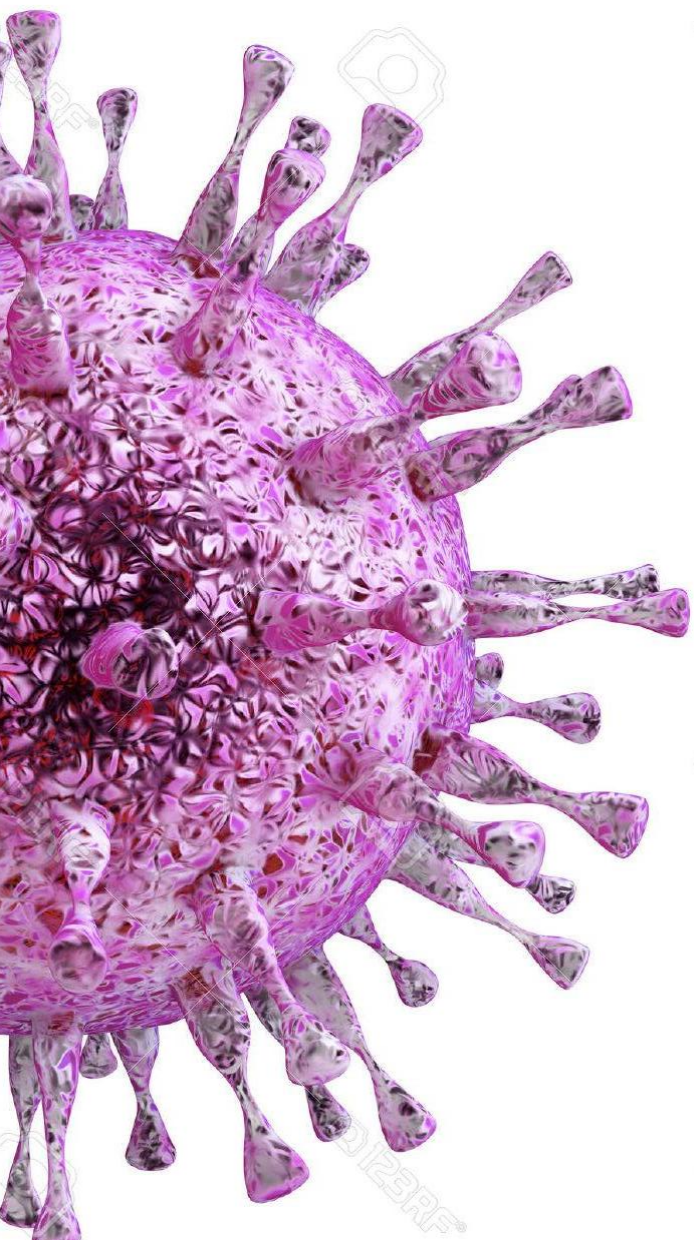




Infección congénita por citomegalovirus

Laura González, Lucía Sanguino
[NEONATOLOGÍA]

JUNIO 2018

Caso clínico

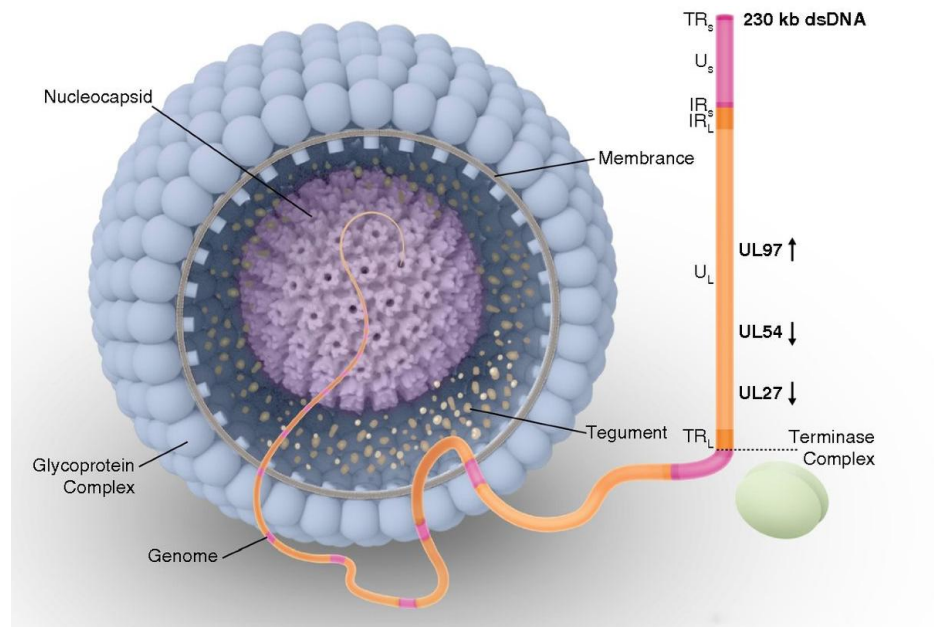
Mujer 37 años. No antecedentes médicos. Antecedentes quirúrgicos: miomectomía y legrado obstétrico. Fórmula obstétrica: 2/2/0 (gestaciones previas)

