

Prevención del citomegalovirus en recién nacidos pretérmino

V. Alzina de Aguilar, P. Bastero Miñón y M. Gaboli

Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y Neonatales. Departamento de Pediatría. Clínica Universitaria de Navarra. Pamplona. España.

“Infección congénita y perinatal por citomegalovirus, 10 años más es demasiado tiempo”¹.

Aunque la infección congénita es la forma más frecuente y grave, la transmisión perinatal está adquiriendo cada vez mayor importancia, en concreto en los recién nacidos pretérmino de muy bajo peso. En este sentido destaca que estos neonatos, por diversas causas, han pasado del 0,9% en 1980 a casi el 2% en la actualidad de los recién nacidos vivos^{2,3}. Esto representa unos 7.000 niños al año en España y 69.000 en Europa (datos de 1996)⁴.

Como señalan Pérez Payá et al⁵ en este número de ANALES, es una infección frecuente en los niños pretérmino en el 6% de los menores de 1.500 g y que alcanza entre el 12 y el 18% para otros autores^{6,7}.

Véanse págs. 244-248

La sintomatología varía entre trombocitopenias y neutropenias aisladas hasta anemia hemolítica, neumonitis, hepatitis y shock séptico, este último cuadro hasta en el 12% de los infectados⁸. Además de la morbimortalidad en el período neonatal que suponen estos datos, otro aspecto fundamental, aunque hoy día no bien estudiado, son las posibles secuelas a largo plazo. El niño pretérmino es comparable al feto que adquiere la infección en útero (infección congénita) a finales del segundo y principios del tercer trimestre de embarazo. Paryani et al⁷ relacionaron de forma significativa un retraso psicomotor a la edad de 3 años con la excreción precoz (en las primeras 8 semanas de vida) de citomegalovirus (CMV) en pretérminos (se descartó infección congénita). Sin embargo, no encontraron relación con la aparición de hipoacusia neurosensorial (afectación frecuente en la forma congénita).

La infección se adquiere en el parto a través de las secreciones vaginales o posnatalmente por la lactancia materna de madres CMV-seropositivas y por transfusión sanguínea.

Trabajos clásicos sobre infección cervical por CMV señalan una incidencia que oscila entre el 20⁹ y el 40%¹⁰. En cambio, en el estudio de 2001 de Hamprecht et al⁸ la transmisión perinatal por contacto con secreciones vaginales no se constató en ningún caso. Las muestras de garganta y oído del recién nacido para ADN-CMV por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y cultivo viral fueron negativas. Aunque el porcentaje de partos vaginales en su serie de 170 pretérminos fue sólo del 13% (23 niños).

La lactancia materna es el medio más frecuente de transmisión de CMV durante el primer año de vida. El índice de seropositividad en lactantes que reciben lactancia materna de madres CMV-seropositivas es del 70% al año de vida, comparados con el 30% que son alimentos por fórmula¹¹. Es interesante señalar que esta infección posnatal de los niños de las madres CMV-seropositivas no ocurría si tomaban lactancia artificial¹². El CMV se ha aislado de la leche materna de madres seropositivas para CMV entre el 15 y el 96%^{8,13,14}. Estas grandes diferencias están relacionadas con el sistema utilizado para detectar el virus. Parece que la condición más importante para la transmisión de la infección y, por lo tanto, indicador de reactivación viral en la leche materna, es la presencia de ADN viral en el suero lácteo, incluso con virolactia negativa, con un índice de transmisión madre-hijo del 37%⁸.

Aunque el mecanismo de reactivación no se conoce es improbable que se deba a una reactivación sistémica en la madre. Parece, sin embargo, que puede existir una reactivación localizada en la propia glándula mamaria¹⁵.

En pretérminos se han publicado frecuencias de infección posttransfusional que oscilan entre el 10%⁶ y el 40-75%¹⁶. Este último porcentaje en menores de 1.500 g que requirieron exanguinotransfusiones realizadas con unidades de sangre no filtradas.

