

11237



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

24

FACULTAD DE MEDICINA

66

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD

INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA

DESCRIPCION DE 9 CASOS DE INFECCION CONGENITA POR CITOMEGALOVIRUS TRATADOS CON GANCICLOVIR

TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PRESENTAN: DRA. ZANDRA ESTRADA ESTRADA DRA. SARA ELVA ESPINOSA PADILLA PARA OBTENER EL DIPLOMA DE: ESPECIALISTA EN PEDIATRIA



INP

MEXICO, D. F.

1998.

276375

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

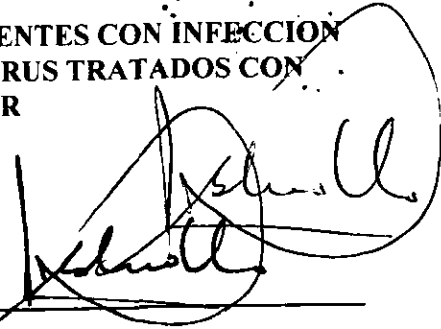
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DESCRIPCION DE 9 CASOS DE PACIENTES CON INFECCION
CONGENITA POR CITOMEGALOVIRUS TRATADOS CON
GANCICLOVIR



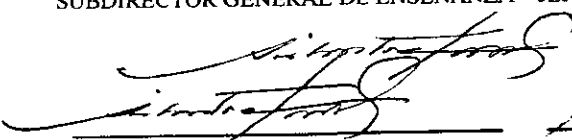
DR. PEDRO A. SÁNCHEZ MÁRQUEZ

SUBDIRECTOR GENERAL DE ENSEÑANZA



DR. LUJS HESHIKI N.

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA
PRE Y POSGRADO



DR. SILVESTRE FRENK FREUD

PROFESOR TITULAR DEL CURSO



DRA. PATRICIA SALTIGERAL SIMENTAL

TUTOR DEL TRABAJO DE INVESTIGACIÓN



DR. PEDRO GUTIERREZ CASTRELLON
ASESOR EN METODOLOGIA

INDICE

RESUMEN	1
INTRODUCCION	3
MATERIAL Y METODOS	6
RESULTADOS	7
FIGURA 1	11
FIGURA 2	11
TABLA 1	12
FIGURA 3	13
FIGURA 4	13
FIGURA 5	14
DISCUSION	15
CONCLUSIONES	18
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	19

RESUMEN

El citomegalovirus (CMV) se ha convertido en una de las causas más frecuentes de infección congénita y perinatal y actualmente es la causa más frecuente de hipoacusia congénita y retraso psicomotor. En los Estados Unidos se ha estimado que aproximadamente el 1% de los recién nacidos (30,000 a 40,000 neonatos) padecen infección congénita por CMV cada año. Debido a la alta mortalidad y las secuelas neurológicas en los sobrevivientes que presentan infección congénita sintomática, se han utilizado distintos agentes antivirales en el tratamiento de las infecciones por CMV como interferón, factor de transferencia, citosina, adenina arabinósido y aciclovir; la mayoría de estos con pocos o nulos beneficios, por lo cual no tienen utilidad clínica. No fue sino hasta el desarrollo del ganciclovir, un análogo nucleósido del aciclovir, que se contó con un agente antiviral con actividad contra CMV. El objetivo de este estudio fue reportar 9 pacientes con infección congénita sintomática por CMV y su evolución clínica tratados con ganciclovir, que ingresaron al Instituto Nacional de Pediatría (INP) en un período comprendido de 1991 a 1997. Dentro de las manifestaciones clínicas más frecuentes se encontraron la hepatoesplenomegalia (100%), ictericia (66.7%) petequias (66.7%) y coriorretinitis (33.3%). La cuenta de plaquetas tuvo una mediana de 62,000 (límite 10,000 a 282,000). A todos los pacientes y a sus madres se les realizaron determinación de anticuerpos Ig G e Ig M por el método de ELISA, la Ig M fue positiva en el 88.9% de los pacientes y en 55.6% de las madres la Ig G fue positiva y una tuvo Ig M positiva. En la Tomografía Axial Computarizada (TAC) de cráneo, en un paciente se evidenciaron calcificaciones. La dosis promedio de ganciclovir que se administró fue de 6.1 mg/kg/día y el tiempo de duración del tratamiento tuvo una mediana de 34 días (límite 12 a 42). En ocho pacientes la sintomatología remitió con el tratamiento establecido y un paciente presentó falla terapéutica requiriendo de un nuevo esquema de ganciclovir a dosis de 6mg/kg y con una duración de 6 semanas con lo cual el

