



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

VELOCIMETRÍA DOPPLER DE LA ARTERIA UMBILICAL
ALTERADA POR PLACENTITIS SECUNDARIA A
CITOMEGALOVIRUS.

PRESENTACIÓN DE UN CASO Y REVISIÓN DE LITERATURA

TESIS DE POSGRADO

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DR. ANGEL VÁZQUEZ PACHECO

ASESOR DE TESIS:

DR. JUAN MANUEL MEDINA LOMELÍ



HOSPITAL ESPAÑOL

MÉXICO, D. F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado**

Hospital Español de México

**Velocimetría Doppler de la arteria umbilical alterada por
placentitis secundaria a citomegalovirus. Presentación de un
caso y revisión de la literatura**

TESIS

Para obtener el título de:
ESPECIALISTA EN GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

Presenta:

Dr. Angel Vázquez Pacheco

Asesor de Tesis:

Dr. Juan Manuel Medina Lomelí

2008

Autorizaciones

Dr. Alfredo Sierra Unzueta
Jefe de Enseñanza

Dr. Manuel Alvarez Navarro
Profesor Titular del curso

Dr. Xavier Aguirre Osete
Jefe del Departamento de Ginecología y Obstetricia

Dr. Juan Manuel Medina Lomelí
Médico Adscrito al Servicio de Ginecología y Obstetricia
Asesor de Tesis

Velocimetría Doppler de la arteria umbilical alterada por placentitis secundaria a citomegalovirus. Presentación de un caso y revisión de la literatura.

ABREVIATURAS

CMV: Citomegalovirus

RCIU: Restricción del crecimiento intrauterino

USG: Ultrasonografía

VD: Velocimetría Doppler

ÍNDICE

ANTECEDENTES	7
PRESENTACIÓN DEL CASO	12
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DEL CASO	17
DIAGNÓSTICO	20
TRATAMIENTO	24
CONCLUSIONES	27
BIBLIOGRAFÍA	29

ANTECEDENTES

Las infecciones virales durante el embarazo representan una causa importante de morbi-mortalidad fetal y neonatal, ⁽¹⁾ y de ellas, la que por su frecuencia y sus efectos ha atraído la atención de los expertos del campo en los últimos años, es la infección por citomegalovirus (CMV). Desde principios de los años setentas, esta infección congénita comenzó a reconocerse como un problema de salud pública y, hoy en día, en la mayoría de los países europeos se están realizando estudios de detección de este virus en todas las embarazadas durante el primer trimestre. ⁽²⁾

Es bien sabido que la infección de la mujer gestante por este virus, en su expresión clínica o subclínica, conlleva el riesgo de una invasión vertical transplacentaria hacia el feto. Este hecho puede acarrear una gama de consecuencias que van desde aborto, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), lesiones del sistema nervioso central, hepato-esplenomegalia, trombocitopenia, anemia, hiperbilirrubinemia, ictericia, miocarditis, insuficiencia cardiaca, feto hidrópico, displasia renal, corioretinitis, alteraciones dentales, sordera, retraso mental, etc., hasta el óbito fetal y la muerte neonatal. ⁽³⁾

La severidad de la expresión clínica depende, por una parte, de la edad del embarazo en la que la madre adquiere la infección, pero también influye si se trata de una primoinfección o de una infección recurrente. Por último, la magnitud de la afectación fetal es resultante de la severidad y grado de extensión de la infección en la

placenta y en el feto. En términos generales se acepta que el impacto sobre el producto de la concepción es más frecuente, más severo y devastador, cuando se trata de una primoinfección y en la medida en que la afectación es sobre un embarazo de menor edad. Sin embargo, una revisión de la literatura médica realizada por Ornoy y Diav-Citrin, ⁽⁴⁾ encontró que en alrededor de un 60 % de los niños afectados por CMV “in útero”, la enfermedad fetal obedeció a una infección materna secundaria. Estos mismos autores afirman que hay evidencia creciente de que los niños afectados por una infección materna secundaria pueden tener secuelas severas. Estas observaciones apoyan el hecho de que la reinfección por una nueva cepa viral conlleva tanto riesgo de daño fetal como la primoinfección. Sin embargo, como se comentará más adelante, no todos los autores coinciden en este punto de vista.

Por otra parte, la herramienta que se ha implantado como una rutina útil para el diagnóstico de la mayoría de los trastornos fetales es la ultrasonografía (USG) en distintos momentos del embarazo. El estudio ultrasonográfico del feto destinado a evaluar su desarrollo anatómico se realiza entre la semana 16 y 23 de amenorrea. Sin embargo, tal estudio puede no identificar la existencia de un feto severamente dañado por CMV, que un estudio ulterior puede reconocer. ^(5,6) Se han descrito múltiples alteraciones fetales a través de la ultrasonografía, entre las que se encuentran las siguientes: ventriculomegalia, feto hidrópico no inmune, esplenomegalia, calcificaciones intracraneales, microcefalia, intestino ecogénico, derrames pericárdico y pleural, y oligohidramnios.

