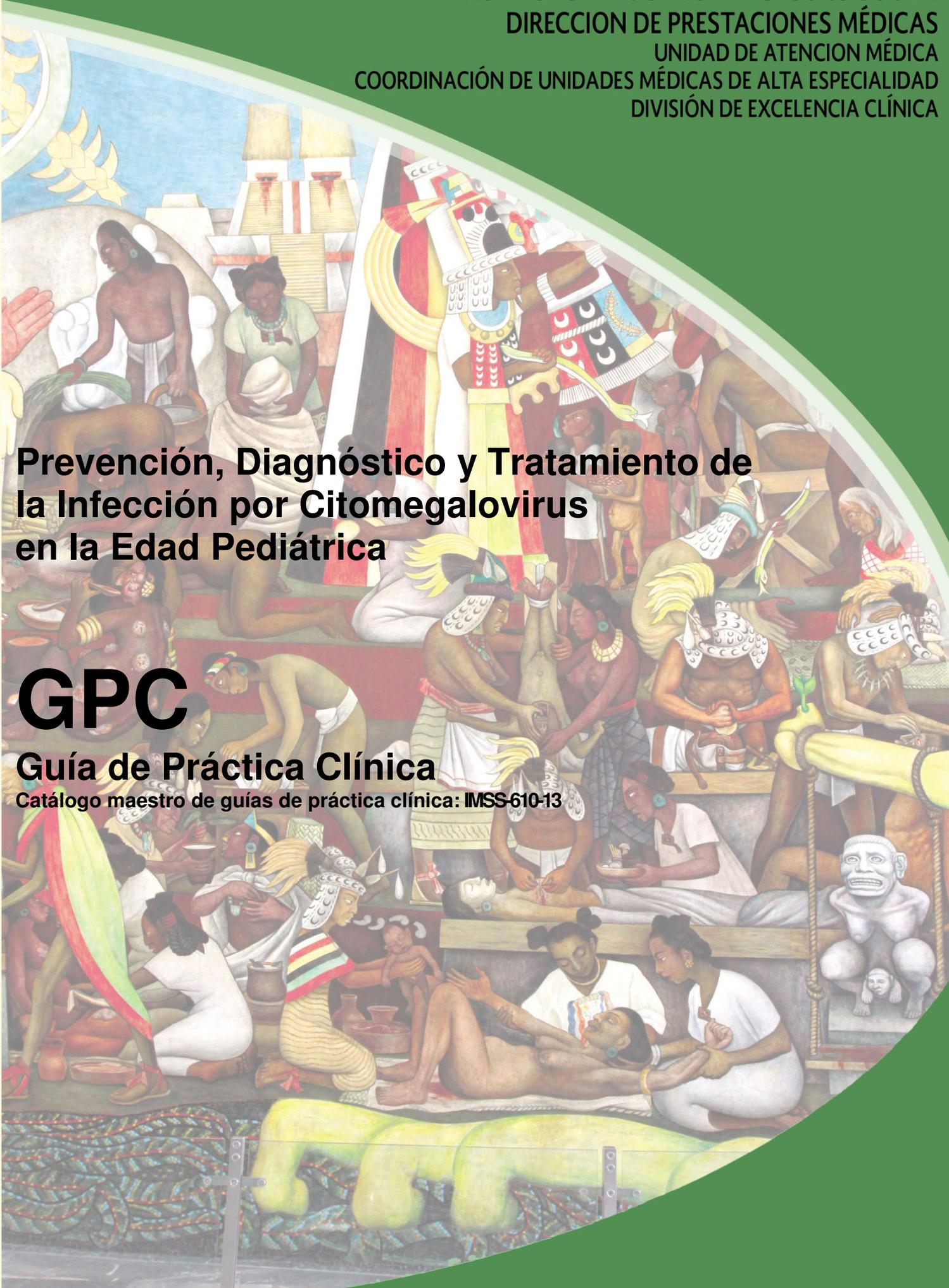


Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Infección por Citomegalovirus en la Edad Pediátrica

GPC

Guía de Práctica Clínica

Catálogo maestro de guías de práctica clínica: IMSS-610-13



GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA

B25X Enfermedad debida a virus citomegalico.

GPC

Prevención, Diagnóstico y Tratamiento de la Infección por Citomegalovirus en la Edad Pediátrica ISBN en trámite

DEFINICIÓN

Enfermedad por Citomegalovirus en la edad pediátrica. Infección sintomática producida por un virus DNA de la familia de los Herpesvirus en pacientes menores de 16 años, que causa una gran variedad de síntomas que pueden ser leves hasta muy graves e incluso llevar a la muerte a individuos sanos. Lo más frecuente es que la infección sea asintomática y permanezca latente en los individuos por toda la vida, sin embargo, la primoinfección o reactivación pueden causar enfermedad y su gravedad dependerá del estado inmunológico del paciente.

Síndrome de Infección Congénita por Citomegalovirus. Diagnóstico de infección congénita por citomegalovirus (CMV) durante las primeras tres semanas de vida en presencia de manifestaciones clínicas. (Kylat R, 2006)

CONTEXTO

El Citomegalovirus (CMV) es la causa más común de infección congénita (perinatal) en Estados Unidos y Europa. (Amir J, 2010) Del 10 al 20% de los pacientes que sufren infección tendrán secuelas neurológicas sensoriales, disminución o pérdida de la audición, alteraciones oculares y deterioro en las funciones motoras y cognitivas. (Jasso L, 2011)

La infección por CMV en países en desarrollo se presenta prácticamente en el 90% de la población adulta, sin embargo, sólo desarrollarán síndrome clínico grave los pacientes con alteraciones específicas de los linfocitos T, principalmente pacientes trasplantados, con infección por VIH, pacientes con linfomas y/o leucemia y con inmadurez en la función celular (embriogénesis, prematuro y neonato). (Osawa R, 2009) Aun cuando en los países en desarrollo la infección congénita más frecuente sigue siendo la rubéola; la infección aguda por CMV ocupa los primeros lugares como consecuencia de la disminución de la rubeola congénita secundaria a las campañas de vacunación masivas contra rubéola en mujeres en edad reproductiva. (Jasso, 2011)

Citomegalovirus es un virus DNA de doble cadena que pertenece a la familia herpes virus. La infección en humanos es un balance que se mantiene entre el sistema inmune y la replicación viral en la que permanece el virus latente en leucocitos y otras células epiteliales del hospedero en forma latente. (Varani S, 2011)

La enfermedad es variable en las personas infectadas por CMV y va desde la ausencia de enfermedad hasta el Síndrome Congénito que puede ser mortal, pasando por el síndrome de mononucleosis Infecciosa.

