

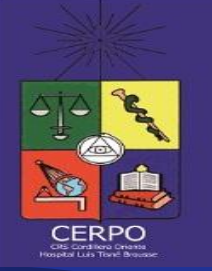
SEMINARIO N 75

INFECCIONES

CONGÉNITAS VIRALES I

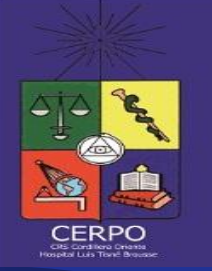
**Drs Ximena Cáceres Chamizo, Daniela Cisternas Olguín,
Juan Guillermo Rodríguez Aris, Leonardo Zuñiga Ibaceta**

CERPO
Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de
Chile



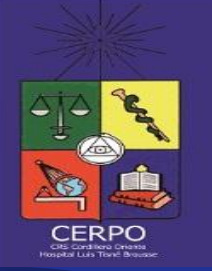
INFECCIONES CONGENITAS

- Las infecciones congénitas pueden ser adquiridas
 - Embarazo
 - Trabajo de parto
 - Lactancia
- La respuesta embrio-fetal a una infección vertical varia
 - según el virus en cuestión
 - Momento del embarazo en que se produce la infección.
 - Presencia o ausencia de inmunidad materna
 - Modo de adquisición de la infección



INFECCIONES CONGENITAS

- El resultado final puede traducirse en :
 - Reabsorción del embrión,
 - Aborto
 - Mortinato
 - Malformaciones congénitas
 - RN prematuros
 - RCF
 - Enfermedad aguda in útero o post parto
 - Infección asintomática pero persistente en el periodo neonatal con secuelas neurológica crónicas o un niño sano sin secuelas



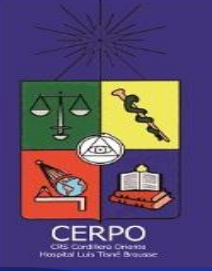
INFECCIONES CONGENITAS VIRALES

- Virus principales adquiridos in útero:
 - Citomegalovirus
 - Virus de la rubeola
 - Parvovirus B 19
 - Virus Varicela Zoster
- Adquiridos en trabajo de parto
 - Virus herpes simplex
 - VIH
 - Virus Hepatitis B/C



Principales virus responsables de infecciones adquiridas in utero y en el parto.

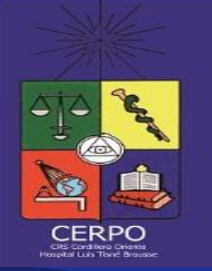
	<i>TRANSMISIÓN IN UTERO</i>		<i>TRANSMISIÓN EN EL PARTO</i>	
<i>MECANISMO</i>	<i>Vía ascendente transcervical</i>	<i>Vía hematogena transplacentaria</i>	<i>Por virus presentes en la sangre materna</i>	<i>Por virus presentes en las vías genitales</i>
<i>VIRUS</i>	CMV HSV	Rubéola CMV Parvovirus B19 VZV Enterovirus VIH (1/3 casos) VHB (<5% de los casos) HSV (<10% de los casos)	VIH VHC VHB	VIH VHB CMV HSV Papilomavirus



TORCH

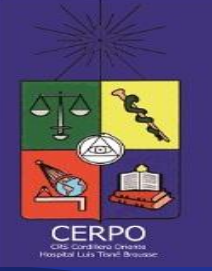
- El acrónimo se utiliza en forma universal para caracterizar al feto o RN que presenta un cuadro clínico compatible con una infección congénita y permite un enfrentamiento racional, tanto diagnóstico como terapéutico.

T	Toxoplasma gondii, parásito.
O	otros: enterovirus, Listeria monocytogenes, Mycobacterium tuberculosis, parvovirus B 19, Treponema pallidum, Trypanosoma cruzi, virus de la hepatitis B, VIH, virus varicela-Zoster
R	virus de la rubeola.
C	Citomegalovirus
H	virus herpes simplex.



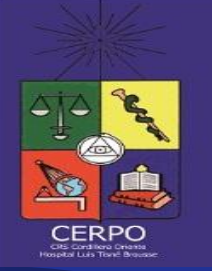
RUBEOLA

- Enfermedad exantemática clásica de la infancia e inmunoprevenible.
- Único reservorio: el ser humano.
- Virus ARN, familia Togaviridae, genero Rubivirus, un solo serotipo , varios genotipos.
- Relevancia epidemiológica es su participación en el Síndrome Rubeola Congénita



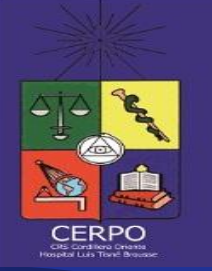
RUBEOLA

- El periodo de contagio:
 - 8 días antes y después de la erupción (principio de viremia detectable)
- Transmisión:
 - vía respiratoria por gotitas,
 - contacto
 - vía transplacentaria.
- Si la concepción fue después de la aparición del exantema, no habría SRC.
- La primoinfección materna en el tercer trimestre, el riesgo de enfermedad fetal es alta, pero de SRC, muy bajo.