Existe controversia sobre si esta infección puede causar RCIU y muerte fetal. Algunos estudios no encuentran evidencia que apoye este hecho,⁽⁷⁾ mientras que otros sugieren que sí.⁽⁸⁾

El concepto que prevaleció hasta hace algunos años, clasificaba a los fetos con restricción del crecimiento en dos tipos: simétrico y asimétrico. En la primera categoría se agrupaban todas aquellas causas en las que el potencial de crecimiento estaba disminuido, y el estado nutricional conservado. En este grupo se encontraban todo tipo de fetos con malformaciones por causas diversas, incluidas aquellas atribuibles a infecciones virales, como la provocada por CMV. En el segundo grupo se incluían todos los casos cuyo mecanismo fisiopatológico central es la desnutrición. Sin embargo, al correr de los años empezaron a aparecer informes que contrariaban esta clasificación de la RCIU, pues al igual que fetos con aneuploidías podían tener perfiles asimétricos,⁽⁹⁾ del mismo modo, productos prematuros de madres preeclámpticas severas, tenían un patrón simétrico.⁽¹⁰⁾ Así, el criterio de distinción de la restricción del crecimiento en simétrico y asimétrico ha perdido validez, dado que estos perfiles morfológicos no siempre revelan el mecanismo fisiopatológico subyacente. Hoy día, para hacer esta distinción en los casos que representan dificultades de diagnóstico, se recurre a los cambios hemodinámicos tanto en vasos fetales, como en arterias umbilicales.

En los fetos con privación del aporte de oxígeno y nutrientes se presenta, como parte de su proceso fisiopatológico, un incremento en la impedancia al flujo sanguíneo en el lecho placentario. Como consecuencia de lo anterior, el feto desarrolla

mecanismos de adaptación que incluyen la vasodilatación de las arterias cerebrales, para compensar la falta de nutrientes y de oxígeno con un mayor flujo sanguíneo hacia el cerebro. Estos cambios se traducen en la velocimetría Doppler (VD) de las arterias umbilicales y de la arteria cerebral media del feto, mostrando cambios característicos, que no suelen observarse en otras variantes de RCIU. ⁽¹¹⁾

Cabe suponer que la infección placentaria por el CMV, en sí misma, provoque algunas consecuencias sobre el crecimiento y desarrollo fetales. Sin embargo, aún no está bien estudiado cuál es el impacto que traduce la infección de la placenta “per sé”, sobre el feto. Algunos autores se pronuncian a favor de que la insuficiencia placentaria pueda ser la responsable de muchas de las manifestaciones de la enfermedad, tanto en el feto como en el neonato. ⁽¹²⁾

La desnutrición fetal intrauterina, secuela de la insuficiencia placentaria, es un posible mecanismo por el cual podría producirse un óbito fetal. Sin embargo, no hay estudios que demuestren alteraciones hemodinámicas propias de la desnutrición fetal intrauterina, como la ausencia de flujo diastólico o la existencia de flujo reverso durante la diástole en las arterias umbilicales, en fetos infectados por el CMV. Sólo se ha informado que pueden existir alteraciones en la VD de la arteria cerebral media, relacionadas con anemia fetal, que si bien se presenta en los fetos infectados por CMV, se observa sin embargo con mucha mayor frecuencia en la infección por parvovirus B19. ⁽¹³⁾

En este trabajo de tesis presentamos el caso de una placentitis por CMV, que produjo RCIU con una velocimetría Doppler de la arteria umbilical típica de este trastorno, y realizamos una revisión de la literatura internacional sobre este tema, empleando los siguientes buscadores electrónicos:

www.pubmed.gov

www.cochrane.org

www.gateway.ovid.com

PRESENTACIÓN DEL CASO

Mujer de 29 años de edad, maestra de primaria, sana, con buenos hábitos de vida, grupo sanguíneo O Rh positivo y antecedente de dos embarazos previos que terminaron en abortos espontáneos.

El embarazo motivo de esta tesis, tuvo una vigilancia prenatal regular con exámenes de rutina normales. Una USG realizada a las 14 semanas, mostró un embarazo normal compatible con la edad gestacional calculada por amenorrea, y una nueva USG a las 24 semanas informó de un feto normal en su anatomía y crecimiento. La repetición de este estudio a las 30 5/7 semanas confirmó un patrón de crecimiento normal, con un peso fetal estimado de 1728 g.

A las 36 semanas de embarazo, con la citada información y una USG realizada el mismo día, acudió a consulta con los autores de esta tesis, para una segunda opinión. En la USG se consignaban los siguientes resultados: circunferencia cefálica y diámetro biparietal compatibles con 37.3 semanas, circunferencia abdominal acorde a 33.3 semanas, y peso fetal estimado de 2214 g. En el mismo estudio, se documentó la existencia de cardiomegalia y un período de bradicardia de 69 lpm, así como la presencia de derrame pericárdico (Fig. 1) y ascitis (Fig. 2). La VD de la arteria umbilical demostró la existencia de flujo diastólico reverso, con un índice de pulsatilidad de 3.79, un índice de resistencia de 1.05 y la relación sístole/diástole de 18.76 (Fig 3).