Los inmunocomprometidos como los neonatos, las embarazadas y pacientes con trasplante de órgano sólido o médula ósea son más susceptibles de presentar enfermedad por CMV. (Varini S, 2011; Wang, 2010) además, este último grupo es altamente susceptible de presentar neumonitis por CMV que incluso puede ser mortal. (Loutfy S, 2010; Chakravati A, 2009) En los pacientes con VIH la retinitis por CMV es una complicación común. Las enfermedades oncológicas que afectan los linfocitos T y el uso de quimioterapia son factores para presentar enfermedad por CMV. (CDC, 2008)

La prevalencia de la infección en guarderías, particularmente en menores de 2 años es de 80% en estudios

realizados en países desarrollados. Las principales vías de transmisión son saliva, orina y fómites, lo que origina una transmisión horizontal en lugares con gran cantidad de susceptibles. Los besos y el contacto con líquidos corporales infectados como orina o saliva, son la principal forma de transmisión en preescolares seronegativos y personal de guarderías y otros establecimientos donde existe contacto estrecho con niños. Durante la adolescencia o en adultos jóvenes, la actividad sexual es la ruta más importante de adquisición. La saliva por sí sola es suficiente para transmitir el CMV. (Schleiss M, 2009)

Existen tres formas de adquirir una infección activa por CMV: a) infección primaria, que ocurre cuando el virus entra por primera vez al organismo; b) infección endógena en individuos CMV positivos que presentan reactivación después de un periodo de latencia, y c) reinfección exógena por una cepa diferente en individuos previamente infectados. (Varani, 2001)

La posibilidad de seroconversión durante el embarazo es aproximadamente de 2.0% a 2.5%. Aunque la edad gestacional no influye en el riesgo de la transmisión uterina, las consecuencias son peores cuando la infección se presenta antes de las 20 semanas de gestación. (Polanco-Marin G. 1996, Baquero-Artiago F. 2009) A diferencia de la rubéola, el CMV es un virus que no afecta la organogénesis, sin embargo, produce graves daños cerebrales, hepáticos oculares y auditivos. (Jasso L, 2011)

El 90% de los individuos con infección congénita son asintomáticos al nacimiento, 5-17% desarrollan síntomas como pérdida auditiva neurosensorial, coriorretinitis o déficit neurológico que puede manifestarse desde los primeros 2 días de vida. Del 10% de los recién nacidos sintomáticos, el 20% muere y el 80% de los sobrevivientes pueden desarrollar secuelas neurológicas. (Suárez A, 2009)

Un tercio de las infecciones congénitas cursan con prematuridad y la mitad de los niños son pequeños para la edad gestacional, por lo que la búsqueda sistemática de CMV en orina de estos recién nacidos (principalmente en menores de 32 semanas de gestación y 1,500 g de peso) permite la distinción posterior con las infecciones perinatales transmitidas por leche materna o por aspiración de secreciones vaginales durante el parto. (Kylat R, 2006)

Cuando se sospecha de enfermedad congénita sintomática por CMV, los signos y síntomas que deben investigarse incluyen: exantema, petequias, retraso en el crecimiento intrauterino, microcefalia, hepatoesplenomegalia e ictericia. En estudios de laboratorio buscar en forma intencionada daño hepático y reticuloendotelial, con hiperbilirrubinemia conjugada y transaminasas elevadas.

A largo plazo, casi la mitad de este grupo de pacientes pueden mostrar alteraciones en sistema nervioso central, hipoacusia, dificultades para el aprendizaje, microcefalia y en raras ocasiones disminución de la agudeza visual. (Kadambari S, 2011)

La infección posnatal por CMV puede producirse por contacto con secreciones del tracto genital materno durante el parto, por alimentación con leche materna, transfusiones sanguíneas o a través de líquidos biológicos de pacientes infectados que excretan el virus, especialmente orina y saliva. Un 5% a 10% de las embarazadas seropositivas excretan CMV en el tracto genital al nacimiento, y entre un 25% a 55% de los neonatos expuestos se infectan. Alrededor del 1% de los recién nacidos y entre el 5% a 10% de los lactantes eliminan CMV en orina; 10% de los recién nacidos prematuros lo eliminan durante más de un mes. (Diestéfano A, 2008)

La mayoría de las infecciones adquiridas en neonatos o lactantes tiene un curso asintomático, sin embargo, en el recién nacido prematuro, que tiene menor cantidad de anticuerpos transferidos, tiene mayor riesgo de presentar síntomas. Las principales manifestaciones consisten en neumonitis, hepatitis, enteritis y menos frecuentemente linfadenopatía y meningitis aséptica. (Hamprecht K. 2001, Meier J. 2005)

La infección primaria por CMV después de la etapa perinatal y en adultos jóvenes puede manifestarse como síndrome de mononucleosis con fiebre, linfadenopatía y linfocitosis relativa.

Existe una serie de síntomas que se presentan como manifestaciones iniciales de la infección por CMV, incluso en pacientes previamente sanos, como por ejemplo, neumonía intersticial, hepatitis, síndrome de

Guillain Barré, meningoencefalitis, miocarditis, anemia hemolítica, trombocitopenia y erupciones dérmicas, principalmente. (CDC 2008, Baquero-Artiago F. 2009)

EPIDEMIOLOGÍA

La infección por CMV es generalmente asintomática y auto-limitada; por lo que en muchas ocasiones solo se puede evidenciar por la presencia de anticuerpos específicos, sin embargo, puede causar enfermedad grave en pacientes inmunocomprometidos, recién nacidos, embarazadas y en ocasiones en personas inmunocompetentes.

Las muertes fetales pueden ser originadas: por infección directa, por daño placentario, ó por enfermedad materna grave. Es indispensable buscar intencionadamente infección por CMV en la mujer embarazada en quien se sospeche pueda cursar con esta infección activa.

La infección por CMV fuera del periodo perinatal, se adquiere en dos momentos de la vida; el primero, durante la infancia por contacto familiar y principalmente en guarderías, ya que el virus es excretado incluso por años a través de la orina, saliva y otros fluidos biológicos, lo que facilita su diseminación. El segundo, durante el inicio de la actividad sexual de acuerdo a la proporción de individuos susceptibles, por lo que es importante evaluar estas situaciones ante un caso sospechoso.

La principal fuente de infección adquirida por CMV en el recién nacido es la leche materna cuando existe una tasa elevada de seropositividad en la población general y de madres CMV-positivas que excretan el virus en la leche; sin embargo cuando se trata de recién nacidos (RN) prematuros, no se justifica dejar de recomendar la lactancia materna debido a sus ventajas nutricionales e inmunológicas.

La infección congénita por CMV debe sospecharse desde la gestación si la embarazada presenta un síndrome mononucleósico o si tiene alto riesgo de infección, especialmente si trabaja o convive habitualmente con niños.

Aunque es una de las primeras causas de infección perinatal en el mundo, su frecuencia no obliga a realizar tamizaje neonatal para buscar CMV, solo se requiere realizar en pacientes con características clínicas que hacen sospechar la infección en la etapa perinatal.

VÍAS DE TRANSMISIÓN

La congelación de la leche materna a -20°C inactiva al CMV y reduce la tasa de transmisión pero no elimina completamente este riesgo.