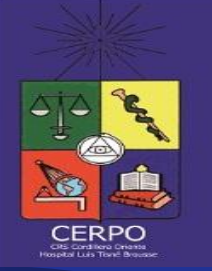
RUBEOLA

- El cuadro clínico es inespecífico
 - Tras periodo de incubación de 13 a 20 días
 - Fiebre mayor a 38°C
 - Poliadenopatías (pueden permanecer por 3 semanas)
 - Erupción maculo-papulosa que se inicia en la cara y luego se extiende al resto del cuerpo (50%). Desaparecen en 2 a 3 días
 - Artralgias.
 - Tos y coriza.
 - Menos frecuentes: encefalitis (de buen pronóstico), trombocitopenia.
- La inmunidad a la primoinfección es duradera y eficaz.
- La rubeola por reinfección, se han descrito casos, que serian extremadamente débiles.

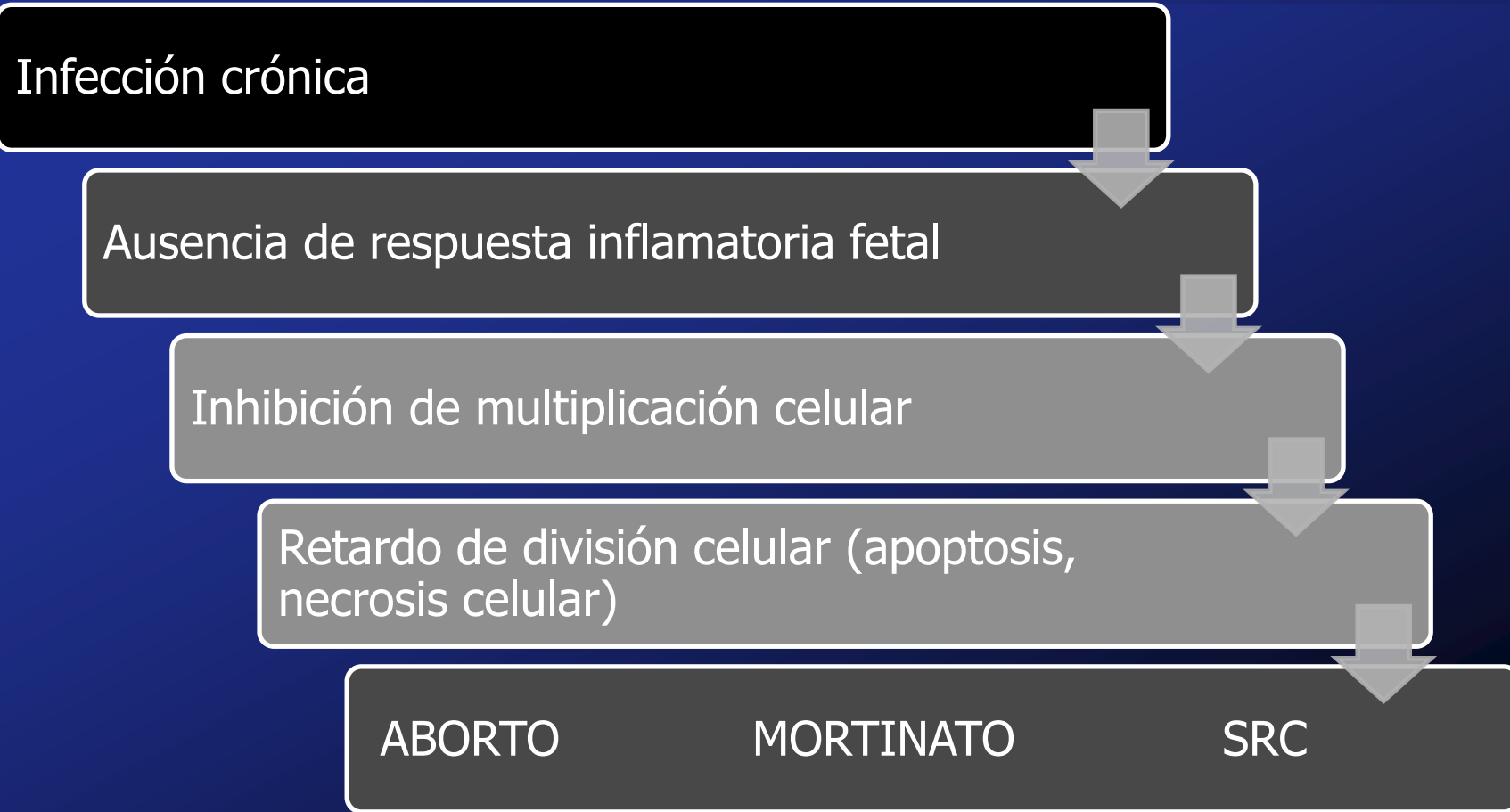


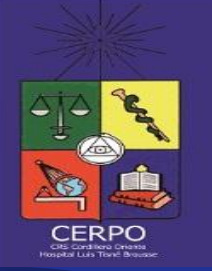
SINDROME RUBEOLA CONGENITA

- Se produce cuando el virus infecta a una embarazada en el primer trimestre.
- Últimos casos confirmados: 18 el año 2000 y 3 el 2007.
- La gravedad:
 - < 8 sem. EG :riesgo SRC 85-95%
 - Entre 9 y 12 sem. EG: reduce a 52%
 - Entre 13 y 20 sem., riesgo de 16 %
 - 20 sem o más, incidencia indeterminada.