paciente presentó mejoría y se egresó sin complicaciones. Ningún paciente presentó efectos adversos por el ganciclovir como neutropenia y plaquetopenia que se monitorizaron mediante biometrías hemáticas semanalmente y solamente en 2 pacientes se elevaron las aminotransferasas a niveles; no obstante, en ningún paciente se suspendió el tratamiento. Se concluye que el tratamiento con ganciclovir en pacientes con infección congénita por CMV es eficaz para controlar la infección y mejorar la calidad de vida de los pacientes y deben realizarse más estudios para corroborar su efectividad.

INTRODUCCION

El citomegalovirus (CMV) es la causa más común de infección congénita y perinatal. Desde que la infección congénita por rubéola ha sido controlada por la vacunación, el CMV es actualmente la causa mas frecuente de hipoacusia y retraso psicomotor (1-3). En Estados Unidos se ha estimado que aproximadamente 1% de los recién nacidos (30,000 a 40,000 neonatos) padecen infección congénita por CMV cada año. El 90% de estas infecciones son asintomáticas y solamente el 10% de los niños muestran manifestaciones clínicas al nacimiento o poco tiempo después (4). Los niños que no presentan síntomas al nacimiento pueden desarrollar posteriormente microcefalia (4-7%), retraso mental (4%), grados variables de hipoacusia (5-15%) y anomalías dentales (4%) (5-7). Estas manifestaciones clínicas frecuentemente se presentan durante los dos primeros años de vida (8,9).

La infección sistémica neonatal por CMV tiene un alto índice de mortalidad (20%) y la mayoría de los sobrevivientes desarrollan secuelas neurológicas (90%) (3,5).

Dentro de los métodos para realizar el diagnóstico, la determinación de anticuerpos anti-CMV Ig M por el método de ELISA proporciona un 70% de sensibilidad y un 95% de especificidad para la infección congénita, también es útil para monitorizar la respuesta al tratamiento.

Los intentos fallidos para tratar la infección por CMV se han realizado desde 1960 y durante los 70 usando agentes como la floxouridina, vidarabina, idoxuridina, citarabina y aciclovir,(no se ha evidenciado mejoría en los pacientes

con estos agentes) así como el interferón intravenoso y la gamaglobulina (aun en fase de investigación). No obstante en los 80 el uso de nuevos antivirales como el ganciclovir y el foscarnet han demostrado resultados promisorios. Estas drogas producen mejoría de las condiciones clínicas de más del 80% de los pacientes con inmunosupresión que padecen retinitis, infecciones gastrointestinales y neumonitis por CMV.

El ganciclovir inhibe la polimerasa del DNA viral, es 25 a 100 veces más activo en contra del CMV que el aciclovir. El ganciclovir no sólo inhibe la síntesis de DNA del CMV, también inhibe su replicación. La dosis que se recomienda es de 3 a 15 mg/kg/día dividido en dos dosis (9).

Los principales efectos colaterales del ganciclovir son granulocitopenia, trombocitopenia, anemia, azoospermia y aumento en la creatinina sérica, 40% de los pacientes presentan granulocitopenia (menos de 1000) y 15% trombocitopenia (menos de 50,000), ambas son transitorias y revierten al discontinuar la terapia. La azoospermia es transitoria y no afecta la función endócrina. El aumento de la creatinina sérica no es muy importante y también es transitorio.