Los prematuros son una población en general muy transfundida y aunque requieren pequeños volúmenes cada

Correspondencia: Dr. V. Alzina de Aguilar.
Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos y Neonatales.
Departamento de Pediatría. Clínica Universitaria de Navarra.
Pío XII, s/n. 31080 Pamplona. España.
Correo electrónico: valzina@unav.es

Recibido en junio de 2002.

Aceptado para su publicación en junio de 2002.

vez, están expuestos durante su ingreso a numerosos donantes. Los menores de 28 semanas de edad gestacional reciben un volumen promedio de sangre durante su ingreso de 100 ± 50 ml/kg¹⁷, y una media de 5 transfusiones¹⁸.

Para la prevención de la infección se están desarrollando diversas pautas terapéuticas y protocolos basados en los nuevos datos sobre la epidemiología e historia natural del CMV, obtenidos a través de los actuales indicadores serológicos de anticuerpos IgG (avidez de IgG) y de IgM (por inmunoblot), determinación cuantitativa y cualitativa del ADN por PCR¹⁹, cultivos virales y al mejor conocimiento de la estructura del virus²⁰.

Si bien no se descarta la infección adquirida en el canal del parto, en los trabajos que indicaban una incidencia elevada, entre el 20 y el 40 %^{9,10} no consideraban otras posibles vías (congénita/perinatal). En realidad, hoy día el porcentaje de partos vaginales en menores de 1.500 g es bajo y, si a esto se suman los datos más recientes de infección cervical, ningún caso en la serie de Hamprecht et al⁸ y sólo el 5% de frotis vaginales fueron positivos para CMV en mujeres CMV-seropositivas en el momento del parto²¹, hace que no se considere la cesárea como pauta para reducir la adquisición perinatal.

La lactancia materna, en cambio, plantea más problemas debido a que es beneficiosa²². Se están evaluando nuevos procedimientos para la inactivación del virus de la leche materna de madres CMV-seropositivas⁸. Sin embargo, debido al alto índice de reactivación del 96% y con una incidencia de transmisión madre-hijo del 37%⁸, debiera replantearse por el momento su utilización en los menores de 1.000-1.500 g.

La transfusión de concentrado de hematíes es la causa más frecuente de la infección perinatal en los pretérminos de menos de 1.500 g^{6,16,23,24}.

Los tres principales aspectos en los que se basa la prevención en este campo son: reducir al máximo el número de transfusiones; limitar el número de donantes por cada niño (cambios en el almacenamiento de la sangre) y disminuir o suprimir (utilizar sangre CMV seronegativa) la carga viral.

En estos últimos años, el porcentaje de niños transfundidos, el número de transfusiones por cada niño y la cantidad total de sangre transfundida es significativamente menor. En 1982, el 88% de los recién nacidos por debajo de los 1.500 g se transfundía con una media de 7 transfusiones durante su ingreso. En 1993, el porcentaje de niños descendió al 62% con una media de 2,5 transfusiones. Es importante indicar que la disminución era principalmente debida al aumento del número de niños entre los 1.000-1.500 g que no requirieron ninguna transfusión (17% en 1982 por el 64% en 1993)¹⁸.

Probablemente, lo que más ha influido en la disminución de las transfusiones ha sido la aparición de unas pautas de administración más estrictas. No existe un indicador clínico o de laboratorio único de necesidad de transfusión;

no hay un nivel "crítico" de hemoglobina o hematocrito conocido para mantener la oxigenación tisular, ya que son muchos los factores que están relacionados (hemoglobina, proporción de hemoglobina fetal/adulto, valores de 2-3 difosfoglicerato, etc.)²⁵. Además, no hay una evidencia clara que apoye el beneficio de la transfusión cuando existe una pobre ganancia ponderal, apneas recurrentes, bradicardia, taquipnea y/o taquicardia²⁶.