SINDROME RUBEOLA CONGENITA



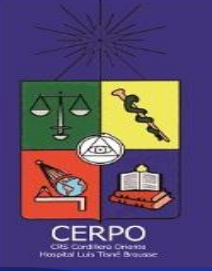


SINDROME RUBEOLA CONGENITA

- Sospecha prenatal
 - Anomalías cardiacas (71%)
 - Defectos del tabique interauricular
 - Defectos del tabique interventricular
 - Estenosis arteria pulmonar
 - RCIU
 - Microcefalia
 - Microftalmia
- 72%

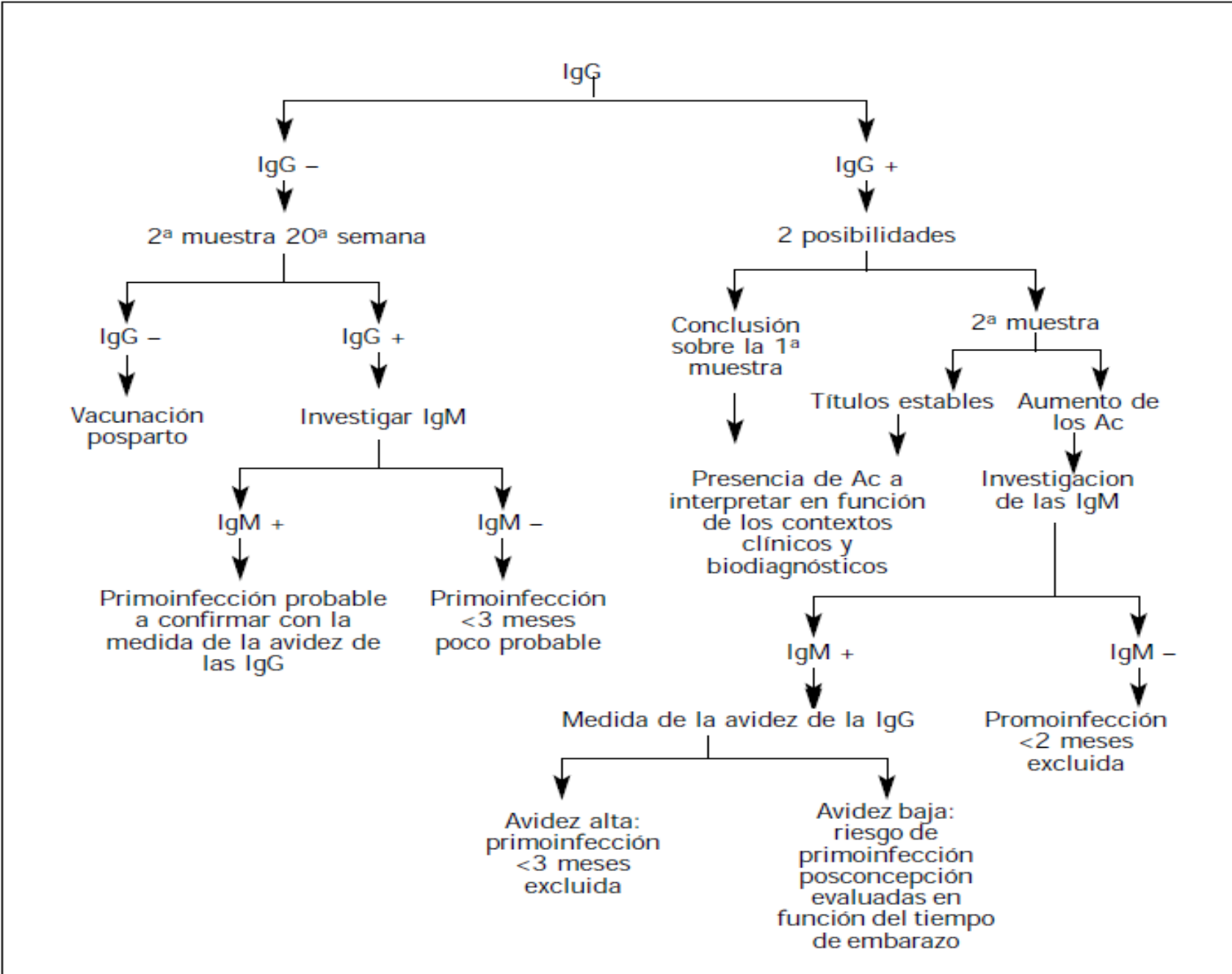
Hallazgos patológicos en el síndrome de rubéola congénita