Ante la sospecha de infección activa por CMV en un paciente pediátrico, se deberán investigar las siguientes rutas de transmisión:

1. Infección primaria que ocurre cuando el virus infecta a un hospedero.
2. Infección endógena que ocurre en un paciente seropositivo quien sufre reactivación del virus latente.
3. Reinfección exógena. Paciente previamente infectado que adquiere una cepa diferente del virus.

Cuando se sospecha infección posnatal por CMV investigar las siguientes vías de transmisión:

1. Contacto a través del canal de parto,
2. Ingestión de leche materna con infección reciente o activa por CMV durante la gestación.
3. Transfusiones sanguíneas, más frecuente en recién nacidos prematuros de muy bajo peso al nacer

4. A través de líquidos biológicos de pacientes infectados que excretan el virus, especialmente orina y saliva.

El 1% de los recién nacidos, 5% a 10% de lactantes y 10% de los prematuros hospitalizados eliminan a través de orina el CMV durante más de un mes, por lo que la transmisión hospitalaria de este virus puede efectuarse a través de las manos del personal de salud o de fomites si no se realizan las precauciones estándar en forma adecuada.

- Una correcta higiene de manos con agua y jabón o con el uso de solución alcoholada minimiza el riesgo de transmisión nosocomial de CMV.
- Las trabajadoras embarazadas deben cumplir estrictamente con el lavado de manos antes y después del contacto con todo recién nacido de la Unidad ya que pueden adquirir la infección por CMV.

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo para el desarrollo de infección por CMV en niños son:

- Ser hijo de madre adolescente
- Presencia precoz del virus en la leche materna (1ª. semana de vida)
- DNA-lactia elevada en las primeras 4 semanas posparto
- Excreción viral prolongada a través de la leche materna
- Transfusión sanguínea
- Inmunocompromiso
- Prematurez
- Sepsis por otros microorganismos
- Ventilación mecánica prolongada

Los factores de riesgo para un mal pronóstico son muerte, sordera, ceguera o déficit neurológico moderado a grave; incluye ultrasonido craneal anormal (OR 8.5, IC 95% 1.5-48), tomografía axial computarizada de cráneo anormal con OR de 21 (IC 95%, 2.5-195) y potenciales evocados anormales con OR 8.7 (IC 95%, 1.6-55).

Ante la sospecha de infección por CMV en el recién nacido por transmisión perinatal deberán investigarse los siguiente factores de riesgo:

1. En la embarazada:

- Exposición frecuente y prolongada a niños pequeños
- Enfermedades que comprometen la respuesta inmune (SIDA, Cáncer, Enfermedades Reumatológicas, etc.)
- Embarazo en adolescente
- Presencia precoz del virus en la leche materna (1ª. semana de vida)
- DNA-lactia elevada en las primeras 4 semanas posparto
- Excreción viral prolongada a través de la leche materna

2. En el niño

- Transfusión sanguínea
- Inmunocompromiso
- Prematurez
- Sepsis por otros microorganismos

- Ventilación mecánica prolongada

Para pronosticar el síndrome congénito por CMV es útil la determinación del estado serológico de las madres durante la gestación, previene formas graves y secuelas de la enfermedad en el niño. Una medida importante de Salud Pública es la prevención del desarrollo de este síndrome, efectuar medidas de higiene, detección previa al embarazo, y vacunación específica si se encuentra disponible.

Una vez que se egresa del hospital a un paciente con CMV congénito, solo se requiere la higiene estricta de manos. En mujeres embarazadas o aquellas en edad reproductiva, que deseen embarazarse y que estén en contacto con un niño infectado, se recomienda en forma estricta realizar el lavado de manos frecuente, no compartir objetos de higiene personal y evitar besar al niño en los labios.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN CONGÉNITA POR CMV

Se debe monitorizar a las embarazadas con infección por CMV primaria comprobada, mediante ultrasonido fetal ya que es la única manera de encontrar anomalías causadas por infección congénita. Las anomalías identificadas incluyen, en orden de frecuencia e importancia: Intestino hiperecogénico, Ventriculomegalia, Retraso en el crecimiento intrauterino, Hidronefrosis, Hidrops fetal, Hepatomegalia, Atrofia cortical, Calcificaciones intracraneanas, Grosor placentario aumentado. Si en una embarazada se encuentra alguna de estas alteraciones, investigar en forma intencionada infección por CMV.

La realización de punción amniótica para hacer cultivo, PCR cualitativa, y PCR cuantitativa, debe ser cuidadosamente evaluada y sólo considerarse en casos seleccionados. El momento más adecuado para realizar la amniocentesis es después de las 20 semanas de gestación para evitar falsos negativos ya que la excreción urinaria fetal de CMV, inicia después de la semana 20 a 21. Este procedimiento debe realizarse por personal capacitado para evitar complicaciones (aborto espontáneo, infecciones bacterianas). El valor de corte de PCR cuantitativa de 10^5 copias/mL, predice infección congénita sintomática al nacimiento con una sensibilidad del 81.8%, especificidad y VPP del 100% y VPN de 91.6%.

Las presentaciones clínicas más frecuentes en los RN sintomáticos que deben investigarse son: hepato-esplenomegalia, trombocitopenia, elevación de transaminas y bilirrubinas (conjugada) en sangre, y microcefalia.

El 56% de los RN tienen afección en SNC observada por ultrasonido, 70% por tomografía y 89% por resonancia magnética. Las afecciones encontradas en SNC por imagen son: atrofia, hidrocefalia, paquigiria, lisencefalia, calcificaciones intracraneales, hipoplasia o ausencia del cuerpo calloso. Los hallazgos oftalmológicos incluyen cataratas (7%), opacidad corneal (7%), hemorragia retiniana (5%), cicatrices retinianas (8%). Otras alteraciones incluyen hernia inguinal, neumonitis, hipertensión pulmonar.

En recién nacidos prematuros o de término con alta sospecha de infección congénita por CMV que presenten en las primeras tres semanas de vida: neumonitis, hepatitis, enteritis, linfadenopatía o meningitis aséptica, debe buscarse intencionadamente la infección por este virus, incluyendo la realización de ultrasonido transfontanelar. Los niños con infección congénita sintomática pueden tener mal pronóstico; 10% a 15% tendrán síntomas al nacimiento como ictericia, hepato-esplenomegalia y petequias, que son los síntomas más frecuentes en neonatos.

Las principales secuelas descritas son: retraso mental, alteraciones motoras, pérdida auditiva bilateral o unilateral, alteraciones visuales y convulsiones. La hipoacusia es detectable en el 30 a 50% de los casos

durante el primer mes de vida. La mayoría de los niños con infección congénita asintomática no desarrollan daño permanente, sin embargo se recomienda seguimiento para evaluar su desarrollo intelectual y neurofisiológico.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POSTNATAL POR CMV

En algunos RN prematuros, la infección posnatal sintomática por CMV se manifiesta como sepsis, con apnea y bradicardia, por lo que se recomienda que además de realizar cultivos para buscar agentes bacterianos y hongos, se investigue en forma intencionada infección por CMV.