El estudio concluía la existencia de una RCIU, con signos de sufrimiento fetal. La paciente fue hospitalizada y a la exploración física se encontró: T.A. 126/80 mmHg, y fondo uterino de 27 cm. Un registro cardiotocográfico demostró un patrón silente y una desaceleración tardía severa durante una contracción espontánea (Fig 4).



Figura 1

Se observa cardiomegalia y derrame pericárdico



Figura 2

Se observa líquido de ascitis

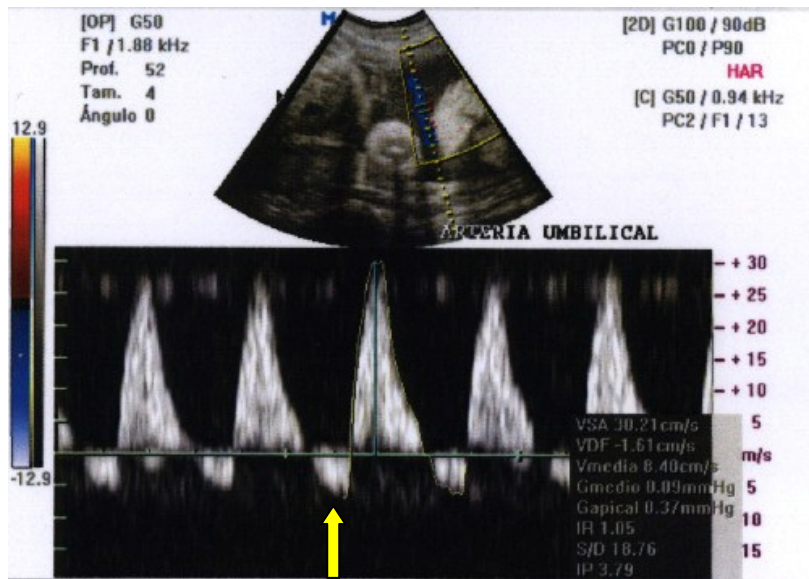


Figura 3

Velocimetría Doppler de la Arteria Umbilical en la cual se observa reflujo diastólico señalado por la flecha

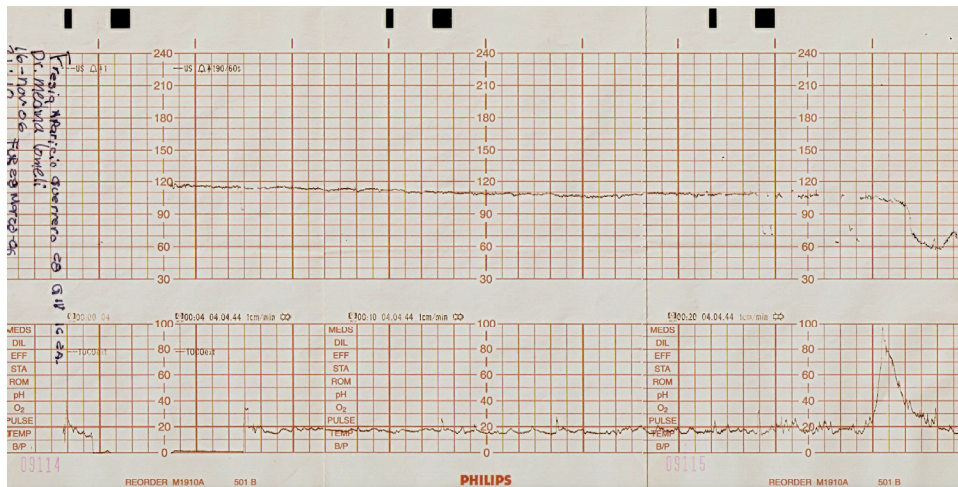


Figura 4

Registro cardiotocográfico en el cual se observa un patrón silente y una desaceleración tardía severa durante una contracción espontánea.

Se integró el diagnóstico de desnutrición fetal severa, con signos de sufrimiento fetal agudo, por lo cual se decidió la interrupción inmediata del embarazo. Los estudios preoperatorios maternos fueron normales.

Al practicar la cesárea, se observó la presencia de líquido meconial ++/+++, y se obtuvo un producto femenino con Apgar de 5/7 y peso de 1940 g. El cordón umbilical era delgado y amarillento, con dos arterias y una vena.

La evaluación postnatal reveló la presencia de hepato-esplenomegalia, ictericia y petequias generalizadas, así como presencia de sangre en tubo digestivo. Los exámenes de laboratorio y gabinete del neonato mostraron los siguientes resultados: longitud de columna torácica compatible con 36.6 semanas de gestación, grupo

sanguíneo O Rh negativo, biometría hemática con hemoglobina de 9.1 g/dL, hematocrito de 29 %, leucocitos de 8,800 X mm³ con 71 % de linfocitos, y 18,000 plaquetas/mm³. Tiempos de coagulación: TP > 120 % y TTPA > 200 seg. Se hizo el diagnóstico de sepsis severa.

Las medidas de tratamiento incluyeron: intubación endotraqueal, corrección de hipoglucemia, transfusiones de plaquetas y paquetes globulares, aplicación de antimicrobianos, y medidas de sostén, pese a lo cual presentó hemorragia cerebral parenquimatosa y falla multiorgánica, falleciendo a las 36 horas del nacimiento.

