



EDITORIAL

Actualizaciones sobre citomegalovirus

Update on cytomegalovirus

A. Mejías* y P.J. Sánchez

Division of Pediatric Infectious Disease, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, Estados Unidos
Disponible en Internet el 14 de mayo de 2009

En este número de ANALES de PEDIATRÍA, Baquero-Artiago et al¹ y Ramos et al² describen dos casos de infección sintomática por citomegalovirus en el periodo de lactante precoz. Ambos casos se beneficiaron del tratamiento con ganciclovir y/o un profármaco del ganciclovir con excelente biodisponibilidad oral, el valganciclovir, lo que demuestra la importancia del diagnóstico precoz de esta infección, así como la necesidad de la evaluación y el manejo individual de estos pacientes.

La infección neonatal/perinatal por citomegalovirus es un problema sanitario mundial³. En Estados Unidos la infección por citomegalovirus es la infección congénita de origen viral más frecuente, pues afecta a un 0,2-2,5% de los recién nacidos vivos. El diagnóstico de la infección por citomegalovirus congénita se realiza mediante la demostración del virus en orina y/o saliva antes de los 21 días de vida. Sin embargo, es importante prestar especial atención a los neonatos que no superen las pruebas auditivas de cribado neonatal, como lo demuestran datos recientes de un estudio que realizaron Stehel et al⁴ en nuestro hospital. En ese estudio, se diagnosticó infección congénita por citomegalovirus en un 6% de los neonatos, la mayoría identificados únicamente gracias a las pruebas auditivas anormales.

Aunque alrededor de un 11% de los lactantes infectados por citomegalovirus tienen síntomas al nacer⁵, un 8% de los neonatos asintomáticos con infección congénita por citomegalovirus contraen hipoacusia neurosensorial desde meses a años después del nacimiento, lo que aumenta considerablemente la magnitud del problema. Datos recientes de un estudio aleatorizado controlado con placebo en fase II, en el que se aplicó una vacuna recombinante de la glucoproteína

B del citomegalovirus o placebo a mujeres embarazadas seronegativas, indican la posibilidad de prevenir tanto la infección materna como la congénita por citomegalovirus⁶.

Según el momento de transmisión la infección por citomegalovirus al feto o el neonato, se clasifica en: a) prenatal o congénita (transmisión transplacentaria y rara vez vía ascendente); b) natal (a partir de secreciones infectadas en el canal del parto), o c) posnatal (a través de leche, saliva o transfusiones sanguíneas). Las formas de infección materna son también diversas, desde una primoinfección a reactivación o recurrencia e incluso reinfección con una nueva cepa de citomegalovirus. Mientras que el caso descrito por Baquero-Artiago et al cumple los criterios clásicos de infección congénita por citomegalovirus, ya que el virus se aisló en la orina en la primera semana de vida, el caso descrito por Ramos et al es de más difícil interpretación, ya que el lactante desarrolló síntomas a los 2 meses de vida, por lo que no se pudo confirmar que fuera una infección congénita ni descartar un cuadro de inmunodeficiencia con la batería de pruebas diagnósticas disponible.

El manejo del paciente asintomático con citomegalovirus congénito es sintomático. De los cuatro fármacos disponibles con actividad contra el citomegalovirus —ganciclovir, valganciclovir, foscarnet y cidofovir—, sólo los primeros dos se han utilizado para el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. Datos recientes sobre el uso de un antiviral de nueva generación, maribavir, han demostrado que este nuevo fármaco tiene menos toxicidad renal y hemática, además de ser activo contra cepas resistentes de citomegalovirus⁷. El ganciclovir intravenoso es el antiviral que más se ha usado para el tratamiento de citomegalovirus congénito, aunque los datos disponibles sólo avalan su uso en casos de afección del SNC⁸. Resultados de un estudio en fase III aleatorizado con ganciclovir

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Asuncion.Mejias@UTSouthwestern.edu
(A. Mejías).

intravenoso a dosis de 6 mg/kg/12 h durante 6 semanas en neonatos con citomegalovirus congénito y afección del SNC demostraron una mejoría tanto virológica como clínica en el grupo tratado. Sólo el grupo de neonatos que recibió el antiviral mostró una mejoría significativa de la audición a los 6 y los 12 meses de seguimiento, normalización significativamente más rápida de las transaminasas (GOT) y recuperación de peso y del perímetro cefálico. Sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a la mortalidad. El mayor problema de este estudio fueron las altas tasas de pérdida de seguimiento, con menos de un 50% de los pacientes con seguimiento completo. Además no se pudieron realizar evaluaciones neurológicas y del desarrollo a largo plazo, por lo que actualmente desconocemos si el tratamiento antiviral tiene algún efecto en el pronóstico a largo plazo de estos pacientes⁸.

