

CITOMEGALOVIRUS EN EL EMBARAZO

(CYTOMEGALOVIRUS)

Revista Médica Sinergia
ISSN 2215-4523
Vol.1 Num:6
Junio 2016 pp:7-13

* Gilbert Chaverri Guillen

RESUMEN

La infección congénita por el citomegalovirus (CMV) representa la principal causa de infección materna fetal y es la principal causa de sordera infantil a nivel mundial.

Las mujeres infectadas pueden presentar un gran número de manifestaciones o ser asintomáticas.

La mayoría de recién nacidos y lactantes se encuentran asintomáticos al nacer, pero pueden presentar secuelas tardías como retardo mental, discapacidades en el aprendizaje, parálisis cerebral, epilepsia, sordera total o parcial y déficit visual o ceguera.

El diagnóstico de la madre se basa en la presencia de anticuerpos en sangre y el diagnóstico fetal se basa en la detección de inmunocomplejos en líquido amniótico.

El tratamiento durante el embarazo se ha utilizado antivirales como el ganciclovir y su forma oral valganciclovir.

DESCRIPTORES

Citomegalovirus, sordera, congénita, anticuerpos, inmunocomplejos, ganciclovir.

SUMMARY:

Congenital infection with cytomegalovirus (CMV) represents the leading cause of maternal fetal infection, also is the leading cause of childhood deafness worldwide.

Infected women can present a large number of events or asymptomatic.

Most newborns and infants are asymptomatic at birth, but can present late sequelae such as mental retardation, learning disabilities, cerebral palsy, epilepsy, partial or total deafness or blindness and visual deficits.

Mother diagnosis is based on the presence of antibodies in blood and fetal diagnosis is based on detection of immunocomplexes in amniotic fluid.

Treatment during pregnancy has been used antiviral drugs such as ganciclovir and valganciclovir orally.

KEYWORDS

Cytomegalovirus, deafness, congenital, antibodies, immune complexes, ganciclovir.

*Médico General.
Universidad de Ciencias
Médicas. San José-
Costa Rica.

INTRODUCCION

La infección congénita por el citomegalovirus (CMV) representa la principal causa de infección materno fetal y es de gran importancia dada sus repercusiones clínicas siendo la principal causa de sordera infantil a nivel mundial. Además si la infección se da intraútero hasta el 60% de los productos presentarán daño neuronal aparentemente irreversible. Esta revisión se enfocara en la infección materno fetal y solo se mencionara brevemente la infección congénita y sus repercusiones en el infante.

El Citomegalovirus (CMV) es un virus grande del tipo ADN de doble cadena envuelto, de la familia herpesviridae. La familia de virus antes mencionada se caracteriza por presentar genomas capaces de replicarse a nivel nuclear por lo que le confiere a los diferentes virus pertenecientes a esta familia la capacidad de no solo realizar una infección aguda sino también realizar un periodo latente y una infección persistente.

Una vez establecida una infección latente se puede reactivar dando una infección recurrente con el mismo serotipo de virus o una superinfección con otro serotipo.

Forma de contagio: las diferentes vías de diseminación del CMV le confieren la posibilidad de ser transmitido de maneras distintas, estas siendo por ejemplo vía transplacentaria la cual es la más importante en contexto de enfermedad congénita, saliva, sangre, transmisión sexual inclusive orina; a pesar de sus múltiples formas de transmisión el CMV se caracteriza por no ser altamente contagioso

El periodo de incubación del virus es de aproximadamente 40 días.

PATOGENESIS DURANTE EL EMBARAZO

En la mujer embarazada la primera infección se caracteriza por viremia asociada a infección placentaria causada por el paso de IgG (la cual a diferencia de la IgM). La IgG es capaz de (debido a su peso molecular) atravesar el sincitiotrofoblasto y a medida que directamente avanza el embarazo este paso de IgG aumenta y con esta la tasa de infección. A pesar de esto aunque el paso es mayor en el final del embarazo los peores desenlaces se darán en infecciones del primer trimestre. La respuesta inmune humoral es la encargada de la protección en mujeres seropositivas hasta en un 93% y dada esta respuesta la infección del feto y la presencia de síntomas al nacer son infrecuentes.

Efectos en Sistema Nervioso Central

Las anomalías a nivel cerebral se dan hasta en un 60% de los casos de productos de mujeres en primera infección y en un 55% puede existir un cultivo de líquido amniótico positivo por CMV; esto proporcionalmente a la replicación viral en este órgano e indirectamente al daño a nivel placentario. Las afecciones a nivel cerebral se han reportado como irreversibles a pesar de tratamiento antiviral con ganciclovir o valganciclovir. El efecto principal del CMV en SNC se da al inducir la apoptosis y el consecuente proceso inflamatorio local dado por activación de teratógenos.

