéola congénita La infección fetal por el virus de la rubéola durante el primer trimestre del embarazo, el síndrome de la rubéola congénita se manifiesta por signos que también pueden observarse en niños con enfermedad por inclusión citomegálica; incluyen hepatomegalia, ictericia, exantema petequeal y purpúrico, trombocitopenia, microcefalia y retraso mental. La confirmación del síndrome de rubéola congénita en un recién nacido, por métodos de laboratorio se basa en una prueba de ELISA positiva para IgM específico de rubéola en una muestra de sangre, en la persistencia de anticuerpos IgG específicos contra rubéola en una muestra de sangre más allá del lapso que podría esperarse su presencia por transferencia pasiva de anticuerpos maternos, o el aislamiento del virus en la sangre u orina. 1,16 Toxoplasmosis congénita Las manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis congénita son notablemente parecidas a la enfermedad por inclusión citomegálica generalizada. En ambos casos ocurren hepatoesplenomegalia, ictericia, coriorretinitis y calcificaciones cerebrales. Sin embargo, las Petequias y la púrpura comunes en infecciones por citomegalovirus son raras en la toxoplasmosis. Las calcificaciones intracerebrales son difusas en la toxoplasmosis y localizadas alrededor de los ventrículos en la enfermedad por inclusión citomegálica. La hidrocefalia es más común en la toxoplasmosis y la microcefalia es más frecuente en la enfermedad por inclusión citomegálica. El diagnóstico preciso se establece mediante los estudios serológicos y la demostración del *T. gondii* en tejidos (biopsia), líquidos corporales, o aislamientos en animales o cultivos celulares. 9 Infecciones generalizadas por herpes simple En el

recién nacido con infección generalizada por el virus herpes simplex se afectan especialmente el hígado y el encéfalo. Sin embargo, comúnmente no se observan las calcificaciones intracerebrales que están presentes en la enfermedad por inclusión citomegálica. El diagnóstico se confirma con estudios de anticuerpos fluorescentes directos, aislamiento del virus o bien por demostración del ADN viral en el LCR, por la reacción en cadena de la polimerasa. La presencia de IgM específica en sangre para el herpes simplex señala una infección primaria y la elevación al cuádruple del título de anticuerpos IgG, en sueros pareados por diversas pruebas serológicas, confirman el diagnóstico de infección primaria. Septicemia del recién nacido Aparece letargo, ictericia y hepatomegalia. Generalmente el hemocultivo permite encontrar el microorganismo responsable. Sífilis congénita La infección fetal por el *Treponema pallidum* ocasiona sífilis congénita; ocurre con gran frecuencia en mujeres embarazadas, no tratadas. La sífilis congénita puede ser asintomática especialmente en las primeras semanas de la vida; esta infección puede producir manifestaciones tardías con afección del SNC y a veces estigmas tales como dientes de Hutchinson (incisivos pequeños, grisáceos y muy separados) nariz en silla de montar, tibias en sable, queratitis intersticial y sordera. El diagnóstico de laboratorio de la sífilis se basa en las pruebas serológicas y en el LCR. Las pruebas reactivas positivas con antígenos no treponémicos tales como las pruebas de la reagin plasmática rápida (RPR) y de la "Venereal Disease Research Laboratory" (VDRL) deben confirmarse mediante estudios treponémicos, como la absorción de anticuerpos fluorescentes antitreponémicos (AFT-abs) o anticuerpos hemaglutinantes contra el *T. pallidum* (AHTP). Diagnóstico diferencial de la infección adquirida por CMV en niños, adolescentes y adultos El diagnóstico diferencial de la infección adquirida en estas etapas de la vida, se debe establecer especialmente con la mononucleosis infecciosa y la toxoplasmosis. Mononucleosis infecciosa Se presenta como una amigdalitis pseudomembranosa, manifestación que no ocurre en la infección por CMV. El exantema, las linfadenopatías y la hepatoesplenomegalia son más constantes en la mononucleosis infecciosa. La detección de anticuerpos heterófilos presentes en la mononucleosis infecciosa, los cuales no son detectables en la infección por CMV son un buen parámetro diagnóstico. Existen los marcadores serológicos específicos para cada uno de los virus. Toxoplasmosis El diagnóstico diferencial entre toxoplasmosis e infección por CMV se basa en los estudios serológicos y la demostración del protozoo en los tejidos o líquidos corporales. PRONÓSTICO Los lactantes que sobreviven a la enfermedad por inclusión citomegálica generalizada pueden presentar secuelas neurológicas graves como: microcefalia, retraso mental y alteraciones motoras. Muchos niños con infección asintomática por

CMV no manifiestan ningún efecto hasta la niñez avanzada cuando aproximadamente el 20% presenta manifestaciones auditivas (sordera) y deficiencias en el rendimiento escolar. En niños mayores y adultos, el pronóstico con frecuencia se complica con enfermedades subyacentes (SIDA, leucemias, cáncer, etc). Se considera que el pronóstico es mejor en esta categoría de enfermos. La perspectiva de curación completa es excelente en los pacientes con síndrome similar a la mononucleosis infecciosa.

TRATAMIENTO

Ganciclovir: adultos y niños

-5 mg/kg/día i.v. cada 12 horas, por 14 a 21 días, seguido de 5mg/kg/día i.v. cada 24 horas por 5 semanas.

-1 gramo, v.o. cada 8 horas. Disminuir la dosis para minimizar la leucopenia en trasplantes renales en los que el tratamiento se combina ganciclovir y azatioprina.

Valanciclovir: adultos-niños 900 mg v.o. cada 12 horas por 21 días (adultos) seguido de 450 mg v.o. cada 12 horas o 900 mg cada 24 horas hasta el día 100.