El hemocultivo y el urocultivo fueron negativos. Una biopsia hepática demostró cambios sugestivos de efecto citopático viral.

La titulación de anticuerpos (IgG e IgM) a TORCH y a parvovirus B19, en la madre, resultó positiva a IgG para todos ellos, pero ninguno lo fue para IgM. El perfil TORCH en la recién nacida resultó positivo a IgG para toxoplasmosis y CMV. La IgM para este virus salió dentro del rango indeterminado. La IgG para rubéola y el resto de los resultados fueron negativos.

El estudio histopatológico de la placenta demostró la existencia de corionitis compatible con infección por CMV (Fig. 5) y el estudio inmunohistoquímico del tejido placentario para CMV, fue positivo (Fig. 6).

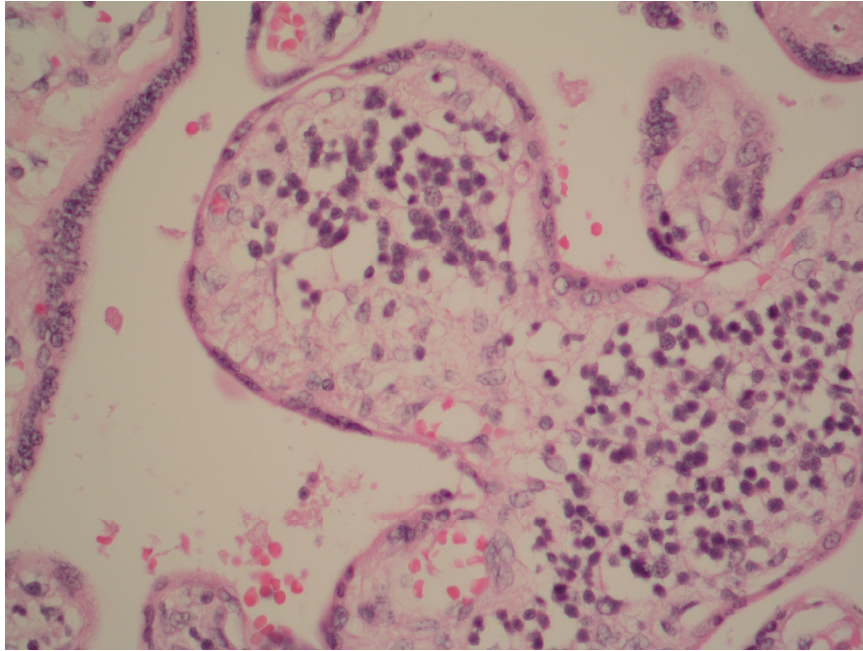


Figura 5

Vellosidad corial con infiltrado linfocitario

Posteriormente, a la madre se le realizó investigación de anticoagulante lúpico y anticardiolipina, estudios que resultaron negativos.

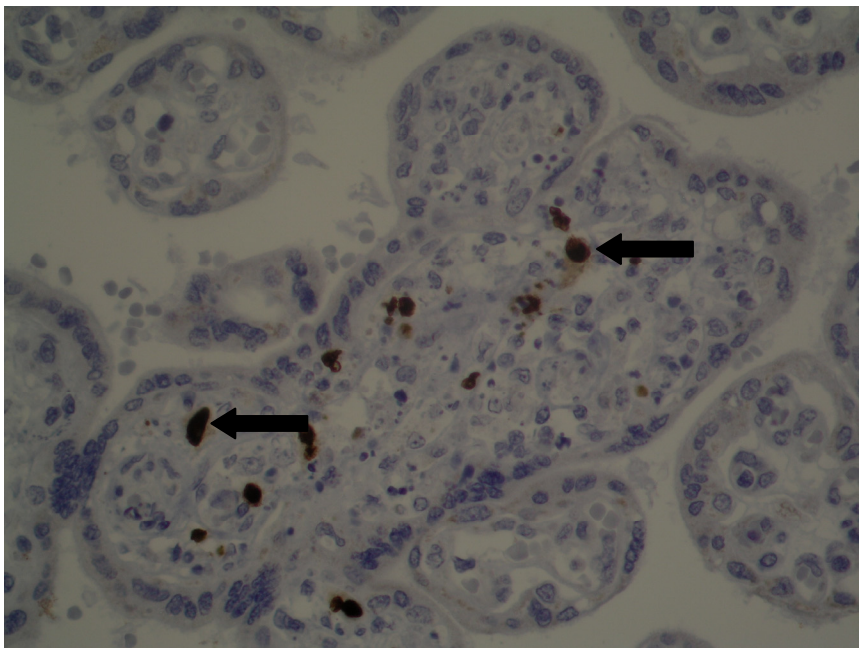


Figura 6.