En 1992 la Sociedad Canadiense de Pediatría dio unas pautas²⁷ para las transfusiones en recién nacidos. Sólo con estas recomendaciones hubo un descenso significativo entre los años 1982 y 1993 (datos mencionados previamente)¹⁸. Posteriormente, a raíz del estudio multicéntrico americano respecto a la eritropoyetina recombinante, se crearon unas pautas más restringidas en 1995²⁸. En 1999²⁹ se mantenían estas mismas indicaciones con mínimos cambios. Estas directrices están basadas fundamentalmente en consideraciones teóricas y prácticas. Por lo tanto, deben servir de referencia para disminuir transfusiones innecesarias y no como rígidos protocolos.

Ya a principios de 1990 se cuestionó la necesidad de utilizar concentrados de hematíes "frescos" (menos de 7 días) para transfusiones repetidas de pequeños volúmenes³⁰. En años posteriores se publicaron diversos estudios que demostraban que la sangre podía almacenarse por tiempos prolongados y ser transfundida al recién nacido sin problemas (hiperpotasemia, disminución de 2-3 difosfoglicerato o disminución del pH)³¹. Un concentrado de hematíes recogido de un donante en una solución anticoagulante y conservante determinada (AS-1: dextrosa, cloruro sódico, adenina y manitol), almacenada menos de 42 días en un sistema de conexiones estériles para fraccionarla posteriormente en bolsas satélites^{31,32}, puede sin peligro suplir las necesidades de hematíes de un pretérmino de muy bajo peso. Pasando de una media de casi 4 donantes a 1,5 donantes por cada recién nacido de bajo peso al nacimiento transfundido³³. Incluso hay posibilidad de obtener por aféresis, dos concentrados de hematíes por el mismo donante.

Basándose en el peso, la edad gestacional y el grado de enfermedad podría calcularse el volumen aproximado necesario para un recién nacido determinado. A partir de aquí, deberían plantearse programas de donante único estandarizado que permitieran, a partir de la misma unidad de sangre, numerosas transfusiones de pequeño volumen.

La prevención del CMV por una reducción de leucocitos se ha estudiado extensamente³⁴ y se ha reconocido como eficaz³⁵. Los filtros desleucocitadores que se utilizan son los de cuarta generación que consiguen un número de leucocitos por debajo de 10^6 por unidad de concentrado de hematíes, muy por debajo de 5×10^6 /U, recomendadas para reducir al máximo posible la carga de CMV y dejarla a unas concentraciones semejantes a las de los componentes transfusionables seronegativos para CMV¹⁸.

En España, debido a la alta seroprevalencia de CMV positiva de los donantes, es posible que el planteamiento

to generalizado de administrar preparados de glóbulos rojos CMV-seronegativos a los recién nacidos de muy bajo peso, como es la regla en otros países de nuestro entorno (Alemania⁸, Inglaterra³⁶, Escocia²⁴) es inviable.

Sin embargo, extremando las medidas encaminadas a la reducción de exposición a donantes (mencionadas anteriormente), podría plantearse su utilización en aquellos niños pretérminos de menos de 750-1.000 g que son los más vulnerables.

La adquisición perinatal depende, como se ha ido comprobando, de una serie de factores de riesgo como las transfusiones múltiples de sangre, la lactancia materna y las secreciones vaginales. Sin embargo, un factor básico que debe tenerse en cuenta y que puede asociarse o no (ser independiente) a algunos de los ya mencionados, es la condición materna de seropositividad al CMV²³.

Por lo tanto, el primer paso para la prevención es evitar que una mujer en edad fértil o embarazada seronegativa para CMV presente primoinfección.

En general, la población no conoce los riesgos de la primoinfección ni los métodos para su prevención. El CMV se transmite por contacto interpersonal. Las mujeres deben ser conscientes de la ubicuidad y cronicidad de la excreción silente del CMV, sobre todo en la saliva y orina de los niños en edad preescolar. Los niños que adquieren la primoinfección por CMV en los 2 o 3 primeros años de vida, tienen una excreción viral por orina y saliva de alrededor de los 18 meses (entre 3 y 41 meses)³⁷.