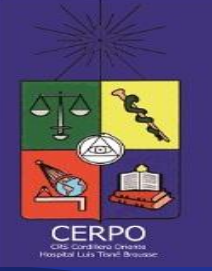
Localización anatómica o sistema	Hallazgos macro o microscópicos
Placenta	Infiltrado perivascular mononuclear en las deciduas. Edema, fibrosis y necrosis de vellosidades
Sistema nervioso central	Meningitis crónica con infiltrados de mononucleares, linfocitos y células plasmáticas en leptomeninges. Degeneración vascular, lesiones isquémicas y retardo en la mielinización cerebral
Ojos	Cataratas, licuefacción cortical, necrosis del cuerpo ciliar, irido-ciclitis, atrofia del iris y defectos en pigmentación. Alteraciones en pigmentación retina. Arqueo posterior del nervio óptico
Oídos	Hemorragia en cóclea fetal con resultado de necrosis epitelial. Infiltrado inflamatorio en la estría vascularis. Adhesión entre la membrana de Reissner y la membrana tectorial, atrofia del órgano de Corti, colapso y degeneración del <i>sacculus</i>
Cardiovascular	Frecuentes defectos cardíacos: ductus arterioso persistente, estenosis arteria pulmonar, defecto septales atriales y/o ventriculares. Miocarditis, pérdida de la estriación en células musculares, necrosis de la íntima de arterias mayores
Pulmonar	Neumonía crónica intersticial con infiltrado mononuclear, linfocitos y células plasmáticas
Hígado	Hialinización e hinchazón de hepatocitos, hematopoyesis, presencia de células gigantes multinucleadas
Piel	Lesiones purpúricas, áreas focales de eritropoyesis en dermis. Exantema reticulado crónico, signos de inflamación aguda y crónica, presencia de histiocitos en el dermis, edema
Hueso	Adelgazamiento del trabeculado metafisial y descenso en el número de osteoblastos y osteoclastos. Predominio de células plasmáticas en las metáfisis y epífisis cartilaginosas y alrededor de los vasos. Adelgazamiento del cartílago
Músculo	Anormalidades focales, pequeñas fibras con manchas oscuras, grupos musculares con menor tejido conectivo
Dientes	Necrosis del esmalte
Hematológico	Trombocitopenia transitoria con descenso de megacariocitos en la médula ósea, aumento de adhesividad plaquetaria. Histiocitosis en linfonodos
Inmunológico	Fibrosis esplénica, pérdida arquitectura normal de linfonodos con ausencia de centro germinal. Disgamaglobulinemia, usualmente con descenso de IgG e Ig A y aumento de IgM



RUBEOLA

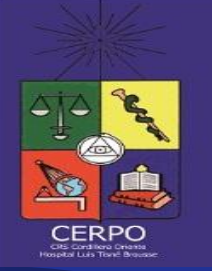
- DIAGNOSTICO EN EMBARAZADAS:
 - Contacto epidemiológico y clínica
 - Serología específica IgG y IgM
 - IgM es positiva después de 3 días de inicio del exantema y dura 8 sem.
 - IgG aparece después de la segunda semana
 - Si ambas resultan negativas, se sugiere repetir a las 3 sem de contagio
 - De iniciar la estudio pasada las 2 sem de iniciado el exantema, se sugiere estudio serológico y estudio de avidez de IgG (también útil en reinfección), donde la primoinfección tiene un avidez débil.





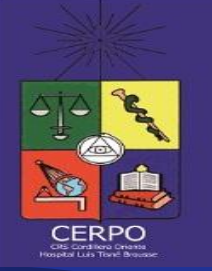
RUBEOLA

- En Chile , se confirma en el ISP, detección de ac IgM específicos (test de ELISA). Con 2 muestras separadas por 2 a 3 sem con incremento de IgG.
- El estudio debe incluir aspirado nasofaríngeo para aislamiento viral y genotipo por PCR, procesada sólo con confirmación serológica. (también puede ser muestra de orina).
- También puede confirmarse con ARN viral en LA desde o IgM en sangre fetal desde las 22 sem de EG o con 6 sem post seroconversión materna, pero utilidad es dg antes de 20 sem por SRC (S:90 %, E:100%)



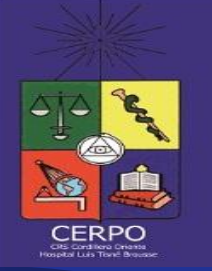
RUBEOLA

- **Tratamiento no existe.**
- **Prevención: vacuna trivírica de PNI (12 meses de edad y 5to básico)**
Contraindicado en embarazadas (virus vivo atenuado).
- **Se debe notificar.**



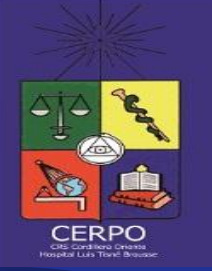
CITOMEGALOVIRUS

- Virus ADN, de la familia Herpesviridae, específico del ser humano.
- Principal causa:
 - Hipoacusia neurosensorial no genética
 - Retardo mental adquirido en la infancia
- Es la causa mas común de infección congénita.
 - Afecta al 0.5 a 2 5 de la RNV (EEUU).
 - 1.7% en Chile (1978)