El ganciclovir ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de retinitis, neumonitis e infecciones gastrointestinales por CMV en pacientes inmunocomprometidos. El ganciclovir se ha utilizado en recién nacidos con infección congénita por CMV sintomática y con evidencia de afección al sistema nervioso central. Se ha visto que el ganciclovir no revierte el daño in útero pero, puede prevenir manifestaciones tardías (8,9,11).

Existe un reporte de un neonato con neumonía congénita por CMV que fue tratado con ganciclovir. Inicialmente hubo mejoría clínica y disminución de la viruria; no obstante, presentó recaída y aunque se le administró un segundo

ciclo de ganciclovir, el paciente murió como consecuencia de insuficiencia respiratoria. (10)

En México no existen reportes de recién nacidos con infección congénita por CMV tratados con ganciclovir, motivo por el cual se decidió realizar esta investigación.

MATERIAL Y MÉTODOS

El objetivo de este estudio es reportar los casos de infección congénita sintomática por CMV tratados con ganciclovir. Formaron parte del mismo los pacientes que ingresaron al servicio de Infectología neonatal del Instituto Nacional de Pediatría con edades de 0-60 días de vida extrauterina que presentaron las siguientes manifestaciones clínicas: ictericia, hepatomegalia, esplenomegalia, microcefalia, petequias, neumonitis, coriorretinitis, entre otras. El diagnóstico se confirmó mediante una Ig M para CMV positiva por el método de ELISA. Los pacientes tenían que haber recibido tratamiento con ganciclovir, en todos los pacientes se realizaron estudios de gabinete como: potenciales evocados (auditivos y visuales) así como tomografía axial computarizada de cráneo. Se valoraron los efectos adversos al tratamiento con el ganciclovir mediante biometrías hemáticas de manera semanal durante el tratamiento y química sanguínea, en algunos pacientes se tomaron controles de aminotransferasas.

La remisión de la sintomatología y la determinación de Ig M posterior al tratamiento con ganciclovir fueron los parámetros para medir la respuesta terapéutica.

RESULTADOS

Se incluyeron nueve pacientes con diagnóstico de Infección congénita por citomegalovirus (CMV), que ingresaron al servicio de Infectología del Instituto Nacional de Pediatría, de 1991 a 1997 y que tenían manifestaciones clínicas compatibles con dicha entidad. La mediana de edad fue de 37 meses (límites de 2 a 47). Seis pacientes (66.7%) fueron del sexo masculino y 3 pacientes (33.3%) del femenino (relación 2:1). Figura 1

Los antecedentes perinatales del total de la muestra se describen en la figura 2. Las manifestaciones clínicas que se encontraron con mayor frecuencia como hepatomegalia, esplenomegalia se observan en la tabla 1.

La cuenta de leucocitos fue de $14,867 \pm 4,9955$, el porcentaje de neutrofilos fue de 31.7 ± 17.0 , la mediana de la cuenta plaquetaria fue de 62,000 (límites 10,000 a 282,000), el TP la mediana fue de 88% (límites 35% a 100%), para el TPT la mediana fue de 36.9° (límites 12.8° a 18.8°). Las pruebas de funcionamiento hepático demostraron bilirrubinas totales de 6.24mg/dl (límites 0.1 a 18.8), la mediana de bilirrubina indirecta fue de 18.7 mg/dl (límites 0.1 a 18.8). La mediana de la bilirrubina directa fue 17.61 mg/dl (límites 0.2 a 17.81).

En cinco pacientes se realizó punción lumbar (55.6 %); reportándose normales.

Se efectuó determinación de anticuerpos Ig G e Ig M por el método de ELISA en la madre y el producto. Cinco de los nueve pacientes (55.6%) tuvieron Ig G positiva, y ocho (88.9%) tuvieron Ig M positiva. Figura 3.