Foscarnet: adultos-niños - 60 mg/Kg i.v. cada 8 horas o 90 mg/kg i.v. cada 12 horas por 14 a 21 días seguido de 90 a 120 mg/kg i.v. una dosis diaria.

Ciclofavir: adultos-niños - 5 mg/Kg i.v. una vez por semana por 2 semanas seguido por 5 mg/Kg i.v. cada dos semanas.

Fomivirsén: adultos - 330 mg intravítreo una aplicación al inicio, otra a las 2 semanas, seguido de una por mes solamente en caso de retinitis.

Otros fármacos pueden combinarse con la inmunoglobulina anticitomegalovirus para tratar las neumonitis y afecciones del tubo digestivo en personas inmunodeficientes. Todos estos fármacos han sido aprobados para emplearse en infecciones por CMV secundarias a trasplante de órganos.¹

El tratamiento debe prolongarse por mucho tiempo en caso de retinitis en pacientes inmunocomprometidos.

Las dosis debe ajustarse de acuerdo a las cifras de creatinina en sangre.

Tratamiento de la infección congénita por CMV

Ganciclovir: 12 mg/Kg/día en 2 dosis i.v. durante 6 semanas en el lactante menor de un mes con alteraciones del SNC o con alteraciones órgano específicas.

Valanciclovir: 32 mg/Kg día en 2 dosis v.o. con indicaciones similares al medicamento anterior.

Foscarnet: Inducción: 180 mg/kg/día en tres dosis i.v. durante 2 a 3 semanas.

Mantenimiento: 90 a 120 mg/kg/día en una dosis i.v.⁸

PROFILAXIA

- Los enfermos con excreción vírica conocida deben mantenerse aislados.

- Tomar precauciones al manipular pañales, lavarse meticulosamente las manos después de cambiarlos o después de limpiar a los recién nacidos y lactantes.

- Evitar las transfusiones de sangre de donantes seropositivos para el CMV.

- Evitar trasplantes de órganos o de tejidos de donantes seropositivos para el CMV a receptores negativos.

- En pacientes que reciben transfusiones múltiples debe evitarse el empleo de sangre fresca sin serología.

- Deben adoptarse las precauciones relativas a las secre-

ciones corporales.

- Desinfección concurrente de los artículos contaminados.

- La investigación de los contactos y de la fuente de infección no corresponde, por la elevada prevalencia de excretores asintomáticos del virus en la población.

Información reciente obtenida de un estudio aleatorio controlado con placebo en fase II en el que se aplicó una vacuna recombinante de glucoproteína beta del CMV o placebo en mujeres embarazadas seronegativas, indican la posibilidad de prevenir tanto la infección materna como congénita por CMV.³⁵

Referencias

1. Organización Panamericana de la Salud. Infecciones por citomegalovirus. El control de las enfermedades transmisibles. Décima octava edición. David L Hegamann Editor. Washington 2005. Pag. 374-378
2. Peckhem C, Tooky P, Logan S, Gianquinto C. Screening options for prevention of congenital cytomegalovirus infection. *J Med Screen* 2001; 18:119-124.
3. Naesens A, Casteels A, Decatte L, Foulon W. "A serology strategy for detecting neonates at risk for congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2005;146:194-197.
4. Barli M, Benda S, Carppo S et al. Multicity plan study of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25:156-159.
5. Dolland S, Grosse S, Ross D. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequel and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Viral* 2007;17:353-363.
6. Mosca F, Pungi L. Cytomegalovirus infection, The estate of the art. Neonatal Intensive Brecent. University of Milan. Italy 2008.
7. Maln G, Engmar M. Congenital cytomegalovirus infections. *Semin Fetal Neonatal Med* 2007;12:154-159.
8. Baquero-Artiago F. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico de la infección por citomegalovirus. *An Pediatric (Barc)* 2009;71:535-547.
9. Reyes H, Navarro P, Andrade E. Infecciones por citomegalovirus. *Enfermedades Infecciosas Virales*. Disenlimed. CA Caracas 1998. Pags: 139-149.
10. De Org F, Castañeda R, Ramirez R, Pachon I, Estudio seroepidemiológico frente a citomegalovirus en mujeres en edad fértil de la comunidad de Madrid. *Med Clin (Barc)* 1998;111:286-287.
11. Asmstrong D, Balapresnan S, Steger L. Cytomegalovirus infections with viremia following renal transplantation. *Ann Int Med* 1991; 217:111-114.
12. Lagrou K, Bodeus M, et al. Evaluation of the new architect cytomegalovirus immunoglobulin M (IgM), IgG and IgG avidity assays. *J Clin Microbial* 2009;83:1695-1699.
13. Mejías A, Sanchez P, Update on cytomegalovirus. *Ann Pediatric (Barc)* 2009;70:517-518
14. De Paschale M, Agrappi C, Maneo M, et al. Incidence and risk of cytomegalovirus infection during pregnancy in an urban area of northern Italy. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*. Italy 2009. (Research article 5 pages)
15. Chakarvorti A, Kashinjs B, Mattani M. Cytomegalovirus Infection: an perspective. *Indian J Med Microbial* 2009;27:3-11.
16. Kaugman S, Katz S. Infecciones por citomegalovirus. *Enfermedades infecciosas*. Editorial Interamericana. 1994: Pag: 1-13 - México
17. Rubin E, Farden J. Enfermedad de inclusión citomegálica: citomegalovirus. *Patología*. Editorial Médica Panamericana 1995 pag: 305-307.
18. Martin-Balbuena S, Arpa-Guitierrez F. Pseudomigraine with cerebrospinal fluid pleocytosis or syndrome of headache temporary neurological deficit and cerebrospinal fluid. A historial review. Report of Neurology Hospital de Cieza. Murcia, Spain 2007. *Rev Neurol* 2007; 45:624-630.