Embarazo controlado en Consulta de Alto Riesgo Obstétrico por:

- Arterias uterinas patológicas
- Útero miomatoso
- Feto CIR precoz tipo I (diagnóstico en semana 18+5)
- Seroconversión a CMV con IgG de alta avidéz e IgM positivo y con carga viral detectable



Citomegalovirus (CMV)



- Herpesviridae, subfamilia Betaherpesvirinae, género Cytomegalovirus, especie herpesvirus humano 5
- Estructura del viri3n (de dentro a fuera):
 - Nucleoc3pside con el ADN de doble cadena lineal
 - Capa proteica denominada tegumento, que contiene fosfoprote3nas y una envoltura lip3dica en la que se insertan glucoprote3nas virales que actúan como mediadores de la entrada del virus a la c3lula hospedadora

Infecci3n c3lulas epiteliales y replicaci3n en el n3cleo de las mismas

- Fase 1: expresi3n genes α , ciclo l3tico
- Fase 2: expresi3n genes β , funci3n enzim3tica
- Fase 3: expresi3n genes γ , prote3nas estructurales



Viremia



Latencia en gl3ndulas salivales, bazo, pulm3n, mononucleares,...



Reactivaci3n espontanea

Citomegalovirus

DIAGNÓSTICO:

- Métodos directos: Antigenemia pp65, cuantificación ADN, Cultivo celular SV (antígeno precoz p72)
- Métodos indirectos: IgM, IgG, estimación de avidéz de IgG, detección citocinas

Infección por CMV



- Excreción por saliva y orina
- Formación de anticuerpos específicos:
 - IgM 2-8 meses
 - IgA 1 año
 - IgG de por vida



VALORACIÓN AVIDEZ

Avidéz baja (< 35%) indica infección reciente

Avidéz alta (> 65%) reactivación o infección pasada o hace meses

IMPORTANCIA: INFECCIÓN PRIMARIA vs. REACTIVACIÓN INFECCIÓN POR CMV

- Áreas de nivel socio-económico bajo -> alta tasa de mujeres seropositivas -> mayor tasa de infecciones congénitas secundarias a reactivación que a primoinfección
- Áreas de alto nivel socio-económico -> situación inversa
- **Transmisión vertical más frecuente en situación de primoinfección que en reactivación**

Caso clínico

En semana 30+5 ante monitorización fetal no satisfactoria se decide finalizar gestación mediante cesárea

Nace varón con variables somatométricas <p3 (Peso: 940g, Talla: 35,5cm, PC: 25,5cm)

Ballard 15 puntos= acorde con edad gestacional estimada por FUR

Exploración física normal, destacando únicamente hipospadias

Dados los antecedentes gestacionales se solicita carga viral de CMV en sangre y orina → ambas positivas

Infección congénita por CMV

Prevalencia entorno a 0,6% en países desarrollados

Es la principal causa de sordera neurosensorial de etiología no hereditaria

Es la primera causa infecciosa de daño neurológico en países desarrollados

Clínicamente se clasifica en :

- **Sintomática:** supone 10% de las infecciones congénitas, y es más frecuente cuando la infección ocurre en el primer trimestre
- **Asintomática:** es más frecuente en los casos de reactivación pues la presencia de anticuerpos maternos, protege al feto
- **Asintomático salvo afección de la función auditiva:** supone un 13% de los casos "asintomáticos", pudiendo aparecer hipoacusia neurosensorial en pacientes en los que al nacimiento la función auditiva es normal

Infección congénita por CMV

MARCADORES ECOGRÁFICOS	ALTERACIONES SNC: calcificaciones periventriculares ventriculomegalia, microcefalia, hipoplasia cerebelosa, aumento ecogenicidad periventricular, pseudoquistes periventriculares o adyacentes al cuerno occipital o temporal ALTERACIONES ABDOMINALES: intestino fecal hiperecogénico (signo precoz), hepatoesplenomegalia, calcificaciones hepáticas, ascitis OTROS: restricción de crecimiento fetal, anomalías en el líquido amniótico (oligohidramnios o polihidramnios), hydrops, aumento del tamaño placentario y muerte fetal
CLÍNICA NEONATAL	CLÍNICA NEUROLÓGICA: hipotonía, succión inadecuada, convulsiones, microcefalia, vasculopatía lenticuloestriada, leucomalacia periventricular CLÍNICA ABDOMINAL: hepatoesplenomegalia, enterocolitis CLÍNICA HEMATOLÓGICA: trombocitopenia (lo más frecuente) con o sin petequias, anemia hemolítica e ictericia precoz, reacción leucemoide, linfopenia o linfocitosis OTROS: hipertransaminasemia, peso bajo para edad gestacional, coriorretinitis, hipoacusia neurosensorial, prematuridad, estrabismo, microftalmos, hydrops, miocardiopatía, diabetes insípida, síndrome nefrótico