En cuanto a las madres cinco (55.6%) tuvieron Ig G positiva y una madre (11.1%) tuvo Ig M positiva. Figura 4

A un paciente se le realizó tomografía de cráneo reportando calcificaciones intracraneales. Figura 5

Se realizó electroencefalograma en cinco de nueve (55.5%), de los cuales tres (60%) presentaron alteraciones: uno reportó encefalopatía severa generalizada, el segundo y el tercero encefalopatía difusa grado II, los dos restantes fueron normales (40%), y dos de estos tres pacientes continuaron con alteraciones posterior al tratamiento con ganciclovir; a cinco (55.5%) se le realizaron potenciales evocados de los cuales 3 (60%) se reportaron anormales (uno reportó hipoacusia media de oído derecho, otro con hipoacusia severa de oído derecho y profunda de oído izquierdo y el tercero con ausencia de respuesta a máxima estimulación de oído derecho), dos (40%) eran normales; y por último la valoración de Gessel se efectuó en 4 pacientes (44.4%) fue anormal en un caso (25%) y, a dos de los pacientes posterior al tratamiento con ganciclovir se les realizaron tres valoraciones encontrándose normales.

En cuanto al tratamiento con ganciclovir la dosis promedio fue de 6.1 ± 1.5 mgkdía y la duración del mismo fue con una mediana de 34 días (límites 12 a 42).

La evolución de los pacientes posterior al tratamiento con ganciclovir se valoró mediante la remisión de los signos y síntomas, así como exámenes de laboratorio (química sanguínea, determinación de Ig M), encontrándose los siguientes resultados:

La hepatoesplenomegalia disminuyó en siete de los nueve pacientes (77.7% en un periodo de 4-14 semanas) en uno (11.1%) no disminuyó y en otro paciente no se valoró. De los seis pacientes que presentaron petequias cuatro; que correspondió a un 50% desaparecieron, en uno persistieron (16.6%) y en otro no se evaluó la desaparición de las mismas. De los tres pacientes que manifestaron coriorretinitis sólo uno presentó mejoría, en otro no desapareció y al otro no se le realizó valoración oftalmológica posterior. Las bilirubinas de control posterior se efectuaron en cinco pacientes (55.5%), las cuales disminuyeron en el 80% de los mismos y solamente uno persistió con las bilirubinas elevadas e inclusive se elevaron aún más del valor inicial al tratamiento con ganciclovir. Fue posible determinar en cuatro de los nueve pacientes (44.4%) Ig M el cual persistió positiva en un paciente.

Existió falla terapéutica en un paciente quien persistió con hepatoesplenomegalia, coriorretinitis, neumonitis, petequias e incremento de las bilirubinas, e Ig M positiva el cual recibió tratamiento con ganciclovir a dosis de 6mgkdía por 6 semanas, motivo por el que se repitió un nuevo esquema con la misma dosis y con el mismo tiempo de duración y respondió satisfactoriamente disminuyendo la sintomatología y se egresó sin complicaciones.

Para valorar los efectos adversos del ganciclovir se realizaron biometrías hemáticas cada semana durante la duración del tratamiento en ningún paciente se reportó neutropenia, ni plaquetopenia.

Se determinaron además aminotransferasas en cinco pacientes (55.5%) durante el tratamiento con ganciclovir, de los cuales tres pacientes no presentaron incremento de las mismas; y dos presentaron un incremento discreto las cuales se normalizaron al suspender el tratamiento. En ningún paciente fue necesario suspender el tratamiento.