Está demostrada la eficacia³⁸ para evitar la primoinfección de la práctica de ciertos hábitos higiénicos cuando se convive con niños pequeños en casa o en el trabajo (guarderías, hospitales pediátricos), como el lavado de manos y eludir o disminuir el contacto con su saliva y orina. Hoy día, esta prevención está adquiriendo más importancia, porque la incidencia de seronegatividad en mujeres jóvenes en países industrializados es cada vez mayor, alrededor del 50%³⁹.

En cuanto al tratamiento, el único agente antiviral con actividad contra la infección humana por CMV, utilizado en el recién nacido, es el ganciclovir⁴⁰. Aunque no puede recomendarse su administración para el tratamiento sistemático prenatal y posnatal en la infección congénita y perinatal por CMV, su utilización está ampliamente aceptada. En la actualidad, los trabajos publicados (estudios en fase II) indican su posible eficacia^{41,42}. Sin resultados concluyentes, cabe mencionar también estudios realizados con la utilización de gammaglobulina hiperinmune para el CMV en pretérminos^{21,23} y prenatal en fetos infectados⁴³.

Debido a la complejidad del CMV y de su ciclo vital, el desarrollo de una prevención efectiva es sumamente complicado y probablemente imposible de resolver, si no es a través de una profilaxis inmunitaria, la vacuna.

En estos últimos 3 años se han producido avances que podrían clasificarse de espectaculares en relación a la vacuna contra el CMV^{4,20,44}. De forma que, recientemente, se

han publicado los resultados de la utilización de una vacuna recombinante humana de la subunidad proteica de la envoltura gB (CMV gB/MF59). Bien tolerada y con una excelente inmunogenicidad⁴⁴, aplicada en 3 dosis (0,1 y 6 meses) en niños entre el año de vida y los 3 años, consigue en el 100% de los casos títulos de anticuerpos gB por enzoinmunoanálisis superiores a los de un adulto postinfección natural o posvacunación⁴⁵. Si se confirma su eficacia disminuiría la transmisión entre los niños inmunizados, se reduciría el contagio niño-mujer y se conseguiría una inmunidad materna contra la primoinfección⁴⁴.

La enfermedad por CMV es un problema muy importante de salud pública no resuelto. Es tiempo de replantearse nuevas estrategias y sobre todo nuevas actitudes. Para una adecuada prevención y tratamiento es básico, en primer lugar conocer la situación clínica de la madre mediante un estudio serológico apropiado¹⁹. En segundo lugar, según la situación clínica y/o epidemiológica de la madre o del recién nacido, valorar un diagnóstico de CMV congénito o perinatal. El diagnóstico de infección en el feto puede realizarse mediante la determinación en líquido amniótico del ADN viral en la semana 21-22 de gestación por PCR (cualitativo y cuantitativamente)⁴⁶ y cultivo virológico. El diagnóstico de infección congénita en el recién nacido viene dado por el aislamiento del virus en orina (en la primera semana de vida).

Para la infección perinatal primero debe realizarse la detección por PCR del ADN viral en plasma o leucocitos, seguido por el aislamiento del virus en orina y la seroconversión para IgM.

Según los resultados se planificará la prevención y el tratamiento adecuados.

Aunque la infección congénita y perinatal presenta sus propios aspectos clínicos y epidemiológicos, los hemos considerado de forma conjunta, porque tanto su prevención como tratamiento requieren estrategias comunes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yow MD, Demmler GJ. Congenital cytomegalovirus disease – 20 years is long enough. *N Engl J Med* 1992;326:702-3.
2. Doménech E. Avances en Neonatología. *An Esp Pediatr* 1999;51:97-106.
3. Jiménez R. El pretérmino de menos de 1.500 gramos. Introducción. *RELAN* 1998;(Suppl 1):49-50.
4. Plotking SA. Vaccination against cytomegalovirus, the changing demon. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:313-26.
5. Pérez Payá A, Apolinar E, Acosta B, Ribes C, Díaz C, Muñoz A. Infección perinatal por citomegalovirus en recién nacidos pretérmino. *An Esp Pediatr* 2002;57:246-50.
6. De Cates CR, Gray, Robertson NR, Walker J. Acquisition of cytomegalovirus infection by premature neonates. *J Infect* 1994;28:25-30.
7. Paryani SG, Yeager AS, Hosford-Dunn H, Johnson SJ, Malachowski N, Ariagno RL, et al. Sequela of acquired cytomegalovirus infection in premature and sick terms infants. *Pediatr* 1985;107:451-6.