Infección congénita por CMV

SECUELAS A LARGO PLAZO

- Déficit auditivo
- Déficit intelectual
- Déficit visual
- Coriorretinitis
- Parálisis cerebral
- Alteraciones dentales(hipoplasia)
- Microcefalia
- Estrabismo

Menos probables y con menor gravedad en pacientes asintomáticos al nacimiento

Microcalcificaciones, microcefalia y coriorretinitis son predictivos de déficit neurológicos y su ausencia predice un desarrollo neurológico normal

La presencia de Petequias y restricción del crecimiento intrauterino se ha relacionado con déficit auditivo a largo plazo

Caso clínico

- CIR por causa materna
- Ausencia de alteraciones hematológicas
- Ecografías cerebrales normales
- Ausencia de megalias
- Función renal y enzimas hepáticas normales



Asintomático sin ser valorable función auditiva

A qué pacientes tratar

- El resultado de la infección congénita por CMV depende del patrón clínico de la enfermedad en el momento del nacimiento, así como del tratamiento antiviral proporcionado en el período neonatal
- Los beneficios de tratar a pacientes con CMV congénito se han en las siguientes situaciones:
 - Sintomáticos con afección multisistémica o afección del sistema nervioso central
 - Asintomáticos con déficit auditivo

Con qué tratar

	GANCICLOVIR	VALGANCICLOVIR
Características	Inhibe síntesis ADN viral. Activo frente a CMV, VHS 1 y 2, VVZ, VEB, VHH6, adenovirus	Profármaco (éster L-valina) del ganciclovir con buena biodisponibilidad oral
Vía de administración	Intravenosa	Oral
Dosis	6mg/kg/12h *Reducir dosis a la mitad si neutropenia (<500 Nt)	16mg/kg/12h
Contraindicaciones	Neutropenia (<500 Nt) Trombopenia (<25.000)	Neutropenia (<500 Nt) Trombopenia (<25.000), anemia severa
Efectos secundarios (descritos en población pediátrica)	Granulocitopenia y trombopenia	Neutropenia (menor tasa que ganciclovir), anemia
Precauciones	Vigilar efectos secundarios hematológicos sobre todo las tres primeras semanas tras el inicio	

- Para el uso de ambos fármacos será necesario ajuste de dosis si existe insuficiencia renal
- Para el uso de ambos fármacos es importante el ajuste progresivo de dosis a medida que aumenta el peso del paciente. Dosis infra terapéuticas aumentan el riesgo de resistencias
- La administración de Ganciclovir si es posible deberá ser por vía venosa central. Si se administra por vía periférica deberá vigilarse el acceso venoso periférico durante la infusión
- No se aconseja tratamiento intravenoso (Ganciclovir) durante >6 semanas por aumentar toxicidad

Con qué tratar: Ganciclovir Vs. Valganciclovir

- **Evaluar situación clínica del paciente**
 - **Clínica grave o paciente clínicamente inestable** ➡ **GANCICLOVIR**
 - **Clínica moderada con paciente clínicamente estable** ➡ **VALGANCICLOVIR**

Cuándo iniciar y finalizar tratamiento

- Los beneficios se han descrito cuando se inicia en el primer mes de vida
- Los pacientes sintomáticos (clínica multisistémica o afección del SNC) deben recibir tratamiento durante 6 meses
- >6 meses de tratamiento a pacientes con viremia persistente, retinitis persistente y enfermedad hepática persistente, y para bebés con trastorno inmunológico primario

Monitorización de respuesta al tratamiento

■ EVALUACIÓN CLÍNICA

- Exploración física sistemática
- Evaluación auditiva cada tres - seis meses durante los primeros tres años de vida, y anualmente a partir de entonces hasta por lo menos 18 años
- Evaluación oftalmológica (mayor frecuencia en pacientes con coriorretinitis)

■ MONITORIZACIÓN CARGA VIRAL

- Los antivirales inhiben la replicación del CMV, pero no lo eliminan
- La excreción del virus en orina suele persistir hasta los 4-6 años de vida

Prevención infección congénita por CMV

- No está indicado el screening de infección por CMV a todas las embarazadas
- La intervención educativa a gestantes ha demostrado disminuir la incidencia
- No hay evidencia sobre la utilidad de otras medidas preventivas



Caso clínico

Asintomático sin ser valorable función auditiva



- **Se inicia** tratamiento oral con valganciclovir a los 13 días de vida
- Se realizan **controles seriados de carga viral** que deja de detectarse a los 48 días de vida
- **Se suspende** tras siete semanas de tratamiento ante:
 - Normalidad clínica y analítica
 - PEAT normales
 - Fondo de ojo normal
- No efectos secundarios al tratamiento

Conclusiones

- 10% de los pacientes son sintomáticos, siendo la clínica más frecuente: trombopenia
- Hasta un 58% desarrollan hipoacusia neurosensorial. Puede no estar presente al nacimiento
- El tratamiento antiviral está indicado en sintomáticos y pacientes con hipoacusia hasta completar 6 meses de tratamiento
- El seguimiento posterior a largo plazo incluye seguimiento por parte de Otorrinolaringología y Oftalmología