Figura 1

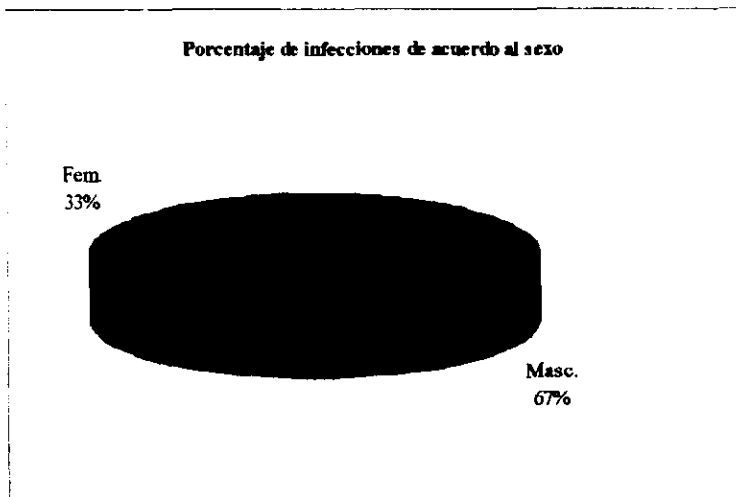


Figura 2

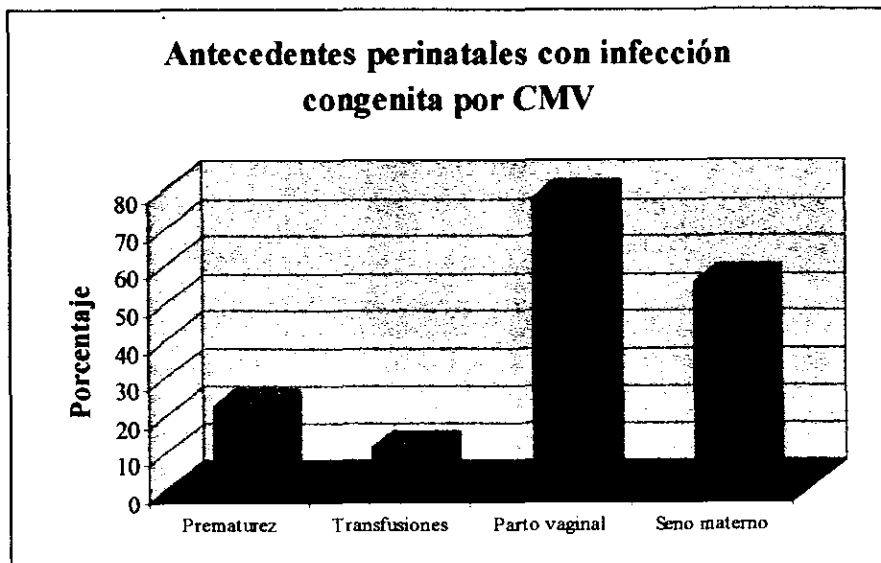


Figura 1

Porcentaje de infecciones de acuerdo al sexo



Figura 2

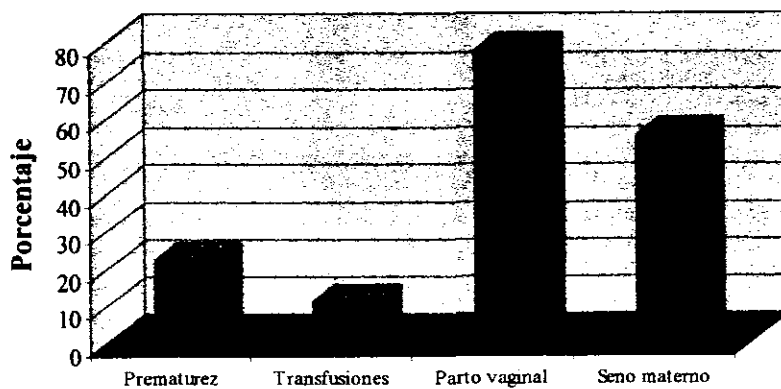
Antecedentes perinatales con infección
congenita por CMV

Tabla 1 Frecuencia de las manifestaciones clínicas de 9 niños con infección congénita sintomática por CMV.