Efectos placentarios

A nivel placentario se ha visto una disminución del transporte de oxígeno y

de nutrientes sin embargo se presenta morfológicamente con un aumento de tamaño dado por la placentitis y la revascularización que sufre por el daño causado por la replicación del virus, la isquemia secundaria a la vasculitis y el depósito de moléculas inmunológicas.

En reportes histopatológicos se ha visto la presencia de proteínas de replicación viral en células de las vellosidades coriónicas, trofoblasto y células endoteliales de las arterias uterinas, así como depósitos fibrinoides, vellosidades avasculares y edema; cambios que se han visto disminuidos en mujeres tratadas con globulina hiperinmune específica para CMV (HIG) lo que significa que suprime la replicación y previene la disfunción placentaria mejorando el desenlace feto placentario.

Gabrielli et al reporto un análisis de 45 casos de mujeres primo infectadas antes de las 12 semanas diagnosticadas por cultivo de líquido amniótico con más de 10^5 copias/ml y a las que se le documentó la anatomía intracraneal vía ecografía transvaginal (dado el alto neurotropismo del CMV) y se correlaciono con la carga viral así como la afección placentaria ; en 32/45 fetos el estudio ecográfico era aparentemente normal sin embargo a pesar de esto la carga viral alta en líquido amniótico demostró ser predictivo histológico en el 47% de la población reportada. Otros datos importantes fueron reportados como fue el valor predictivo de la carga viral en la placenta donde se vio que en presencia de una carga viral baja menor a 33copias/5 ng ADN la respuesta inflamatoria era limitada y no habían daño orgánico inmuno-mediado ,cuando la carga correspondía a 5490 copias/5 ng ADN la carga viral era también mayor en

otros órganos principalmente tejido cerebral y se observaba mayor infiltrado de linfocitos CD8+ aparentemente responsables del daño inmunológico, por último se observó que una carga viral en placenta de 12 700 copias/5 ng DNA presentaba una villitis y necrosis difusa así como compromiso de la función placentarios.

PREVALENCIA Y EPIDEMIOLOGIA

La prevalencia reportada en los Estados Unidos de mujeres con primo infección es de aproximadamente un 4%, mientras que en mujeres con infección recurrente puede ser tan alta como el 13% siendo esta similar a la reportada en otros países desarrollados, así como en vías de desarrollo. La tasa anual de infección para mujeres seronegativas sin exposición a niños en edad preescolar es del 2%, por lo tanto la mayoría de los casos se da en mujeres en contacto con niños de edad preescolar en los cuales la prevalencia es del 50% para niños que atienden en guarderías. Por esto es este grupo etario son quienes se consideran la mayor fuente de infección y la presencia de CMV se puede observar en saliva, orina y en diferentes utensilios que funcionan como fómites. En un reporte de casos realizado por Berger et al publicado en Journal of clinical Virology 2011 se encontró como fuente de contagio posible la hija de 3 años de una de las pacientes en la que se reportó la presencia de CMV en la orina. Es por esto que los niños en esta edad se toman como un riesgo para contagio de sus familiares. La tasa de seroconversión anual para hermanos y padres de un infante es de aproximadamente el 10%. Otros factores etiológicos son: bajo nivel socioeconómico, infección por

Trichomonas spp. materno y su número de compañeros sexuales.

El CMV es la principal causa de infección intrauterina presente en un 0.2%-2.2% de los embarazos de USA, así como la principal causa de pérdida auditiva en niños.

Además de la infección en el periodo intrauterino entre un 6-60% de los casos de CMV son adquiridos en periodo intraparto, por exposición ambiental, lactancia u otras causas. A pesar de esto los infantes infectados en el periparto raramente demuestran secuelas severas. Múltiples estudios han documentado la importancia de la prevención del CMV en el embarazo, ya que al evaluar diferentes estudios costo-efectivos se ha visto que tamizar a toda la población es innecesario y se prefiere solo tamizar a pacientes de alto riesgo de contagio y/o alteraciones ultrasonografías compatibles además que con simples medidas higiénicas se puede prevenir la infección en este periodo. Dichas medidas son: asumir que todo niño menor a 3 años presentara CMV en su orina y saliva, siempre realizar un exhaustivo lavado de manos con agua y jabón posterior a realizar un cambio de pañal o al manipular la ropa sucia de un infante así como cuando se da lactancia materna o se baña un niño o se lava algún utensilio o juguete de estos, no compartir platos ,utensilios ,comida cepillos de dientes o cualquier artículo de higiene personal con niños en edad escolar .