Aunque la infección posnatal por CMV en muchas ocasiones es asintomática, debe sospecharse en el RN prematuro alimentado con leche materna o que haya recibido transfusiones, que pasadas las 3 o 4 semanas de vida muestre un deterioro clínico, especialmente en presencia de neutropenia, plaquetopenia, hepatoesplenomegalia, aumento moderado de la proteína C reactiva, elevación de enzimas hepáticas o colestasis.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR CMV EN OTRAS EDADES

En niños inmunocompetentes que cursen con síndrome de mononucleosis y desarrollen manifestaciones clínicas como síndrome de Guillian-Barré, meningoencefalitis, anemia hemolítica y trombocitopenia, se recomienda investigar en forma intencionada, infección por CMV, para definir si requiere manejo específico.

En pacientes pediátricos hospitalizados con síndrome de mononucleosis, en los que se identifica como etiología CMV o virus Epstein-Barr (EB), o si existe la sospecha de participación de otros virus respiratorios, investigar CMV ya que se asocia en el 68.9% virus sincitial respiratorio (VSR), *Chlamydia pneumoniae*, herpesvirus 6, virus de sarampión y otros virus.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR CMV EN EL PACIENTE INMUNOCOMPROMETIDO

Los pacientes trasplantados con alto riesgo (57.1%) para el desarrollo de infección por CMV por su estatus serológico D+/R- (Donador +/Receptor -), requieren profilaxis para este virus.

Los niños con VIH en quienes se sospeche la participación extraocular por CMV, debe investigarse en forma intencionada manifestaciones en pulmón, hígado, páncreas, tracto gastrointestinal, riñón y sistema nervioso central.

Puede haber síntomas inespecíficos tales como fiebre, pobre ganancia de peso, anemia, trombocitopenia, o deshidrogenasa láctica elevada.

Las manifestaciones gastrointestinales incluyen colitis, úlceras esofágicas, gastritis, alteraciones hepáticas o colangiopatía; puede presentarse esofagitis con odinofagia, dolor abdominal y hematoquecia. La neumonía intersticial se manifiesta con dificultad respiratoria, tos seca y pocos hallazgos a la auscultación. En sistema nervioso central se presenta encefalopatía, mielitis, polirradiculoneuropatía y demencia.

Los pacientes coinfectados con VIH y CMV con inmunocompromiso grave (adolescentes y adultos con linfocitos CD4 <50 células/mm³ y en otras edades pediátricas con CD4 <5%.) deberá realizarse examen de retina cada 6 meses. En todos los niños con coinfección CMV/VIH debe efectuarse la búsqueda

intencionada de alteraciones visuales. Se debe considerar profilaxis con valganciclovir en adolescentes y adultos con CD4 <50 células/mm³, y en otras edades pediátricas con CD4 <10%.

Los lactantes expuestos al VIH, y los niños, adolescentes y adultos infectados con VIH que son seronegativos para CMV y requieren transfusión sanguínea se les debe administrar solamente productos seronegativos para CMV o leucorreducidos cuando no es una situación de emergencia.

El método primario para prevenir enfermedad grave por CMV en pacientes infectados por el VIH es la identificación temprana de manifestaciones de la enfermedad y la prevención del desarrollo de inmunosupresión grave mediante el tratamiento antirretroviral altamente activo (TAARA). Los niños menores de 5 años VIH positivos con infección por CMV, con linfocitos CD4 <50/mm³, o CD4 <5%, deben recibir una evaluación de retina cada 6 meses por un oftalmólogo experto.

En niños con leucemia coinfectados con virus Herpes 6 y CMV, se debe investigar la presencia de episodios de fiebre y neutropenia, que en ellos se presenta con mayor frecuencia y duración.

Investigar la reactivación del CMV en pacientes pediátricos con enfermedad reumatológica, principalmente en pacientes con lupus eritematoso Sistémico (LES), lo que sugiere una alteración del sistema inmune que lo predispone. Clínicamente se manifiesta por retinitis, neumonitis, hepatitis, esofagitis, enteritis, pancreatitis y anomalías hematológicas.

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN FETAL

El diagnóstico de infección fetal debe realizarse mediante amniocentesis a partir de la semana 21 de gestación. El cultivo viral del líquido amniótico tiene una especificidad del 100%. El mejor método diagnóstico es la PCR. Ante la imposibilidad de realizar un diagnóstico de exclusión de la infección congénita por PCR en sangre seca (papel filtro de tamiz neonatal). Una alternativa es el estudio de sangre fetal obtenida mediante cordocentesis.

Se recomienda, la realización de PCR cuantitativa en líquido amniótico ya que se ha encontrado que 105 copias/mL tiene alta especificidad en el diagnóstico de infección congénita sintomática. Por tanto se debe realizar a partir de la semana 21 de la gestación ya que puede ayudar a predecir el grado de afectación.

Las infecciones por CMV que se presentan en el primer trimestre tienen mayor gravedad, por lo que se recomienda realizar ultrasonido obstétrico. Los hallazgos que indican la infección congénita son: oligohidramnios o polihidramnios, hidrops fetal, retraso del crecimiento intrauterino, hepato-esplenomegalia, calcificaciones intrahepáticas, aumento de la ecogenicidad intestinal, microcefalia,

dilatación ventricular, atrofia cortical y calcificaciones intracraneales. La presencia de anemia, trombocitopenia o elevación de enzimas hepáticas indica alta probabilidad de infección sintomática.

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR CMV EN EL RECIÉN NACIDO

El diagnóstico de la infección por CMV en el recién nacido, se establece mediante la detección del virus en orina, en cultivo y por PCR, este último es el método diagnóstico más utilizado por su rapidez (24-48h), con una sensibilidad de 94.5% y especificidad de 99%.

La PCR para CMV en saliva y en muestras de sangre seca (tamiz neonatal) con sensibilidad del 99% y una especificidad del 100%, por lo que deben considerarse para el diagnóstico de infección en el recién nacido.

El diagnóstico de certeza de infección por CMV debe realizarse a los hijos de madres con primoinfección demostrada durante el embarazo, a los niños con infección fetal demostrada o alteraciones en el ultrasonido durante el embarazo y ante la presencia de signos clínicos o radiológicos sugestivos de infección al nacimiento.

Cuando exista duda de si la infección fue congénita o perinatal se recomienda realizar PCR para CMV en sangre seca en papel filtro tomada al nacimiento (tamiz neonatal).

El estudio de PCR en tiempo Real en saliva seca o líquida tiene una sensibilidad del 97% y una especificidad de 99.9% comparada con el cultivo rápido en saliva. El estudio en saliva tiene mayor sensibilidad que el uso de muestras de sangre seca para el diagnóstico de infección congénita por CMV.

DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR CMV FUERA DEL PERIODO NEONATAL

La carga viral en orina (viruria), ha sido propuesta como marcador pronóstico del desarrollo de pérdida auditiva.

La búsqueda sistemática de CMV en orina es recomendable en los recién nacidos hijos de madre infectada con VIH, RN prematuros de bajo peso, especialmente menores de 32 semanas y peso inferior a 1,500 g.

Se recomienda la recuperación del virus en pacientes gravemente enfermos (con daño a órgano específico) mediante cultivo celular a partir de tejidos (biopsias gastrointestinales, tejido pulmonar) o lavado bronquioalveolar donde puede observarse el efecto citopático del virus.

La tinción con anticuerpos monoclonales puede acortar el tiempo diagnóstico de infección.

En pacientes mayores de un año de edad la presencia de IgM anti-CMV más un cuadro clínico de Síndrome de Mononucleosis es diagnóstico, así como un incremento en la cantidad de IgG anti-CMV en dos muestras con una diferencia de dos semanas entre ellas.

TRATAMIENTO PARA LA INFECCIÓN POR CMV EN EL RECIÉN NACIDO

Todos los neonatos con infección sintomática y afectación del SNC deben recibir tratamiento para prevenir el desarrollo de hipoacusia progresiva y secuelas graves.

El tratamiento antiviral también está indicado en neonatos sintomáticos sin afección del SNC con deterioro multisistémico o riesgo de vida. Se recomienda en recién nacidos con formas leves o monosintomáticos, ya que el riesgo de hipoacusia parece similar al de los niños con afección neurológica.

Indicaciones de Tratamiento farmacológico:

1. Recién nacido con infección congénita por CMV sintomática, con afectación de SNC (microcefalia, alteraciones en los estudios de gabinete, PCR-CMV positivo, alteraciones del citoquímico de LCR, coriorretinitis o sordera neurosensorial). El fármaco de elección es ganciclovir a 12 mg/Kg/día IV, en dos dosis durante 6 semanas y cambiar a valganciclovir después de obtener el uso compasivo y el niño tenga adecuada tolerancia.
2. La duración mínima es de 6 semanas, pero puede prolongarse hasta 6 meses en paciente con afección neurológica o gravemente sintomáticos.

3. Se debe considerar el uso de ganciclovir en:

- Neonatos sin afectación del SNC con un síntoma o con una afección leve.
- En lactantes entre uno y seis meses sintomáticos con afectación del SNC, diagnosticados en forma retrospectiva.

Los niños mayores de 6 meses diagnosticados en forma retrospectiva, no necesariamente requieren tratamiento, sólo cuando se detecta hipoacusia progresiva antes de año de vida: Iniciar valganciclovir durante un mínimo de 6 semanas y máximo de 6 meses.

Los niños mayores de un año diagnosticados retrospectivamente no se recomienda iniciar tratamiento, sin embargo, sí requieren se efectúe un control audiológico seriado, ya que la pérdida auditiva puede desarrollarse hasta los 6 años de vida.

Son indicaciones de tratamiento antiviral específico:

- Recién nacido con enfermedad adquirida de órgano-específico como: síndrome séptico, neumonitis con necesidad de oxigenoterapia, o ventilación mecánica, hepatitis colestásica o con aumento moderado (>3 veces de lo normal) o progresivo de transaminasas, enterocolitis hemorrágica, diarrea grave o meningoencefalitis.

Iniciar tratamiento con Ganciclovir a 12 mg/Kg/día IV en dos dosis. La duración del tratamiento debe ser de 2 semanas evaluando la respuesta clínica. Si los signos desaparecen se suspende el tratamiento. Si se observa mejoría pero persisten los síntomas o signos de enfermedad, el tratamiento debe prolongarse por una o dos semanas más.

Cuando hay neutropenia grave (<500 neutrófilos/mm³) secundaria al uso de ganciclovir, la recomendación es utilizar factor estimulante de colonias de granulocitos y la suspensión temporal del tratamiento. Por lo tanto, se recomienda hacer hemograma semanal durante el tratamiento antiviral.

La dosis recomendada de valganciclovir es de 32 mg/kg/día dividida en dos dosis por vía oral y su uso debe limitarse para continuación y mantenimiento del tratamiento inicial con ganciclovir endovenoso (2 a 3 semanas); en enfermedad leve (a completar seis semanas) y en profilaxis en inmunocomprometidos.

TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POSTNATAL POR CMV

El tratamiento antiviral de niños diagnosticados con infección congénita fuera del periodo neonatal debe ser individualizado, tomando en cuenta la carga viral, y con la finalidad de preservar la función auditiva.

El fármaco de elección es el ganciclovir a una dosis de 12 mg/Kg/día, intravenoso, dividido en dos dosis durante 6 semanas. No se recomienda el ganciclovir oral debido a su pobre biodisponibilidad oral y se requieren dosis elevadas para obtener niveles adecuados.

Los lactantes entre uno y seis meses sintomáticos con afectación del SNC, diagnosticados en forma retrospectiva, deben recibir tratamiento con ganciclovir.

La duración del tratamiento antiviral, en lactantes menores de 6 meses es de un mínimo 6 semanas y un máximo de 6 meses, para preservar la función auditiva.

TRATAMIENTO EN SITUACIONES ESPECIALES Y EMBARAZO

En pacientes con trasplante renal e infección por CMV el tratamiento de elección es ganciclovir por vía intravenosa a dosis de 5 mg/Kg/dosis cada 12 horas, durante 14 días. Si existe afección del tubo digestivo o globo ocular o daño en el Sistema Nervioso Central (SNC), se debe prolongar hasta 21 días. En pacientes con insuficiencia renal, la dosis debe ajustarse a la depuración de creatinina.

En pacientes con trasplante de órgano sólido con manifestaciones clínicas leves (fiebre o síndrome vírico no grave), puede plantearse el tratamiento con valganciclovir por vía oral.

Durante el embarazo, no se recomienda el tratamiento antiviral para prevenir la infección fetal por CMV, debido a que los antivirales específicos para este virus tienen efectos teratogénicos en animales de experimentación, aunque en fetos que lo han recibido no se han documentado alteraciones.

En mujeres con alto riesgo de infección neonatal sintomática (carga viral en líquido amniótico $\geq 10^5$ copias/mL), debe valorarse el tratamiento con IG-CMV (200 U/Kg) para mejorar el pronóstico de la infección en el recién nacido.

COMPLICACIONES

Los pacientes con infección congénita por CMV pueden presentar múltiples complicaciones en órgano blanco como cerebro, riñón, hígado y médula ósea, por lo que deben ser monitorizados en forma continua y en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales.

Todos los recién nacidos con infección congénita por CMV deben recibir un control durante toda su infancia con vigilancia neurológica para detectar precozmente alteraciones del desarrollo psicomotor e hipoacusia. En niños con microcefalia o alteraciones estructurales cerebrales es fundamental un tratamiento rehabilitador precoz.