Dato clínico	Presente		Ausente	
	No.	%	No.	%
Ictericia	6	66.7	3	33.3
Petequias	6	66.7	3	33.3
Hepatomegalia	9	100	-	-
Esplenomegalia	9	100	-	-
RCI *	3	33.3	6	66.7
Coriorretinitis	3	33.3	6	66.7

* RCI: Retraso en el crecimiento intrauterino

Figura 3

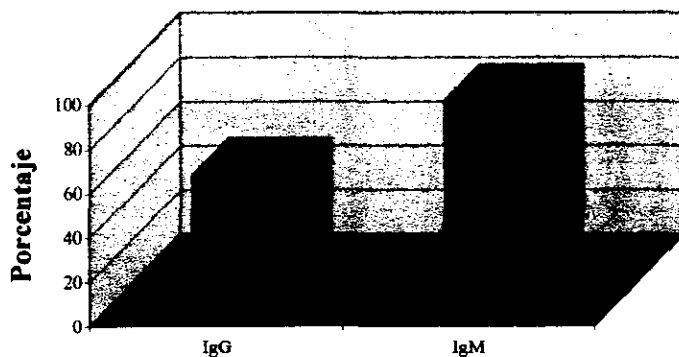
Determinación de IgM e IgG en los pacientes con infección congénita

Figura 4

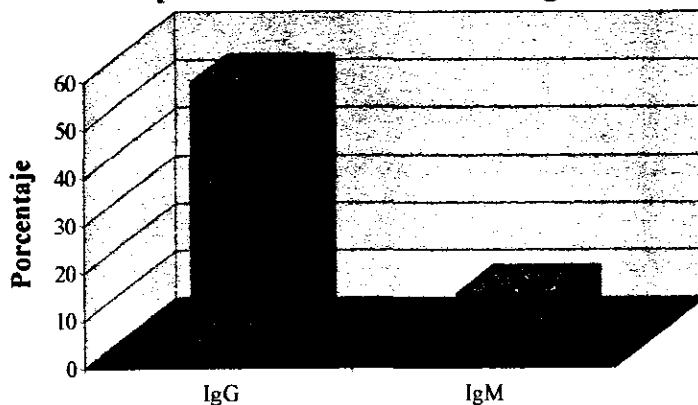
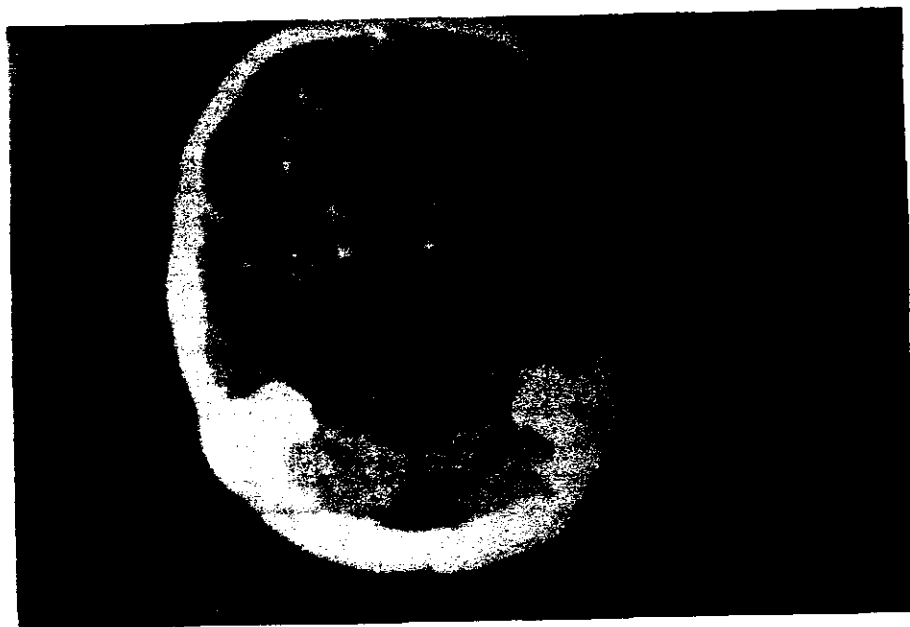
Determinación de IgM e IgG en las madres de los pacientes con infección congénita