Las flechas señalan la reacción inmunohistoquímica específica para CMV

ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DEL CASO

El primer hecho relevante en este caso es que el peso fetal estimado fue normal en la USG realizada cinco semanas antes del nacimiento y el peso neonatal se encontró por debajo de la percentila diez. En base a lo anterior, cabe suponer que se produjo una RCIU durante las últimas semanas del embarazo. Este hecho, aunado a las alteraciones hemodinámicas en la arteria del cordón umbilical, que denotan el perfil característico de la desnutrición fetal intrauterina (Fig.3), nos hacen suponer que se instaló un estado mórbido que produjo insuficiencia placentaria durante las últimas semanas de la gestación. Puesto que hay clara evidencia de una placentitis causada por CMV, y en ausencia de alguna enfermedad concomitante que produjera insuficiencia placentaria por un mecanismo fisiopatológico distinto, proponemos que la placentitis tardía de origen viral pudo ser la causa de la insuficiencia placentaria y, consecuentemente, de la RCIU.

No es difícil de aceptar, a manera de hipótesis, que el proceso inflamatorio en las vellosidades coriales trastorne el intercambio madre-feto a través de la membrana corial y, a la vez, reduzca el diámetro de los vasos vellositarios aumentando así la resistencia al flujo sanguíneo en el lecho placentario. Esto, llevado al extremo, podría conducir a un reflujo diastólico en la arteria umbilical. No se pudo descartar la existencia de malformaciones dado que no se realizó necropsia, pero la ultrasonografía y la valoración neonatal no fueron capaces de detectar ningún trastorno en la anatomía del producto.

Por otra parte, hay claras evidencias de que el virus produjo una severa infección en el feto que le ocasionó afectaciones multisistémicas como cardiomegalia, hepatomegalia, esplenomegalia, y alteraciones en el sistema hematológico. Todo lo anterior se tradujo en trombocitopenia severa, anemia, linfocitosis y trastornos de la coagulación, así como hemorragia cerebral, falla multiorgánica, y finalmente le provocó la muerte. Dichas alteraciones son propias de infecciones por CMV, según informan diversos autores. ⁽¹⁴⁾

Por último, cabe destacar que este caso apoya el hecho, ya propuesto en otras publicaciones, de que la infección por CMV puede ser causa de desnutrición fetal intrauterina. Chou y colaboradores, ⁽¹⁵⁾ han publicado estudios en base a los cuales proponen que la invasión placentaria por el CMV, crea un proceso inflamatorio que provoca daño del trofoblasto y, consecuentemente, una invasión deficiente de las arterias espirales por parte de éste, de manera similar a lo que ocurre en la preeclampsia. Estos autores señalan también que la infección por CMV se ha relacionado con inicio temprano de la preeclampsia, y proponen que es posible que esta infección sea la causa inadvertida de muchos casos de resultados obstétricos adversos.

Es pertinente plantear también, como complemento de nuestra hipótesis, que el flujo reverso durante la diástole en la arteria umbilical, pudiera obedecer no solamente a la existencia de un lecho placentario con una alta resistencia al flujo sanguíneo provocado por la placentitis, sino también como consecuencia de una insuficiencia cardíaca fetal secundaria a una miocardiopatía provocada por el propio CMV. Lamentablemente, la

USG proporcionada por la paciente no contaba con evaluaciones hemodinámicas fetales que ratifiquen la existencia de una insuficiencia cardiaca. Sin embargo, en apoyo de esta hipótesis está el hecho de que en dicho estudio se documentó cardiomegalia fetal, así como derrame pericárdico y ascitis. Estos hechos son compatibles con el diagnóstico de feto hidrópico, cuya explicación fisiopatológica más plausible es la existencia de una insuficiencia cardiaca fetal, sin olvidar que la anemia, también demostrada en este producto al nacimiento, es un mecanismo que contribuye al desarrollo de feto hidrópico. Sin embargo en la revisión de la literatura médica por nosotros realizada, tampoco encontramos alusiones a alteraciones de la VD de la arteria umbilical atribuibles a este mecanismo.

En síntesis, nuestra hipótesis sostiene que la infección por CMV causó a la vez una placentitis (con RCIU) y una miocarditis. Estos eventos ocasionaron, respectivamente, un lecho placentario de alta resistencia al flujo sanguíneo y una insuficiencia cardiaca fetal; y la conjugación de ambos provocó una alteración de la VD de la arteria umbilical, con flujo reverso durante la diástole. Queda aquí esta propuesta para su consideración por parte de los expertos del área.

DIAGNÓSTICO

Es importante recordar que la transmisión “in útero” del CMV puede ocurrir durante una infección primaria, durante la reactivación de una infección latente, o por la reinfección a expensas de una nueva cepa viral. Esto último se demostró por medio de la identificación de anticuerpos dirigidos contra nuevos epítopes de la glucoproteína H del CMV. ⁽¹⁶⁾

En una primoinfección, la respuesta inmune materna empieza a generarse mientras se está produciendo la transmisión del virus al feto. En el caso de una recurrencia, la transmisión al feto ocurre en presencia de una respuesta inmune celular y humoral preexistente. Esto hace que la viremia materna sea la regla en la primoinfección, mientras que no ocurre, o es indetectable, en una reactivación. ⁽¹⁷⁾ Este hecho nos explica que el impacto fetal de la primera sea mayor que el de la última. Por otro lado, la reinfección por una cepa nueva del virus, tiene un comportamiento similar al de la primoinfección, pues la mayoría de las infecciones congénitas sintomáticas en mujeres seropositivas son atribuibles a cepas virales distintas a la causante de la primoinfección. ⁽¹⁶⁾ De lo dicho resulta clara la importancia de hacer el diagnóstico diferencial entre primoinfección, reinfección y reactivación. Sin embargo, no existen criterios estandarizados para hacer el diagnóstico de reinfección, y distinguirla de la reactivación. Inclusive, algunos autores consideran que ambas conllevan bajo riesgo de infección congénita sintomática. ⁽¹⁸⁾ Este punto es, hoy en día, controversial.