8. Hamprecht K, Yaschmann J, Kochen Y, Dietz K, Speer CP, John G. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet* 2001;357:513-8.
9. Montgomery R, Youngblood L, Medearis DN. Recovery of cytomegalovirus from the cervix in pregnancy. *Pediatrics* 1972;49:524-31.
10. Reynolds DW, Stagno S, Hosty T, Tiller M, Alford C. Maternal cytomegalovirus excretion and perinatal infection. *N Engl J Med* 1973;289:1-5.
11. Fewtrell M, Lucas A. Feeding the full-term infant. En: Rennie JM, Robertson NRC, editors. *Textbook of Neonatology*, 3ª ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999; p. 325-38.
12. Stagno S, Reynolds DW, Pass RF. Breast milk and the risk of cytomegalovirus infections. *N Engl J Med* 1980;302:1073-6.
13. Stagno S, Cloud GA. Working parents: The impact of day care and breastfeeding on cytomegalovirus infections in offspring. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 1994;91:2384-9.
14. Asanuma H, Numazaki K, Nagata N, Hotsubo T, Horino K, Chiba S. Role of milk whey in the transmission of human cytomegalovirus infection by breast milk. *Microbiol Immunol* 1996;46:201-4.
15. Numazaki K, Chiba S, Asanuma H. Transmission of cytomegalovirus. *Lancet* 2001;357:1799-800.
16. Xu D, Yonetani M, Uetani Y, Nakamura H. Acquired cytomegalovirus infection and blood transfusion in preterm infants. *Acta Paediatr* 1995;37:444-9.
17. Bifano EM, Curran TR. Minimización de la exposición a sangre donada en la unidad de cuidados intensivos neonatal. *Clin Perinatol* 1995;3:615-27.
18. Strauss RG. Practical Issues in Neonatal Transfusion Practice. *Am J Clin Pathol* 1997;107(Suppl 1):557-63.
19. Lazzarotto T, Varani S, Guerra B, Nicolosi A, Lanari M, Landini MP. Prenatal indicators of congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2000;137:90-5.
20. Griffiths PD, McLean A, Emery VC. Encouraging prospects for immunisation against primary cytomegalovirus infection. *Vaccine* 2001;19:1356-62.
21. Mosca F, Pugni L, Barbi M, Binda S. [carta]. Transmission of cytomegalovirus. *Lancet* 2001;357:1800.
22. American Academy of Pediatrics. Workgroup on Breastfeeding. Breast-feeding and the use of human milk. *Pediatrics* 1997;100:1035-9.
23. Snyderman DR, Werner BG, Meissner HC, Cheeseman CH, Schwab J, Bednarek F, et al. Use of cytomegalovirus immunoglobulin in multiply transfused premature neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:34-40.
24. Galea S, Urbaniak SJ. The incidence and consequences of cytomegalovirus transmission via blood transfusion to low birth weight, premature infants in North East Scotland. *Vox Sang* 1992;62:200-7.
25. Lachance C, Chessex P, Fouron JC, Widness JA, Bard H. Myocardial, erythropoietic and metabolic adaptations to anemia of prematurity. *J Pediatr* 1994;125:278-82.
26. Bifano EM, Smith F, Borer J. Relationship between determinants of oxygen delivery and respiratory abnormalities in preterm infants with anemia. *J Pediatr* 1992;120:292-6.
27. Fetus and Newborn Committee Canadian Paediatric Society Guidelines for transfusion of erythrocytes to neonates and premature infants. *Can Med Assoc J* 1992;147:1781-6.
28. Schannon KM, Keith III JF, Mentzer WC, Ehrenkranz RA, Brown MS, Widness JA, et al. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatr* 1995;95:1-8.