Por estudios recientes de farmacocinética y farmacodinámica realizados en neonatos con citomegalovirus congénito, se sabe que dosis de valganciclovir oral de 16 mg/kg/12 h son equivalentes a 6 mg de ganciclovir intravenoso/kg/12 h⁹, que son las dosis recomendadas para el tratamiento de citomegalovirus congénito¹⁰. Es importante destacar que en ese estudio, una vez finalizado el tratamiento con valganciclovir, las cargas virales de citomegalovirus tanto en orina como en sangre volvieron a aumentar. Se sabe además que un porcentaje de lactantes tendrá hipoacusia neurosensorial una vez finalizado el tratamiento con ganciclovir a las 6 semanas⁸. Por todo ello, por la disponibilidad de un fármaco oral para el manejo de estos pacientes y por los beneficios teóricos de tratar a todos los neonatos con infección congénita sintomática por citomegalovirus, con o sin afección del SNC, se está llevando a cabo en Estados Unidos un estudio doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo que compara el beneficio a corto y largo plazo del valganciclovir oral administrado durante 6 semanas con el tratamiento de 6 meses. Tal y como se realizó en el caso descrito por Baquero-Artiago et al, si se decide usar valganciclovir oral, es fundamental comprobar que la concentración del fármaco en sangre sea la adecuada, ya que los lotes pueden ser diferentes, así como la cantidad de fármaco presente en la solución.

Las elevadas tasas de morbimortalidad debidas a la infección congénita por citomegalovirus, el hecho de que una proporción no despreciable de lactantes infectados asintomáticos con el tiempo contraiga hipoacusia y que aún no tengamos el tratamiento perfecto para tratar esta infección (toxicidad frente a beneficios) hacen que el

desarrollo de nuevos antivirales con menos toxicidad y mejor biodisponibilidad como el maribavir⁷ y la implementación de vacunas contra citomegalovirus⁶ sigan teniendo alta prioridad para la investigación y el desarrollo en el campo pediátrico.

Bibliografía

1. Baquero-Artiago F, Romero Gómez MP. Tratamiento prolongado con valganciclovir en un lactante con infección congénita por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70 doi:10.1016/j.anpedi.2009.01.010.
2. Ramos Boluda E, Molina Arias M, Sarria Osses J, Larrauri Martínez J, Prieto Bozano G. Infección por citomegalovirus como causa de diarrea grave rebelde en un lactante inmunocompetente. *An Pediatr (Barc)*. 2009;70 doi:10.1016/j.anpedi.2009.01.013.
3. Estripeaut D, Moreno Y, Ahumada Ruiz S, Martínez A, Racine JD, Saez-Llorens X. Seroprevalencia de la infección por citomegalovirus en púerperas y su impacto neonatal. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:135-9.
4. Stehel EK, Shoup AG, Owen KE, Jackson GL, Sendelbach DM, Boney LF, et al. Newborn hearing screening and detection of congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics*. 2008;121:970-5.
5. Kenneson A, Cannon MJ. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol*. 2007;17:253-76.
6. Pass RF, Zhang C, Evans A, Simpson T, Andrews W, Huang ML, et al. Vaccine prevention of maternal cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 2009;360:1191-9.
7. Nassetta L, Kimberlin D, Whitley R. Treatment of congenital cytomegalovirus infection: implications for future therapeutic strategies. *J Antimicrob Chemother*. 2009 [En prensa].
8. Kimberlin DW, Lin CY, Sanchez PJ, Demmler GJ, Dankner W, Shelton M, et al. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 2003;143:16-25.
9. Acosta EP, Brundage RC, King JR, Sánchez PJ, Sood S, Agarwal V, et al. Ganciclovir population pharmacokinetics in neonates following intravenous administration of ganciclovir and oral administration of a liquid valganciclovir formulation. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;81:867-72.
10. Kimberlin DW, Acosta EP, Sanchez PJ, Sood S, Agrawal V, Homans J, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis*. 2008;197:836-45.