Es también importante establecer el momento en el que se instala la primoinfección, por las siguientes razones: cuando la primoinfección ocurre justo antes de la concepción representa un menor riesgo que cuando esto ocurre durante el embarazo, y el riesgo es particularmente alto si sucede durante el primer trimestre.

La respuesta inmune a una primoinfección muestra un pico de IgM de 1 a 3 meses de duración, para luego disminuir rápidamente y volverse indetectable a los 12 meses. La respuesta de IgG durante los primeros meses (17 semanas), es a expensas de una variante de anticuerpo de baja afinidad por el antígeno, y posteriormente, a partir de las 25 semanas desde el inicio de los síntomas, la producción de IgG de alta afinidad ha madurado plenamente. ⁽¹⁹⁻²⁰⁾

El diagnóstico de infección primaria se realiza mediante la detección de una seroconversión de anticuerpos a CMV. Cuando se desconoce el estado inmune previo de la paciente, la presencia de anticuerpos IgM suele ser considerado un indicador de primoinfección. Sin embargo, la presencia de IgM no necesariamente indica infección primaria, dado que también se produce en la primoinfección y en la reinfección. En tal situación, la evaluación de la afinidad de IgG puede ser de gran ayuda, ya que la detección de anticuerpos de alta afinidad indica infección antigua, mientras que los de baja afinidad, indican primoinfección. ⁽²⁰⁾

En resumen, existe consenso internacional en los siguientes perfiles de diagnósticos:

- 1) Existe primoinfección cuando hay seroconversión de IgG e IgM. También es criterio de primoinfección, la presencia de IgM conjuntamente con IgG de baja afinidad.
- 2) La infección no primaria (reactivación o reinfección) se diagnostica cuando el perfil serológico revela presencia de IgM con IgG de alta afinidad.
- 3) Las mujeres seronegativas a IgG e IgM, se consideran no infectadas.
- 4) Cuando los resultados serológicos no distinguen primoinfección de infección no primaria, se clasifican como infección indeterminada.

Por otra parte, los estudios de detección viral o de productos virales en sangre materna, no son útiles para el diagnóstico diferencial entre primoinfección, reinfección, o reactivación, sin embargo deben realizarse, siempre que sea posible, para documentar viremia por citomegalovirus.

Si se ha establecido el diagnóstico de primoinfección o de reactivación materna, debe ofrecerse el diagnóstico prenatal para determinar si existe o no infección fetal.

No se han identificado marcadores maternos que correlacionen con infección fetal. Más aún, la investigación de distintos marcadores de infección en sangre fetal, incluyendo detección del virus o de componentes virales, así como la detección de IgM, no tienen suficiente sensibilidad. No obstante, si se logra el aislamiento del virus en sangre fetal o la presencia de IgM, es evidencia clara de infección fetal. En cambio, el aislamiento del CMV en líquido amniótico, según Revello y colaboradores,⁽¹⁹⁾ tiene una especificidad del 100 % y una sensibilidad del 92 %, por lo cual se le ha reconocido

como el método de referencia en el diagnóstico prenatal. Sin embargo, la sensibilidad del líquido amniótico antes de la semana 21 de gestación es baja, por lo que la amniocentesis temprana debe evitarse, y a fin de reducir la tasa de falsos negativos es conveniente retrasar siete semanas la amniocentesis, con respecto al inicio de la infección materna.

El paso más difícil en el diagnóstico prenatal, en la infección congénita por CMV, es determinar el pronóstico, pues la detección viral en líquido amniótico, la presencia de IgM o el cultivo positivo en sangre fetal, si bien son pruebas confiables de infección, no necesariamente indican compromiso fetal severo. De hecho, según el consenso internacional, en sólo el 40 % de las mujeres con primoinfección ocurre transmisión vertical al feto, y de los fetos infectados, sólo un 10 a 15 % tienen infección sintomática al nacimiento, cifra que representa de un 4 a 6 % del total de las mujeres con primoinfección.⁽¹⁸⁾ En consecuencia, los diagnósticos de primoinfección materna, e incluso de infección fetal, no deben de conducir a la interrupción invariable del embarazo, y en este sentido juegan un papel complementario la USG ⁽²¹⁾, y la carga viral en líquido amniótico, como se revisará más adelante.

Cabe recordar que los hallazgos ecográficos más frecuentes debidos a infección por CMV son: ventriculomegalia, hepatomegalia, esplenomegalia, feto hidrópico, intestino ecogénico, y calcificaciones cerebrales, entre otros. Conviene advertir que en algunos casos puede estar indicada la repetición de la amniocentesis y el seguimiento ecográfico, para mejorar la sensibilidad en la detección de la infección congénita por CMV.