CITOMEGALOVIRUS

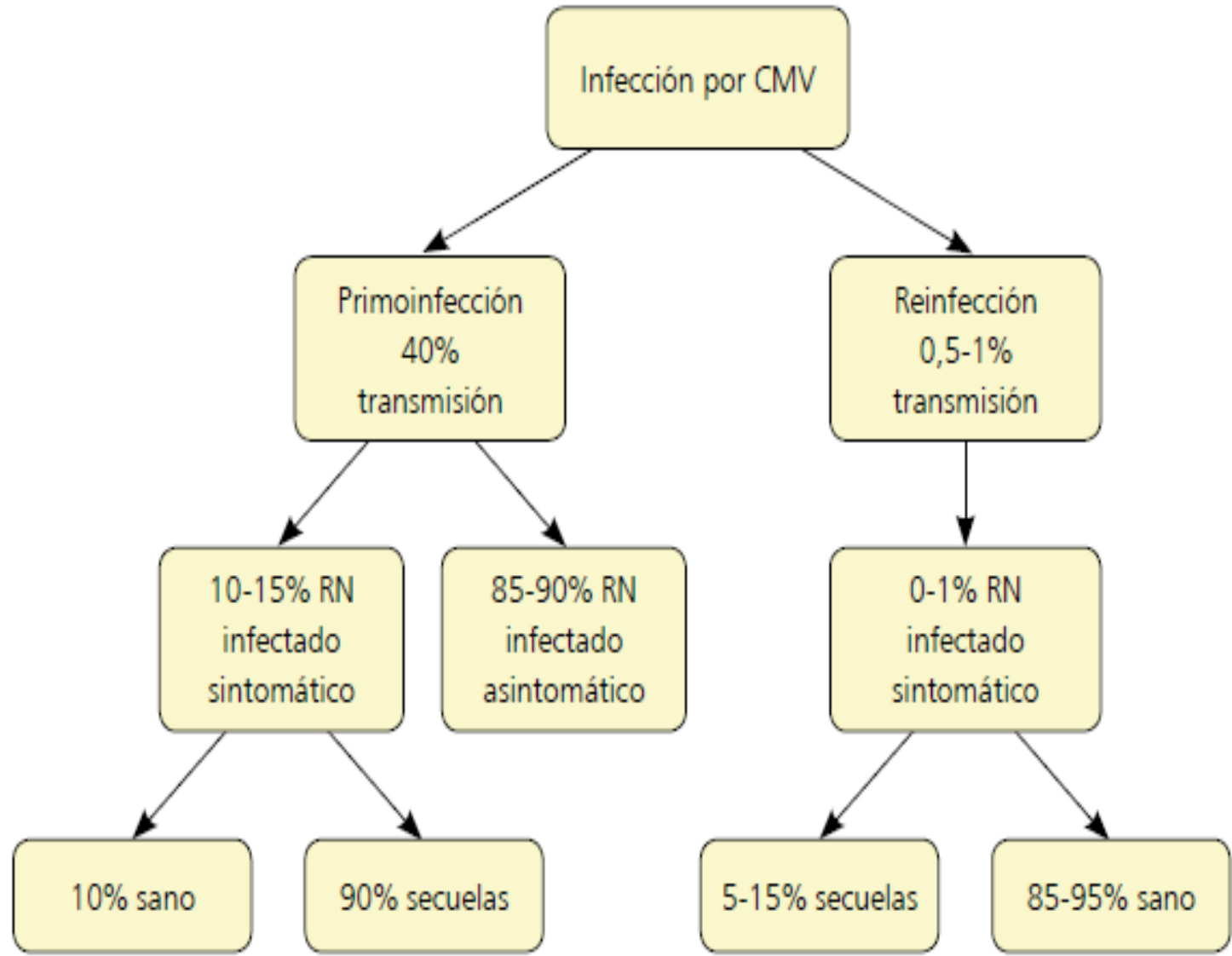
- Seroprevalencia embarazadas:
 - 1978: 98%
 - 2016: NSE bajo: 90 % ➡ > primoinfección ➡ > gravedad.
NSE alto: 50 %
- Tasa de adquisición en embarazadas
 - 2% anual NSE medio alto
 - 6% anual NSE bajo.
- Riesgo es mayor en aquellas mujeres en contacto con niños hasta edad preescolar.

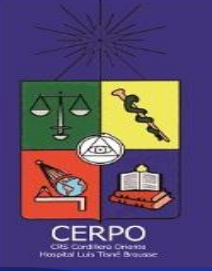


CITOMEGALOVIRUS

- Transmisión es por contacto estrecho:
 - Orina
 - Secreción orofaríngea
 - Leche
 - Lágrimas
 - Secreción vaginal
 - Semen
- Cuadro clínico es raramente sintomático
- En primoinfección simula un cuadro gripal o hepatitis leve

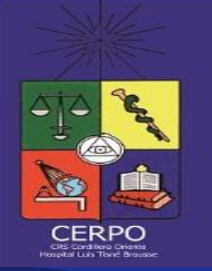
Riesgo de infección por CMV en embarazadas.