CUADRO CLINICO

Las mujeres infectadas pueden presentar un gran número de manifestaciones, así como pueden cursar asintomáticas

siendo esta la presentación de la mayoría de los casos.

La presencia de un cuadro similar a la gripe caracterizado por fiebre, faringitis y mialgias, tan solo va a estar presente en menos del 25% de las embarazadas con una primoinfección. Además, las mujeres inmunocomprometidas también pueden llegar a presentar un cuadro de meningoencefalitis, retinitis, miocarditis, neumonitis, hepatitis y/o una gastroenteritis viral. Durante un periodo de infección materna primaria hasta un 40% de los fetos se verán infectados mientras que en una recurrencia solo en 0.15%-1% de los casos.

La mayoría de recién nacidos así como de lactantes se encuentran asintomáticos al nacer, pero pueden presentar secuelas tardías como retardo mental, discapacidades en el aprendizaje, parálisis cerebral, epilepsia, sordera total o parcial y déficit visual o ceguera.

Si la infección se da en periodo congénito se puede presentar como Restricción de crecimiento intrauterino, microcefalia, calcificaciones intracraneales, retraso mental y motor, coriorretinitis, ictericia, hepatoesplenomegalia, déficit neurosensorial, anemia hemolítica y purpura trombocitopenia entre otras.

DIAGNOSTICO

En el caso de la madre el diagnostico se basa en la presencia de anticuerpos en sangre, así como los síntomas clínicos maternos y/o fetales. Por este motivo el método de elección es la presencia de IgG específico contra CMV , el cual va a aumentar lentamente asociado a la presencia de anticuerpos IgM en aumento; sin embargo la presencia de

estos van a ser positivos tanto en primo infección, así como en reinfecciones y pueden permanecer positivos hasta 12 meses postinfección. Otros exámenes de laboratorio que pueden estar alterados son el conteo aumentado de linfocitos y una transaminasitis. En el caso del diagnóstico fetal la detección de inmunocomplejos en Líquido amniótico corresponde al método diagnóstico. A partir de la semana 21 es seguro realizar una amniocentesis de la cual se puede realizar un cultivo (el cual es el método de elección) ya que va a ser 100% específico o una PCR por CMV la cual va a tener una alta especificidad, así como sensibilidad. Sin embargo, ni el cultivo ni la PCR van a servir como marcadores de severidad y todo caso debe ser monitorizado con Ecografía periódicamente para controlar el progreso del embarazo. En el cuadro 1

se documentan diferentes características ultrasonografías de fetos con CMV en periodo intrauterino. También se puede realizar cordocentesis la cual será de utilidad al combinarlo con una muestra de líquido amniótico, ya que se ha visto que en la sangre fetal se puede detectar el genoma viral y se pueden hacer mediciones hematológicas. De esta una muy característica es la trombocitopenia la cual se asocia a severidad en la enfermedad fetal.

Otros estudios de imágenes que se pueden realizar son las Resonancias magnéticas la cual puede aportar información adicional acerca de anomalías principalmente neurológicas; aunque al igual que una ecografía normal este no puede excluir completamente la posibilidad de desarrollar sintomatología en la infancia.

| | | | |
|--|---------------------------------|-----------------------------|--|
| Oligoamnios o polihidroamnios | Hidrops fetal o ascitis | Atrofia o ventriculomegalia | Lesiones necróticas o quísticas en cerebro , hígado o placenta |
| Restricción de crecimiento intrauterino | Derrame pleural y/o pericárdico | Microcefalia | Hidrocefalia |
| lesiones ecodensas en intestinos , hígado o ventrículos cerebrales | Hepatoesplenomegalia | Atrofia cerebral | Calcificaciones intracerebrales |

MANEJO DE CMV EN EL EMBARAZO

Posterior a el diagnostico se debe iniciar con un estudio exhaustivo para clasificar y manejar el caso, para esto se adjunta un algoritmo para la valoración de infección materna primaria por CMV.

Para el tratamiento durante el embarazo se ha utilizado antivirales como el ganciclovir y su forma oral valganciclovir lo que ha logrado disminuir la carga viral sin embargo no se ha demostrado su efectividad como tratamiento para disminuir el riesgo de infección congénita intrauterina y además se ha relacionado con un aumento de pérdidas

gestacionales. Otros antivirales como el foscarnet y el cidofovir también se han empleado sin mayor resultado.