TRATAMIENTO

Guerra y colaboradores, informan una disminución del 73 % en la tasa de abortos siguiendo un protocolo de manejo, en el Hospital Universitario de Bolonia, Italia, que nos pareció convincente, por lo cual citamos a continuación los lineamientos más importantes ⁽¹⁸⁾:

- 1) En los casos de infección no primaria, recomiendan sólo vigilancia ultrasonográfica, dado que en esta circunstancia el riesgo que conlleva la aminocentesis de provocar daño fetal, es mayor que el de que el feto sea portador de infección viral, pues ésta es sólo de 0.5 a 1.0 %.
- 2) En el caso de primoinfección con líquido amniótico negativo para presencia del virus y ausencia de alteraciones ultrasonográficas, los padres deben de ser informados de que el riesgo de transmisión fetal es virtualmente nulo, y que el embarazo puede continuar de manera segura.
- 3) Si el resultado de la amniocentesis es positivo y existen anomalías ultrasonográficas y/o hay una carga viral alta, la pareja puede optar por la terminación del embarazo.
- 4) Si la carga viral en el líquido amniótico es baja y no hay alteraciones ultrasonográficas, existe alta probabilidad de buenos resultados, y la decisión de terminar el embarazo dependerá del estado mental y emocional de los padres.

5) Por último, en los casos en los que no sea posible hacer la distinción entre infección primaria y no primaria (infección indeterminada), y por lo tanto el riesgo de infección congénita no pueda ser establecido, la conducta frente al diagnóstico prenatal invasivo dependerá de la ansiedad de los padres. Finalmente, a pacientes seronegativas embarazadas se les indican medidas de prevención primaria consistentes en evitar contacto directo con fomites y con niños menores de 3 años de edad, lavado frecuente de manos con jabón y agua tibia.

Un capítulo importante en el objetivo de abatir la infección congénita por CMV lo constituye la prevención primaria. En este sentido, se ha observado que las mujeres que adquieren inmunidad como resultado de una infección por CMV previamente al embarazo, tienen un 69 % menos de probabilidad de parir niños con infección congénita, en comparación con aquellas que inicialmente son seronegativas. ⁽²²⁾ Esta observación permite inferir que, si bien la infección previa confiere protección, el feto sigue estando expuesto al riesgo de una reinfección y, en menor medida, de una reactivación. De lo anterior podemos asumir que el desarrollo de una vacuna podría reducir la tasa de infección congénita en por lo menos un 69 %, y si ésta fuera polivalente, la reducción sería aún mayor. A este respecto, afortunadamente están ya siendo evaluadas diferentes vacunas utilizando distintos fragmentos virales. (19)

Como una medida adicional de prevención primaria, existe evidencia, publicada por Nigro y colaboradores, ⁽²³⁾ de que la aplicación de globulina hiperinmune a la madre, ya infectada, reduce la carga viral materna y placentaria y disminuye la probabilidad de que el virus infecte al feto (3 % en el grupo tratado, contra un 50 % de afectación en el grupo

no tratado). Sin embargo esta publicación tiene la limitante de no ser un estudio aleatorio. Estos mismos autores proponen también que aún en el caso de un feto ya infectado, la globulina hiperinmune podría aminorar el grado de inflamación placentaria y fetal y así mejorar el resultado perinatal.

Sin embargo, en nuestro medio el diagnóstico generalmente se sospecha en forma tardía a través de un estudio ecográfico, cuando la fetopatía está ya instalada, como ocurrió en el caso aquí presentado. La mayor esperanza para abatir las secuelas de esta infección está cifrada en el desarrollo de una vacuna polivalente.

La información disponible con el uso de antivirales como el ganciclovir y foscarnet durante el embarazo es muy pobre, por lo que su empleo para el tratamiento de la infección congénita por CMV, aún no está respaldado. ⁽¹⁹⁾

CONCLUSIONES

Conviene enfatizar algunos hechos. La infección materna por CMV no es prueba de infección fetal, ya que sólo un 40 a 50% de los fetos estarán infectados. El riesgo de infección fetal es mayor durante el tercer trimestre, sin embargo, como ya se ha dicho, la probabilidad de afectación fetal severa es mayor cuando la infección ocurre durante el primer trimestre del embarazo. ⁽²⁴⁾ También vale recordar que la demostración de infección fetal, no tiene valor pronóstico y no está universalmente asociada con fetopatía severa. Por todo lo anterior, la decisión de interrumpir el embarazo no debe ser tomada a la ligera.

Por último, cabe destacar que aún no existe un tratamiento prenatal de eficacia probada para la infección por CMV. El empleo de globulina hiperinmune representa una esperanza si se confirman los resultados de Nigro, ⁽²³⁾ y si la infección se detecta oportunamente. No obstante, el diagnóstico temprano no es fácil en ausencia de programas de detección de seroconversión, pues la mayoría de las infecciones por CMV son asintomáticas y pasan desapercibidas.