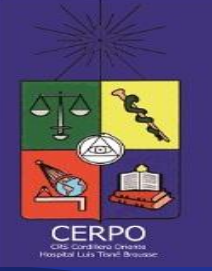
CITOMEGALOVIRUS

- Por lo tanto la inmunidad materno no previene infección intrauterina o el desarrollo de la enfermedad.
- El riesgo de transmisión vertical se incrementa con la EG.
- El riesgo de complicaciones, es inversamente proporcional con la EG de infección.
- Riesgo de transmisión y secuela :
 - I Tr: 36 % \longrightarrow 36 %
 - II Tr: 45 % \longrightarrow 25 %
 - III Tr: 77 % \longrightarrow 8 %



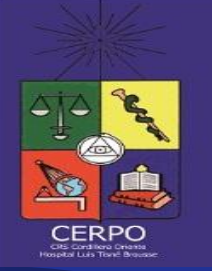
CITOMEGALOVIRUS

- Enfermedad de Inclusiones Citomegálicas (EIC) (10%)
 - Consecuencia de la replicación viral dentro de los órganos fetales
 - Remite espontáneamente
 - Induce daños severos
 - Asocia a la primoinfección precoz (I Tr al inicio del II Tr)
 - Mortalidad de 10 a 20 % en periodo neonatal



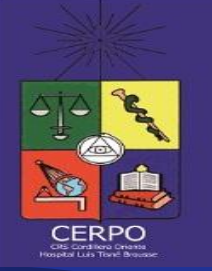
CITOMEGALOVIRUS

- SIGNOS ECOGRAFICOS SUGERENTES (30%)
 - Polihidroamnios
 - Oligohidroamnios
 - Rciu
 - Hidrops fetal
 - Hepato-esplenomegalia
 - Calcificaciones intrehepatica
 - Aumento de la ecogenicidad intestinal
 - Microcefalia
 - Dilatación ventricular
 - Atrofia cortical
 - Calcificaciones intracraneales
 - Polimicrogiria
 - Hipoplasia cerebelosa
 - Alteraciones de la sustancia blanca



CITOMEGALOVIRUS

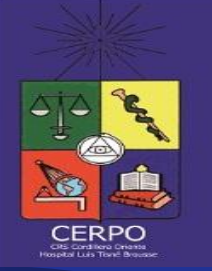
- DIAGNOSTICO MATERNO
 - Difícil de realizar
 - IgM es detectable en <30% de las primoinfecciones y persiste hasta por 12 meses
 - IgG puede traducir exposición previa al embarazo o aumentar por una reinfección de una nueva cepa o reactivación del virus latente.
 - En caso de existir IgM e IgG combinada con avidez baja: sugiere infección primaria por CMV ocurrida hace 3 a 4 meses.
 - La viremia o viruria no son dg para primoinfección, ya que son + en la mayoría de las reactivaciones.



CITOMEGALOVIRUS

- DIAGNOSTICO FETO

- Detección de ADN viral en LA (orina fetal)
- 6 semanas tras la fecha probable de infección materna, descartada la viremia materna para evitar contagiar al feto
- PCR de LA con S:80 -98 % y E:92-98 % (>21 sem EG)
VVP 100%
pero su presencia no prejuzga el grado de afección clínica del feto.
- Si PCR es negativa, no excluye infección fetal y puede repetirse a las 3 a 4 sem. después.
- Cordocentesis no esta indicada por su baja sensibilidad.



CITOMEGALOVIRUS

- **PREVENCION**

Recomendaciones del CDC, Atlanta, E.U.A., para la prevención de la infección por citomegalovirus en la mujer embarazada

Lave sus manos con agua y jabón por 15-20 seg, especialmente luego de cambiar pañales, alimentar, sonar la nariz o manipular juguetes de niños pequeños

No comparta comida, bebidas o cubiertos con niños pequeños

No ponga el chupete de su hijo en la boca de la mujer embarazada

No comparta cepillos de dientes con niños pequeños

Evite el contacto con la saliva al besar niños

Limpie juguetes, mudadores u otras superficies que estén en contacto con orina o saliva de niños

CITOMEGALOVIRUS

Nigro et al. N Engl J Med 2005

INMUNIZACIÓN PASIVA: INMUNOGLOBULINA HIPERINMUNE

Estudio retrospectivo no randomizado.

Gestantes sospecha de infección primaria



TTO: Inf fetal confirmada.
CMV-HIG 200 UI/kg EV materna

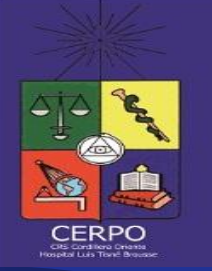
	No tto	Tto
N	14	31
Enf CMV	7	1
%	50%	3%*

* $p > 0,001$

PREVENCIÓN: Inf no confirmada. CMV-
HIG 100 UI/kg/mes EV materna

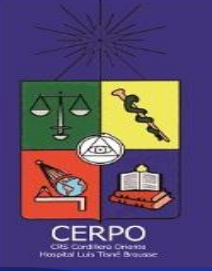
	No IgG	IgG
N	47	37
Infec CMV	19	6
%	40%	16%*

* NS



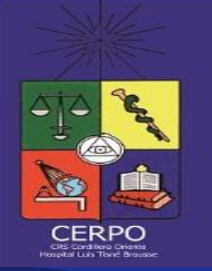
HERPES SIMPLEX

- Los VHS 1 y 2 son virus ADN perteneciente a la familia Herpesviridae.
- El ser humano es el único reservorio natural conocido.
- Prevalencia de VHS 2 es entre 7 y 33 % en las embarazada.
- Contagio:
 - Lesiones vesiculares- ulcerosas en piel
 - Lesiones vesiculares-ulcerosas en mucosa
 - Excreción asintomática :
 - Saliva (VHS 1)
 - Semen o secreción vaginal (VHS 2)



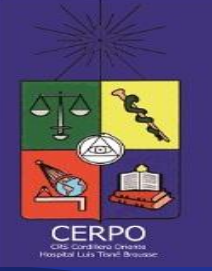
HERPES SIMPLEX

- Factores de riesgo
 - Sexo femenino
 - Número de parejas sexuales
 - Bajo nivel socioeconómico
 - Historia de infecciones genitales
- Permanece en fase latente en ganglio sensitivo del hospedero de por vida y puede reactivarse esporádicamente, viajando por el axón a la zona inicial de contagio.