Figura 5

**TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA DE CRANEO
CON EVIDENCIA DE CALCIFICACIONES**



DISCUSIÓN

Aunque Reve y Weller descubrieron el citomegalovirus en humanos hace ya 20 años, la infección congénita por CMV todavía no se diagnostica oportunamente. En México la incidencia actual de infección congénita por CMV se desconoce. Se estima que en Estados Unidos, 800,000 niños han sufrido infección congénita por CMV durante los últimos 20 años. Más de 50,000 de estos niños nacieron con manifestaciones de la enfermedad y desarrollaron secuelas como retraso mental, hipoacusia o amaurosis. (3,4,11)

El diagnóstico de infección congénita por CMV puede realizarse a las dos semanas posteriores al nacimiento. (12)

La infección congénita sintomática al nacimiento se presenta cuando la madre se infecta durante el embarazo y esto ocurre solamente en un 0.5 a 1% de los casos. (5,13) Los anticuerpos maternos pueden proteger al niños de presentar una forma enfermedad severa. (5, 8, 13). No obstante, existen casos de pacientes afectados cuyas madres tuvieron pruebas serológicas positivas antes del embarazo. (14)

En este estudio el 55.6 % de las madres de los pacientes presentaron Ig G positiva y una presentó Ig M positiva lo cual demuestra que pese a tener anticuerpos contra CMV sus hijos manifestaron la enfermedad.

Este hecho contradice lo publicado por Monto Ho quien menciona que la infección in útero no puede ser enteramente prevenida por la inmunidad de la madre, pero si la producción de la enfermedad, la razón de esta protección parcial aun no ha sido definida. (15)

Hocker y Adams reportaron en 1990 el primer caso de un recién nacido con infección congénita por CMV tratado con ganciclovir el cual como efecto adverso únicamente manifestó trombocitopenia moderada, sin embargo, la evolución clínica fue mala pues requirió de dos ciclos de tratamiento y posteriormente presentó insuficiencia respiratoria que le condicionó la muerte.(10)

Es poco frecuente que los pacientes con infección congénita por CMV manifiesten como única sintomatología neumonitis ya que ésta es más representativa de la infección perinatal. Alford y cols. estiman que la neumonitis intersticial difusa ocurre en menos del 1% de los pacientes infectados congénitamente en los cuales la infección se manifiesta en forma severa. (16)

Vallejo y colaboradores en 1994 reportaron el caso de un paciente masculino, prematuro, quien desde las primeras horas de vida presentó datos de dificultad respiratoria y hepatoesplenomegalia, al cual después de una semana de edad y con mala evolución con tratamiento antimicrobiano, se le realizó una aspiración intratraqueal encontrándose inclusiones citomegálicas por lo que se inició tratamiento con ganciclovir a dosis de 6mg/kg/día cada 24 hrs con notable mejoría quedando como única secuela un retraso mental moderado valorado a los 9 meses de edad. (16)

En esta revisión ningún paciente presentó neumonitis, ya que presentaron las manifestaciones características de la entidad como fueron hepatoesplenomegalia nueve (100%), ictericia seis(66.7%), petequias seis(66.7%), coriorretinitis tres(33.33%) y trombocitopenia tres (33.33%).

Lo anterior coincide con los 2 casos reportados por Attard y cols. en 1993 quienes presentaron petequias, hepatomegalia, esplenomegalia, hipoacusia, confirmándose el diagnóstico por la presencia de inclusiones citomegálicas en

orina, también presentaron alteración de los potenciales visuales por lo que se administró ganciclovir a dosis de 10mgkd durante dos semanas. No obstante, ambos pacientes tuvieron como secuelas retraso psicomotor de leve a moderado.
(17)

Aunque no existe una dosis standard de ganciclovir en este estudio el promedio fue de 6.1 mgkd y el tiempo de duración del tratamiento mínimo fue de dos semanas y máximo de seis semanas. En estos pacientes no se observaron efectos adversos y un solo paciente requirió de un segundo ciclo de ganciclovir con lo cual posteriormente remitió la sintomatología.