Los pacientes que presentan infección congénita o postnatal por CMV deben ser vigilados por un equipo multidisciplinario que incluya Pediatra, Neurólogo, Oftalmólogo, Otorrinolaringólogo y Especialista en Medicina Física y Rehabilitación, hasta la edad escolar para detectar de forma temprana las complicaciones e incidir en ellas precozmente.

Las complicaciones de la infección por CMV se pueden presentar en cualquier persona incluso si la primoinfección es asintomática.

Las complicaciones asociadas fuera del periodo perinatal se pueden presentar en pacientes previamente sanos o en individuos postrasplantados o con otro tipo de inmunocompromiso, por lo que se debe tener especial atención ante síntomas que orienten a:

1. Neumonía intersticial
2. Hepatitis
3. Síndrome de Guillain Barré
4. Meningoencefalitis
5. Miocarditis
6. Trombocitopenia y anemia hemolítica
7. Exantema

PREVENCIÓN

Una de las estrategias para disminuir la posibilidad de infección en un recién nacido de bajo peso, debe estar encaminada a disminuir el número de leucocitos que se transfunden, para lo cual se utilizan filtros de leucocitos, hemoderivados del donante CMV seronegativo y sangre leucodepletada (<10⁶ leucocitos/bolsa). Lo anterior debe ser una obligación del servicio de neonatología a cargo del paciente, según la disposición de estos recursos y los factores de riesgos que el paciente presenta para adquirir una infección sintomática posnatal por CMV.

La decisión de hervir la leche materna o congelarla para su uso en neonatos prematuros debe individualizarse en madres con infección activa por CMV, de acuerdo a los factores de riesgo y los recursos de cada unidad y al análisis de riesgos y beneficios. Esta decisión debe tomarse por la madre, con la asesoría del médico pediatra o neonatólogo.

En pacientes hospitalizados con infección por CMV, deben establecerse las Precauciones de Contacto y las Precauciones Estándar para disminuir la posibilidad de transmisión horizontal de esta infección, con énfasis en un adecuado programa de higiene de manos y aseo de equipo médico. El personal de salud femenino que labora con pacientes pediátricos y que curse con embarazo, debe realizar estrictamente las Precauciones de Contacto y Estándar para evitar la transmisión del CMV y el desarrollo de infección en ella y en su producto de la gestación.

Debido a que no existe una vacuna efectiva y a la falta de evidencia de la eficacia de las medidas profilácticas y terapéuticas en mujeres seronegativas, no se recomienda el tamizaje serológico para CMV en embarazadas de forma rutinaria: pero sí debe efectuarse una serología en la primera visita de control prenatal, para estimar el riesgo de infección y mencionar medidas preventivas. Esta deberá ser solicitada por el ginecólogo-obstetra o el médico familiar encargado del control prenatal, y de preferencia antes, en caso de que se trate de un embarazo planeado.

En mujeres embarazadas en las que se demuestre la presencia de primoinfección por CMV, su producto puede ser beneficiado con la administración de IgG específica contra CMV a dosis de 200 U/Kg, vía intravenosa en forma mensual hasta después del parto, si se dispone de ella. Este tratamiento debe ser indicado por el especialista en perinatología.

La profilaxis contra CMV en pacientes con trasplante sólido o de médula ósea está recomendada en situaciones específicas y deberá indicarse sólo por los médicos del equipo de trasplante. El tipo y tiempo de profilaxis dependerá del tipo de trasplante y el estatus serológico del donador y receptor inmediatamente previo al trasplante. Todos los pacientes que reciben trasplante renal o hepático (excepto D-/R-) deben recibir profilaxis para CMV con ganciclovir o valganciclovir oral por lo menos tres meses después del trasplante y por 6 semanas después del tratamiento con anticuerpo que depleta células T. La Profilaxis para el trasplante renal: valganciclovir 900 mg VO c/ 24 h por 3-6 meses. La Profilaxis para trasplante hepático: Ganciclovir 5 mg/Kg IV c/ 24 h ó 1 g VO c/ 8 horas por 3-6 meses.

Los pacientes que reciben trasplante de médula ósea alogénico o autólogo deben recibir profilaxis desde el día cero postrasplante con ganciclovir 5mg/Kg c/12 IV por 5-7 días, y continuar 5mg/Kg IV diario hasta completar 100 días.

Los pacientes con HIV que desarrollaron alguna infección por CMV deben recibir tratamiento y al término

de éste, se indica profilaxis secundaria hasta haber alcanzado una cuenta de CD4 >100 a 150 células/mL durante 3 a 6 meses. La dosis recomendada de valganciclovir es 900 mg vía oral cada 24 horas.

SEGUIMIENTO

Los pacientes con infección congénita por CMV deben recibir control clínico por un especialista en otorrinolaringología durante su infancia con control de potenciales evocados auditivos y audiometría conductual entre los 3 a 6 meses y al año, posteriormente en forma anual hasta los 3 años de vida.

Si existe hipoacusia neurosensorial grave o profunda bilateral o hipoacusia profunda de un oído y moderada o grave en el otro, debe evaluarse la necesidad de un implante coclear. Las alteraciones cerebrales en niños sin retraso o con retraso leve o moderado no debe ser una contraindicación para la realización de un implante.

La coriorretinitis puede aparecer tardíamente incluso en niños asintomáticos al nacimiento, lo que obliga a llevar controles oftalmológicos anuales hasta el fin de la edad escolar.