HERPES SIMPLEX

- Incidencia de infección neonatal 1: 3000 a 1:20000
RNV
- Primoinfección:
 - adquisición del virus sin adquisición ni Ac previos.
 - En el primer trimestre se asocia hasta 25% de abortos.
- Infección no primaria o reinfección:
 - adquisición de VHS 2 con Ac previos a VHS 1 o viceversa.
- Reactivación o recurrencia:
 - aislamiento del mismo tipo viral en lesiones con Ac previamente formados.

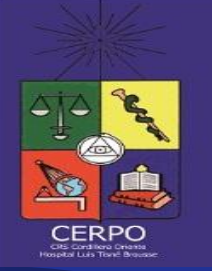


HERPES SIMPLEX

- Riesgo de infección del RN en contagio y excreción de virus cercano al parto
 - 57% en primoinfección
 - 25 % en reinfecciones
 - 2% en infecciones recurrentes (+ frecuentes en el embarazo).

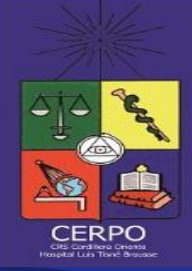
Tabla 13. Factores de riesgo para la transmisión de la infección por virus herpes simplex de la madre al hijo

- Tipo de infección materna: primaria vs recurrente
- Estado serológico contra VHS materno
- Duración de la rotura de membranas
- Integridad de las barreras muco-cutáneas, ej. Uso de electrodos en el cuero cabelludo del RN
- Vía del parto: cesárea vs parto vaginal
- Tipo de VHS: VHS-1 vs VHS-2



HERPES SIMPLEX

- TRANSMISION MATERNO FETAL:
 - Intrauterina
 - Incidencia 1: 300000 partos
 - Clínica: hallazgos dermatológicos: cicatrices, rash, aplasia cutis, hiperpigmentación
 - Intraparto: 85 % riesgo de infección
 - Post parto: 10 % riesgo de infección.
 - Las 2 últimas se pueden presentar:
 - Enfermedad diseminada con (50%) o sin compromiso SNC
 - Encefalitis herpética
 - Enfermedad piel-ojo-boca: 70 % lesiones de piel (superficial).

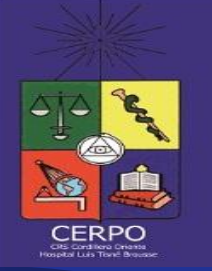


HERPES SIMPLEX

Tabla 14. Presentaciones clínicas de la infección neonatal por virus herpes simplex

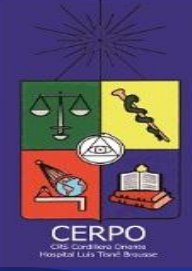
	Enfermedad diseminada	Enfermedad del SNC	Enfermedad piel-ojo-boca
Modo de infección	Periparto/postparto	Periparto/postparto	Periparto/postparto
Frecuencia	25%	30%	45%
Órganos comprometidos	SNC, pulmón, hígado, glándula suprarrenal, piel, ojo, membranas mucosas	SNC, con o sin compromiso de piel	Piel, ojos, membranas mucosas
Presentación clínica	Encefalitis, falla respiratoria, falla hepática, CID, con o sin <i>rash</i> vesicular	Convulsiones, letargia, irritabilidad, rechazo alimentario, inestabilidad térmica con o sin <i>rash</i> vesicular	Con o sin <i>rash</i> vesicular
Mortalidad	29%	4%	----
Desarrollo neurológico normal al año	83%	31%	100%

SNC: sistema nervioso central. CID: coagulopatía intravascular diseminada. Ref: 92.



HERPES SIMPLEX

- Ecografía (primoinfección antes 20 sem):
 - Microftalmia
 - Microcefalia
 - Calcificaciones intracraneanas
 - Hepatoesplenomegalia
 - RCIU
- Diagnóstico
 - Serología es de uso limitado por la reactivaciones asintomáticas.
 - Técnica mas fiable: Cultivo o PCR viral de lesiones vesiculares maternas
- Prevención
 - La cesárea es recomendada en paciente con lesiones genitales activas , si se realiza al menos 4 horas previa a la RPM.