En cuanto a las secuelas y seguimiento posterior fue posible realizar valoración de Gessel a cuatro (44.4%) de los nueve casos y sólo en un paciente se reportó anormal. A dos pacientes fue posible determinar en dos ocasiones más el crecimiento global de desarrollo y se reportó normal.

CONCLUSIONES

Aun cuando no existen ensayos clínicos controlados que demuestren la eficacia del ganciclovir en recién nacidos con infección congénita sintomática por CMV; la buena respuesta clínica en estos casos que recibieron tratamiento con ganciclovir sugieren que este antiviral puede ser efectivo en el tratamiento de infección congénita sintomática.

No obstante son necesarios ensayos clínicos controlados para evaluar su eficacia y seguridad.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Merigan TC and Resta S, Cytomegalovirus: Where have we been and where are we going? *Rev Infect Dis* 1990; 12 (7) : S 693-700.
2. Pass RF, Stagno S, Myers GJ, Alford CA, Outcome of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: results of long term longitudinal followup, *Pediatrics*, 1980; 66: 758-662.
3. Yow DM, Congenital cytomegalovirus disease: A new problem, *J Infect Dis*, 1989; 159 :163-167.
4. Yow DM, Demmler GJ, Congenital cytomegalovirus disease 20 years is long enough, *N Engl J Med*, 1992; 5: 163-167.
5. Britt WJ, Pass RF, Stagno S and Alford CA, *Pediatric cytomegalovirus infection*, *Transplant Proc* 1991; 23 (3): S 115-117.
6. Kumar ML, Nakervis GA, Gold E, Inapparent congenital cytomegalovirus infection, a follow up study, *N Engl Med* 1973; 288: 1370-1372.
7. Williamson WD, Percy AK, Yow MD, Gerson P, Catin FI, Koppelman ML, Thurber S, Asymptomatic congenital cytomegalovirus infection. Audiologic, neuroradiologic and neurodevelopmental abnormalities during the first year, *AJD* 1990; 144: 1365-1368.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

8. Alford AC, Stagno S, Pass RF and Britt JW, Congenital and perinatal cytomegalovirus infections, *Rev Infect Dis*, 1990; 12 (7): S 745-753.
9. Balfour HH, Management of cytomegalovirus disease with antiviral drugs, *Rev Infect Dis* 1990; 12 (7): S 849-859.
10. Hooker RJ, Adams G, Ganciclovir therapy of congenital cytomegalovirus pneumonia, *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9 (10): 743-745.
11. Stagno S, Whitley RJ, Herpesvirus infections of pregnancy Part V. Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection, *N Engl J Med*, 1985; 313: 1270.
12. Stagno S, Pass RF, Thomas JP, Navia JM, Dworsky ME, Defects of tooth structure in congenital cytomegalovirus infection. *Pediatrics* 1982; 69: 646-648.
13. Stagno S, Pass RF, Reynolds DW, Comparative study of diagnostic procedures for congenital cytomegalovirus infection, *Pediatrics*, 1980; 65: 251-257.
14. Rutter D, Griffiths P, Trompeter RS, Cytomegalic inclusion disease after recurrent maternal infection, *Lancet*, 1985; 2: 1182.
15. Monto Ho, Epidemiology of cytomegalovirus infections, *Rev Infect Dis*; 12 (7) 1990: S 701-710.

16. Vallejo J, Englund J, Garcia J, Demmler G, Ganciclovir treatment of steroid associated cytomegalovirus disease in a congenitally infected neonate, *Pediatr Infect Dis*; 13 (3) 1994: 239-241.

17. Attard-Montalto S, English M, Stimler L, Snodgrass G, Ganciclovir treatment of congenital cytomegalovirus infection : A report of two cases, *Scand J Infect Dis*; 25, 1993: 385-388.