29. Ramasethu J, Luban LC. Red blood cell transfusions in the newborn. *Semin Neonatal* 1999;4:5-16.
30. Strauss RG, Sacher RA, Blazina JF. Commentary on small – volume red cell transfusions for neonatal patients. *Transfusion* 1990;30:565-70.
31. Lee DA, Slagle TA, Jackson TM, Evans CS. Reducing blood donor exposures in low birth weight infants by the use of older, unwashed packed red blood cells. *J Pediatr* 1995;126:280-6.
32. Strauss RG, Willhaner PJ, Corde SG. A method to collect, store and issue multiple aliquots of packed red blood cells for neonatal transfusions. *Vox Sang* 1995;68:77-81.
33. Strauss RG, Burmeister LF, Johnson K, James T, Miller J, Cordle DG, et al. AS-1 red cells for neonatal transfusions: A randomized trial assessing donor exposure and safety. *Transfusion* 1996;36:873-8.
34. Hillyer CD, Emmens RK, Zago-Novaretti M, Berkman EM. Methods for the reduction of transfusion-transmitted cytomegalovirus infection: Filtration versus the use of seronegative donor units. *Transfusion* 1994;34:929-34.
35. Eisenfeld L, Silver H, McLaughlin J. Prevention of transfusion-associated cytomegalovirus infection in neonatal patients by the removal of white cells from blood. *Transfusion* 1992;32:205-9.
36. Letsky EA. Use of blood products. En: Rennie JM, Robertson NRC, editors. *Textbook of Neonatology*, 3ª ed. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1999; p. 838-43.
37. Adler SP. Molecular epidemiology of cytomegalovirus: A study of factors affecting transmission among children at three day-care centers. *Pediatr Infect Dis J* 1991;10:584-90.
38. Demmler GJ. Infectious Diseases Society of American and Centers for Disease Control: Summary of a Workshop on surveillance for congenital cytomegalovirus disease. *Rev Infect Dis* 1991;13:315-29.
39. Gratacap-Cavallier B, Bosson JL, Morand P, Dutertre N, Chanzy B, Jouk PS, et al. Cytomegalovirus seroprevalence in French pregnant women: Parity and place of birth as major predictive factors. *Eur J Epidemiol* 1998;14:147-52.
40. Crumpacker CS. Ganciclovir. *N Engl J Med* 1996;335:721-9.
41. Nigro G, Scholoz H, Bartmann U. Ganciclovir therapy for symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants: A two regimen experience. *J Pediatr* 1994;124:318-22.
42. White RJ, Cloud G, Gruber W, Storch GA, Demmler GJ, Jacobs RF, et al. Ganciclovir treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection: Results of a phase II study. *J Infect Dis* 1997;175:1080-6.
43. Negiski H, Yamada H, Hirayama E, Okuyama K, Sagawa T, Matsumoto Y, et al. Intraperitoneal administration of cytomegalovirus hyperimmunoglobulin to the cytomegalovirus-infected fetus. *J Perinatol* 1998;18:466-9.
44. Mitchell DK, Holmes SJ, Burke RL, Duliege AM, Adler SP. Immunogenicity of a recombinant human cytomegalovirus gB vaccine in seronegative toddlers. *Pediatr Infect Dis J* 2002;21:133-8.
45. Pass R, Duliege A, Boppana S, Sekulovich R, Percells, Britt W, et al. Subunit cytomegalovirus vaccine based on recombinant envelope glycoprotein B and a new adjuvant. *J Infect Dis* 1999;180:970-5.
46. Maine GT, Lazzarotto T, Landini MP. New developments in the diagnosis of maternal and congenital CMV infection. *Expert Rev Mol Diagn* 2001;1:19-26.