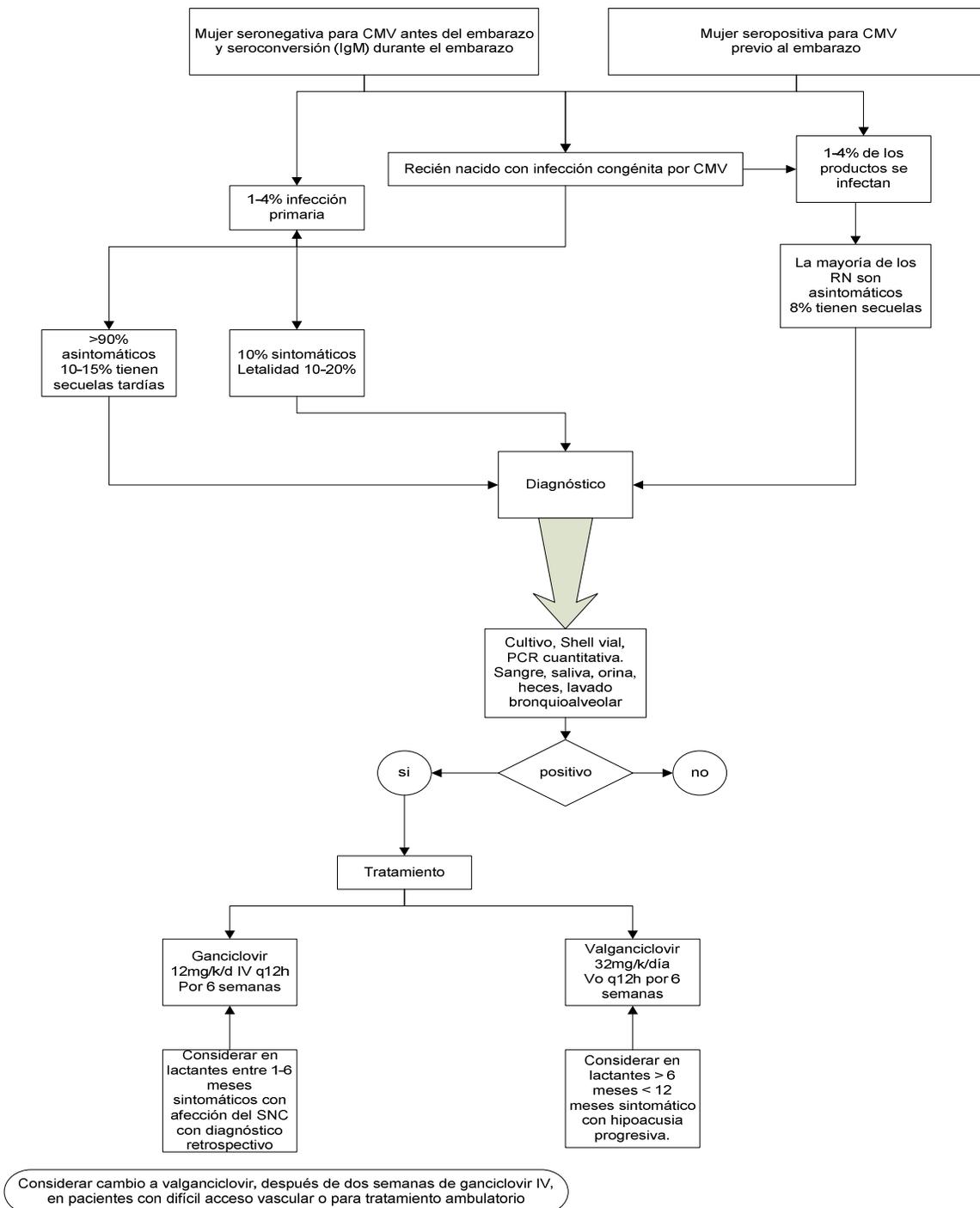
Todos los niños infectados por CMV, sintomáticos o no, deben recibir evaluación neurológica, audiológica y oftalmológica al menos una vez al año hasta el final de la edad escolar para detectar oportunamente complicaciones.

Los pacientes con infección congénita o postnatal por CMV deben ser evaluados tempranamente por un neurólogo pediatra durante los primeros 6 años de vida para detectar oportunamente alteraciones en su desarrollo psicomotor, y llevar a cabo la terapia de rehabilitación correspondiente.

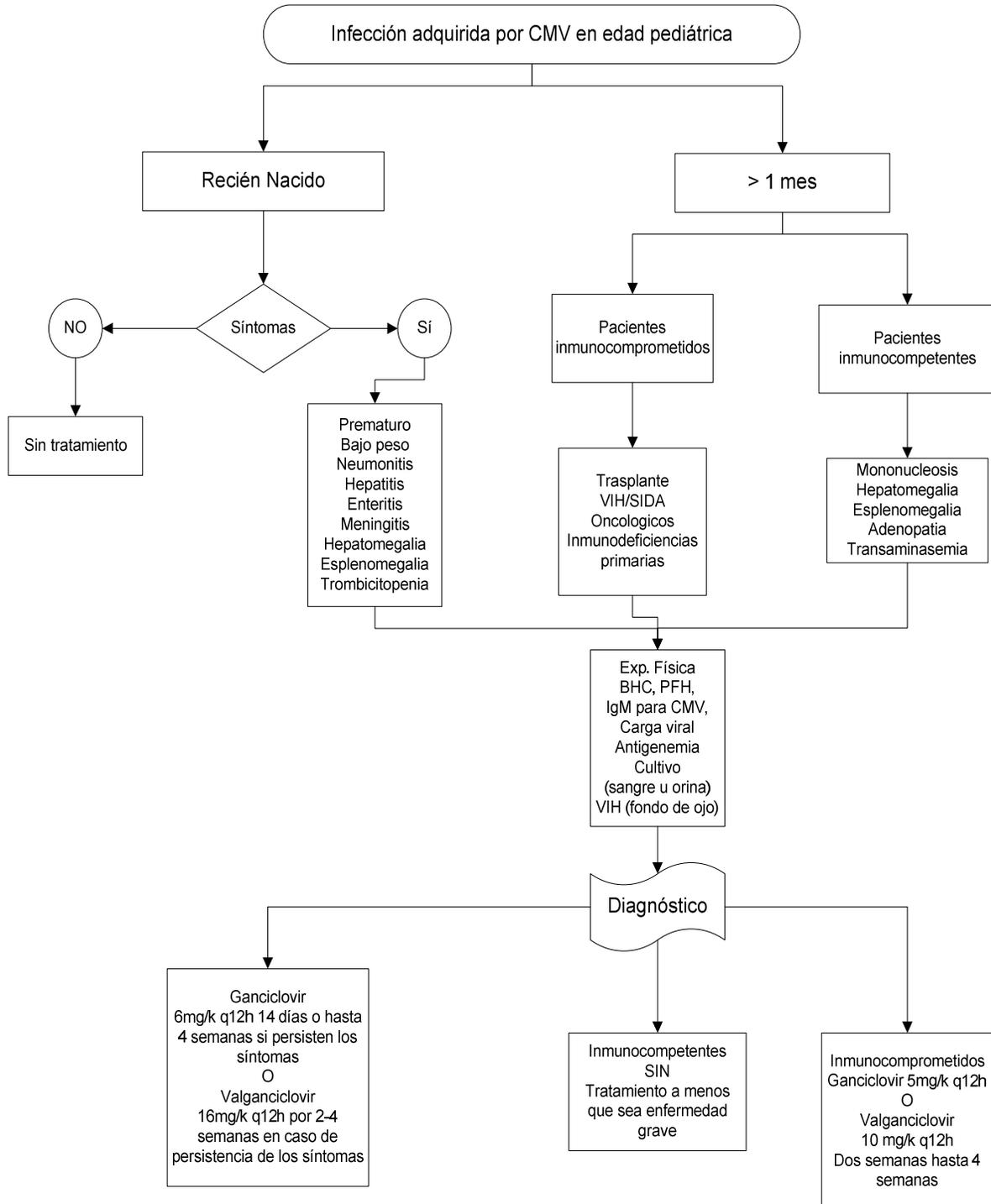
Si el paciente presenta microcefalia, alteraciones neurológicas o alteraciones estructurales en el cerebro es fundamental un tratamiento rehabilitador temprano.

ALGORITMOS

ALGORITMO 1. INFECCIÓN CONGÉNITA POR CMV.