Por otra parte, el caso clínico aquí presentado se suma a la evidencia de que la placentitis producida por el CMV puede ser causa, “per se”, de insuficiencia placentaria y RCIU. En la revisión bibliográfica realizada por nosotros, no encontramos ninguna publicación en la que se estudie el perfil hemodinámico de la arteria umbilical en fetos con restricción del crecimiento secundario a placentitis por CMV. Sin embargo, es lógico

suponer que la insuficiencia cardiaca fetal actuó como causa concomitante de la alteración hemodinámica encontrada en la VD de la arteria umbilical.

El pronóstico para los fetos que se encuentren en esta particular circunstancia, no depende exclusivamente de su grado de desnutrición, sino también de la magnitud de la infección viral directamente sobre el organismo fetal, hecho que en este caso fue determinante del fatal desenlace. Teóricamente es posible que las infecciones virales afecten exclusivamente a la placenta sin invadir al feto, y que éste se vea afectado sólo por los eventos propios de la insuficiencia placentaria. Pero, para conocer la frecuencia con la que la placentitis de tipo viral está involucrada causalmente en la restricción del crecimiento fetal tardío, de causa desconocida, es necesario realizar estudios sistemáticos de las placetas de productos con restricción del crecimiento idiopático, en busca de la presencia viral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Degani S. Sonographic findings in fetal viral infections: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61(5):329-36.
2. Lazzarotto T, Gabrielli L, Lanari M, Guerra B, Bellucci T, Sassi M, Landini M. Congenital cytomegalovirus infection: recent advances in the diagnosis of maternal infection. *Hum Immunol* 2004;65(5):410-5
3. Gibbs R, Sweet R, Duff P. Maternal and fetal infectious disorders. En: Creasy R, Resnik R. editors. *Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice*. 5ª ed. Philadelphia: Saunders, 2004;pp741-801.
4. Orny A, Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. *Reprod Toxicol* 2006;21(4):399-409.
5. Enders G, Bader U, Lindemann L, Schalasta G, Daiminger A. *Prenat Diag* 2001;21(5):362-77.
6. Degani S. Sonographic findings in fetal viral infections. *Obstet Gynecol Surv* 2006;61(5):329-36.
7. Eskild A, Jenum P, Bruu A. Maternal antibodies against cytomegalovirus in pregnancy and the risk of fetal death and low birth weight. *Acta Obstet Gynecol Escand* 2005;84(11):1035-41.
8. Kost B, Mylonas Y, Kastner R, Gengelmaier A, Friese K. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a case report of fetal death in a CMV-infected woman. *Arch Gynecol Obstet* 2007; 276(3):265-8.

9. Nicolaides K, Snyders R, Noble P. Cordocentesis in the study of the growth-retarded fetuses. In Divon M ed. Abnormal fetal growth. New York, Elsevier, 1991:163.
10. Salafia C, Minior V, Pezzullo J, Pipek E, Rosenkrantz T, Vintzileos A. Intrauterine growth restriction in infants of less than 32 weeks' gestation: Associated placental pathologic features. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:1049
11. Lerner J. Fetal growth and well-being. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2004;31:159-76.
12. La Torre R, Nigro G, Mazzocco M, Best A, Adler S. Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease. *Clin Infect Dis* 2006;43(8):994-1000.
13. Hernández-Andrade E, Scheier M, Dezerega V, Carmo A, Nicolaides K. Fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in the investigation of non-immune hydrops. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2004;23:442-45.
14. López G, Ramírez C, Fick E, Ibarra A. Hidropesía fetal no inmune. Presentación de 7 casos. *Rev Fac Med UNAM* 2000;43(4):133-7.
15. Chou D, Ma Y, Zhang J, McGrath C. Cytomegalovirus infection of trophoblast cells elicits an inflammatory response: a possible mechanism of placental dysfunction. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:535-41.
16. Boppana S, Rivera L, Fowler K, Mach M, Britt W. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med* 2001;344:1366-1371.

17. Revello M, Zavattoni M, Sarasini A, Percivalle E, Simoncini L, Gerna G. Human cytomegalovirus in blood of immunocompetent persons during primary infections: prognosis implications of pregnancy. *J Infect Dis* 1998;177:1170-1175.
18. Guerra B, Simonazzi G, Banfi A, et al. Impact of diagnostic and confirmatory tests and prenatal counseling on the rate of pregnancy termination among women with positive cytomegalovirus immunoglobulin M antibody titers. *Am J Obstet Gynecol* 2007; 196:221-226.
19. Revello M, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 2002;15(4):680-715.
20. Munro S, Hall B, Whybin L, Leader L, Robertson P, Maine G, Rawlinson W. Diagnosis and screening for cytomegalovirus infection in pregnant woman. *J Clin Microbiol* 2005; 43(9):4713-4718.
21. Azam A, Vial Y, Fawer C, Zufferey J, Hohfeld P. Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *Obstet Gynecol* 2001;97(3):443-448).
22. Fowler K, Stagno S, Pass R. Maternal immunity and prevention of congenital cytomegalovirus infection. *JAMA* 2003; 289:1008-11.
23. Nigro G, Adler S, La Torre R, Best A. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 2005;353(13):1350-1362.
24. Stagno S, Pass R, Dworski M, et.al. Congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med* 1982;306:995.