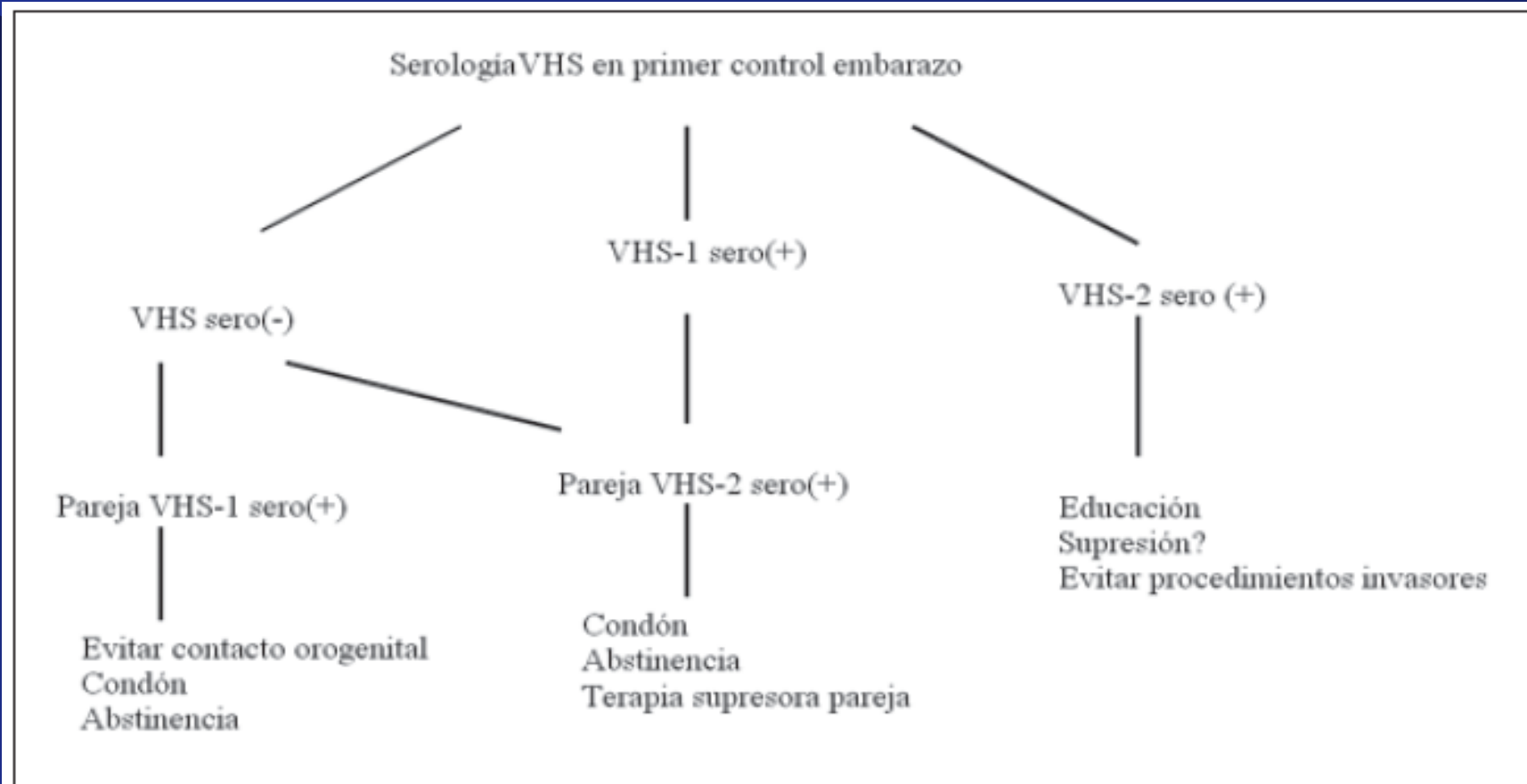


HERPES SIMPLEX

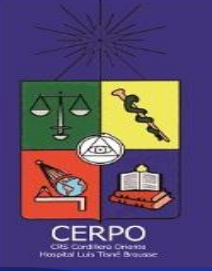
Situación materna respecto a HSV.

<i>Situación materna respecto a HSV (Frecuencia)</i>	<i>Riesgo de herpes neonatal</i>	<i>Conducta recomendada</i>
Primoinfección en el momento o en el mes que precede al parto (raro)	75%	Cesárea y tratamiento por Aciclovir®
Recurrencia de herpes genital en el momento o en los días precedentes al parto	2-5%	Cesárea y tratamiento por Aciclovir®
Antecedentes de herpes genital en la mujer embarazada o en su pareja	1/1.000	Parto por vía baja después de aplicación de Betadine A término, muestra de las vías genitales de la mujer para cultivo en busca de una excreción viral asintomática. En caso de búsqueda positiva, a considerar tratamiento del niño.
Sin manifestación de herpes genital (+++ o sea 2/3 de los casos)	1/10.000	Cribado serológico sistemático no recomendado. Tratamiento de herpes neonatales desde su diagnóstico.

HERPES SIMPLEX



Algoritmo para la prevención y control de herpes genital en embarazo.



BIBLIOGRAFIA

- **Infecciones congénitas. Salvia M, Alvarez E. Clinic Barcelona. 2008**
- **Síndrome de TORCH. Cofre F, Delpiano L. Sociedad Chilena de Infectología. 2016**
- **Guía Perinatal. MINSAL. 2015**
- **Guía de prevención y tratamiento de las infecciones congénitas y perinatales. Argentina, 2010**