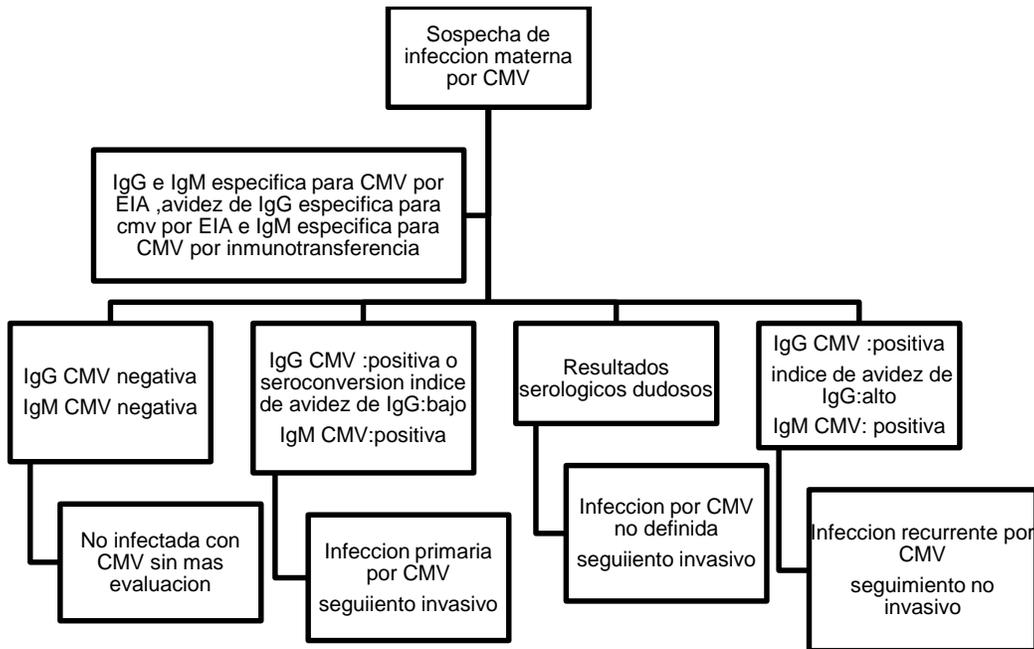
Varios estudios observacionales han comprobado la eficacia de la HIG para CMV tanto mujeres como para fetos infectado por CMV durante el embarazo y de esta manera disminuir la incidencia del número de recién nacidos con CMV congénito y el número de recién nacidos sintomáticos. Otra alternativa, aunque no se ha comercializado es una vacuna contra la glicoproteína B del CMV. El tiempo y ruta del parto serán determinados por las indicaciones materno fetales estándares sin cambio alguno comparado a un parto normal. En ciertos países como Israel la posibilidad de terminar el embarazo mediante un aborto terapéutico es una forma común

de manejo de esta clase de cuadros clínicos.

CONCLUSION

La infección durante el embarazo por Citomegalovirus es una entidad infecciosa la cual puede llegar a ser letal o dejar severas secuelas en el recién nacido, así como complicar de forma severa el embarazo. Dado las múltiples maneras de presentación y la posibilidad de ser asintomáticos la pericia clínica y un adecuado tamizaje de las mujeres de alto riesgo es básico. Conocer los factores de riesgo y las medidas de prevención es el fin de esta revisión. Aun es necesaria más investigación y formación de nuevas medidas terapéuticas para aminorar las repercusiones de esta infección en el embarazo.

Algoritmo 1. Valoración de sospecha de infección materna primaria por CMV en el embarazo.



BIBLIOGRAFIA

- A. Berger Problems and challenges in the diagnosis of vertical infection with human cytomegalovirus (CMV): Lessons from two accidental cases (2011) 281– 284 *Journal of Clinical Virology* 51 www.elsevier.com/locate/jcv
- Gabbe, S. et al. (2012). *Obstetric. Normal and Problem Pregnancies*. Sixth Edition. Editorial Saunders. Capitulo 50
- L. Gabrielli¹, et al 6 July 2012 *Clinical Microbiology and Infection* ©2012 European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, CMI, 18, E419–E427
- G.Nigroa and Stuart P. Adler^b 2011 *Cytomegalovirus infections during pregnancy* 2011 *Wolters Kluwer Health | Lippincott Williams & Wilkins* 1-6
- Williams *Obstetricia Cunningham, Leveno, Bloom, Spong, Dashe, Hoffman, Casey, Sheffield*. 24th edition. | McGraw-Hill 2014, Capitulo 64.

Recepción: 04 Mayo de 2016

Aprobación: 10 Mayo de 2016