ALGORITMO 2. INFECCIÓN ADQUIRIDA POR CMV.



CUADRO 1. DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN ADQUIRIDA POR CITOMEGALOVIRUS EN EL RN**Estudios a realizar en el recién nacido con sospecha de infección adquirida por CMV**

- 1 • Exploración física completa.
- 2 • Laboratorio:
 - Biometría hemática completa, proteína C reactiva y bioquímica con pruebas de función hepática.
 - Seroconversión IgM para CMV
- 3 • Virología:
 - PCR cuantitativa CMV en sangre y orina
 - Antigenemia CMV (si PCR cuantitativa no disponible)
 - Cultivo o PCR CMV en leche materna y secreción vaginal.
 - Valorar cultivo o PCR CMV en LCR, heces, lavado broncoalveolar o material de biopsia según clínica.
- 4 • Gabinete:
 - Radiografía de tórax si hay deterioro respiratorio.
 - Radiografía de abdomen si hay clínica digestiva.
 - Ultrasonido de abdomen si hay hepatoesplenomegalia, hepatitis o colestasis.

Criterios diagnósticos de infección adquirida por CMV en el RN

Se debe cumplir al menos uno de los siguientes criterios:

- Seroconversión IgM CMV más un cultivo o PCR positivo en orina a partir de las 2 semanas de vida (para descartar falsos positivos de la IgM).
- Cultivo o PCR CMV negativos en orina o sangre en las 2 primeras semanas de vida y positivos posteriormente.
- Cultivo o PCR CMV positivos a partir de las 2 semanas de vida y PCR negativa en sangre seca de pruebas metabólicas.

CUADRO 2. EVALUACIÓN DEL RECIÉN NACIDO CON INFECCIÓN CONGÉNITA POR CITOMEGALOVIRUS.

- Exploración física completa y evaluación neurológica estructurada
- Biometría hemática completa, coagulación y bioquímica con pruebas de funcionamiento hepático
- Serología de CMV
- PCR cuantitativa CMV en sangre
- Antigenemia CMV (si PCR cuantitativa en sangre no disponible)
- LCR, Citoquímico
- PCR para CMV
- Fondo de ojo
- Potenciales evocados del tronco cerebral auditivos y visuales
- Ultrasonido cerebral
- RM cerebral (en sintomáticos)
- EEG (si tiene clínica neurológica o alteraciones en la neuroimagen)

CUADRO 3. MEDIDAS PREVENTIVAS PARA ADQUIRIR INFECCIÓN POR CMV						
	Infección Congenita	Infección en Etapa Neonatal	Infección Pos-natal	Embaraza-das	Traspante Órgano Sólido	
SUSPENDER SEÑO MANTERNO	NO	SÓLO EN PREMATUROS DE BAJO PESO SIN INFECCIÓN	X	X	X	
HERVIR O CONGELAR LECHE MATERNA	NO	INDIVIDUALIZAR SEGÚN FACTORES DE RIESGO Y RECURSOS DE LAS UNIDADES	X	X	X	
PRECAUCIONES DE CONTACTO Y ESTÁNDAR	SI	SI	SI	SI	SI	SI
				EVITAR CONTACTO CON FLUIDOS CORPORALES		
LAVADO DE MANOS CON JABON O SOLUCIÓN CON ALCOHOL	SI	SI	SI	SI	SI	SI
VACUNA	NO	NO	NO	NO	NO	NO
PROFILAXIS	NO	NO	NO	IG-CMV*	SI	SI

CUADRO 4. TRATAMIENTO PROFILÁCTICO					
	GANCICLOVIR	VALGANCICLOVIR	IG-CMV	FOSCARNET	
EMBARAZADAS	X	X	200U/Kg IV mensual hasta después del parto en caso de tener en resultado de carga viral >10⁵ copias/mL	X	
TRASPLANTE RENAL	X	900 mg VO q24H POR 3-6 MESES	X	X	
TRASPLANTE HEPÁTICO	5mg/K IV cada 24h o 1g VO cada 8h por 3-6 meses	VALORAR CASO	X	X	
TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA	5mg/k IV cada 12h por 5-7 días CONTINUAR 5mg/k IV cada 24h por 100 días	X	x	X	
VIH	X	900 mg cada 24h 3-6 meses después de haber alcanzado cifra >100 cel/mL de CD4	X	X	

CUADRO 4. MEDIDAS PREVENTIVAS PARA ADQUIRIR INFECCIÓN POR CMV					
	INFECCIÓN CONGENITA	INFECCIÓN EN ETAPA NEONATAL	INFECCIÓN POSNATAL	EMBARAZADAS	TRASPANTE ÓRGANO SÓLIDO
SUSPENDER SEÑO MANTERNO	NO	SÓLO EN PREMATUROS DE BAJO PESO SIN INFECCIÓN	X	X	X
HERVIR O CONGELAR LECHE MATERNA	NO	INDIVIDUALIZAR SEGÚN FACTORES DE RIESGO Y RECURSOS DE LAS UNIDADES	X	X	X
PRECAUCIONES DE CONTACTO Y ESTÁNDAR	SI	SI	SI	SI EVITAR CONTACTO CON FLUIDOS CORPORALES	SI
LAVADO DE MANOS CON JABÓN O SOLUCIÓN CON ALCOHOL	SI	SI	SI	SI	SI
VACUNA	NO	NO	NO	NO	NO
PROFILAXIS	NO	NO	NO	IG-CMV*	SI

*Ver cuadro de tratamiento en situaciones especiales. CMV: Citomegalovirus; Fuente: Baquero A. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. An Pediatr (Barc). 2009;71:535-47

CUADRO 5. TRATAMIENTO PROFILÁCTICO				
	GANCICLOVIR	VALGANCICLOVIR	IG-CMV	FOSCARNET
EMBARAZADAS	X	X	200U/Kg IV MENSUAL HASTA DESPUÉS DEL PARTO EN CASO DE TENER EN RESULTADO DE CARGA VIRAL >105 COPIAS/ML	X
TRASPLANTE RENAL	X	900mg VO q24H POR 3-6 MESES	X	X
TRASPLANTE HEPÁTICO	5mg/K IV cada 24h o 1g VO cada 8h por 3-6 meses	VALORAR CASO	X	X
TRASPLANTE DE MÉDULA ÓSEA	5mg/k IV cada 12h por 5-7 días CONTINUAR 5mg/k IV cada 24h por 100 días	X	x	X
VIH	X	900mg cada 24h 3-6 MESES DESPUÉS DE HABER ALCANZADO CIFRA >100 cel/mL de CD4	X	X

CMV: Citomegalovirus; VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

Fuente: Knoll G, Blydtl-Hansen T, Campbell p, Cantarovich M, Cole E, Fairhead T, et al. Canadian Society of trasplantation and Canadian Society of Nephrology Commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practive Guideline for the Care of Kidney Trasplant Recipients. Am J K Dis 2010;56:219-46