

Infección perinatal por citomegalovirus en recién nacidos pretérmino

A. Pérez Payá^a, E. Apolinar Valiente^a, B. Acosta Boga^b, C. Ribes Koniex^c,
C. Díaz Marijuan^a y A. Muñoz Guillén^a

Servicios de ^aNeonatología, ^bMicrobiología y ^cGastroenterología. Hospital Infantil La Fe. Valencia. España.

Objetivo

Estudiar la incidencia de infección perinatal por citomegalovirus en los recién nacidos ingresados en nuestro hospital en los últimos 3 años, las posibles fuentes de contagio, los datos serológicos y microbiológicos y la evolución clínica de los niños.

Métodos

Estudio retrospectivo. Revisión de historias clínicas de los neonatos con diagnóstico de infección por citomegalovirus.

Resultados

Se encontraron 24 niños con este diagnóstico. El 85% de los niños eran prematuros, con peso menor de 1.500 g, los cuales representan el 6% de los niños con ese peso ingresados en este período. El porcentaje de transfusión y lactancia materna fue elevado (87 y 91%, respectivamente), por lo que la fuente de contagio no pudo establecerse. Nueve (34%) de los niños presentaron afectación hepática y 3 (12%) tuvieron un cuadro clínico grave que precisó tratamiento antiviral.

Conclusiones

La infección perinatal por citomegalovirus es una enfermedad frecuente en el grupo de niños prematuros, que puede llegar a ser grave. Es importante pensar en su diagnóstico e insistir en la prevención.

Palabras clave:

Infección por citomegalovirus. Neonatos pretérmino. Lactancia materna. Transfusión sanguínea.

PERINATAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION IN PRETERM INFANTS

Objective

To study the incidence of perinatal cytomegalovirus infection in neonates admitted to our hospital in the last three years, as well as the mode of transmission, serologic and microbiologic data, and the clinical outcome of these infants.

Methods

We performed a retrospective study by reviewing the medical records of neonates with a diagnosis of cytomegalovirus infection.

Results

Twenty-four neonates received this diagnosis. Of these, 21 (85%) were premature infants with a birthweight of less than 1500 gr, representing 6% of all neonates with this birthweight hospitalized during the study period. The percentage of transfusion and breastfeeding was high (87% and 91%, respectively) and consequently the route of transmission could not be identified. Nine neonates (34%) presented associated hepatic dysfunction and three (12%) developed severe disease requiring antiviral treatment.

Conclusions

Perinatal cytomegalovirus infection is frequent in preterm infants and may be serious. It is important to detect cytomegalovirus infections and to develop preventive methods.

Key words:

Cytomegalovirus infections. Preterm infants neonate. Breastfeeding. Transfusion.

INTRODUCCIÓN

El citomegalovirus (CMV) pertenece a la familia de los Herpesvirus. Es un virus ADN que afecta únicamente a los humanos y que es capaz, como el resto de los virus herpes, de causar infección primaria, quedar en estado latente y reactivarse posteriormente. Es la causa más común de infección intrauterina y puede también ser transmitido al recién nacido durante el período neonatal.

Los mecanismos de transmisión perinatal son: a través de las secreciones vaginales en el canal del parto, de la leche materna o las transfusiones. Los niños que se infectan por la leche materna o las secreciones vaginales han adquirido los anticuerpos maternos, lo que minimiza la intensidad de la infección¹. El riesgo de infección sin-

Correspondencia: Dra. A. Pérez Payá.
Pedro II El Ceremonioso, 5, pta. 40. 46023 Valencia. España.
Correo electrónico: amperezp@comv.es

Recibido en octubre de 2001.

Aceptado para su publicación en junio de 2002.

tomática es mayor en los niños prematuros, ya que no habrían tenido tiempo de recibir, a través de la placenta, cantidad suficiente de inmunoglobulina G (IgG) anti-CMV de origen materno. La infección sintomática puede producir neutropenia, linfocitosis, trombocitopenia, sepsis clínica, hepatosplenomegalia, disfunción hepática y, en los casos más graves, neumonitis o afectación multisistémica.

Con el fin de conocer mejor cuál es la situación actual del problema en nuestro ámbito sociosanitario, se han analizado, retrospectivamente, los casos de infección neonatal por CMV habidos en el servicio de neonatología de nuestro hospital en los años 1998 al 2000.

Las variables estudiadas en los niños han sido de tipo clínico (edad gestacional, peso al nacimiento) y la utilización de transfusiones y de la lactancia materna como posibles fuentes de contagio. También se han recogido los datos microbiológicos y serológicos tanto del niño como de la madre en el momento del diagnóstico y el cuadro clínico inicial y la evolución posterior de los niños infectados.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se han revisado las historias clínicas de los 24 niños ingresados en el servicio de neonatología en los últimos 3 años (1998-2000) con diagnóstico de infección perinatal por CMV. La mayoría de los niños con este diagnóstico (85%) fueron prematuros con peso al nacimiento menor de 1.500 g en los cuales pudo descartarse la infección intraútero por la negatividad del antígeno de CMV en la orina en los primeros días tras el nacimiento, determinación que se realiza de forma habitual en nuestro servicio en los recién nacidos con peso menor de 1.500 g.

Se consideró que había habido infección por CMV cuando se detectó el antígeno viral en orina de los niños. Esta prueba se solicitó en algunos de los casos debido a síntomas compatibles (hepatosplenomegalia, sepsis clínica) y en otros se realizó como parte de un protocolo que se sigue tras la transfusión de componentes sanguíneos. Este protocolo consiste en la determinación del antígeno de CMV en orina en el momento de la transfusión y a las 3-4 semanas de la misma para valorar la posible positividad.

Los hemoderivados, concentrado de hematíes y plaquetas, son filtrados e irradiados previamente a su administración. Los filtros que se utilizan son de cuarta generación (Pall®).

Se obtuvieron los datos clínicos de los niños y los procedimientos de riesgo a los que estuvieron sometidos (transfusiones, número de donantes, lactancia materna).

Tras el diagnóstico de infección se evaluó la repercusión clínica mediante el análisis de los datos de la exploración física y analíticos (fundamentalmente parámetros biológicos de hepatitis) y también la situación serológica y microbiológica: determinación del antígeno de CMV y del ADN del virus en sangre y la positividad de la IgG e IgM frente a CMV.

En los casos en los cuales los niños estaban recibiendo lactancia materna se recogieron datos de las madres: presencia de antígeno de CMV en la leche, viruria, antigenemia y serología viral materna (IgG e IgM) frente a CMV.

El antígeno de CMV en la orina se determinó mediante la técnica de "shell-vial". Se trata de un cultivo rápido en células de fibroblastos humanos (células MRC5, Vircell®), en el que, mediante anticuerpos monoclonales frente al antígeno precoz de CMV (Chemicon®), se ponen de manifiesto las células infectadas con el microscopio de fluorescencia².

La antigenemia se determinó en leucocitos de sangre periférica anticoagulada con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA). Los polimorfonucleares se incubaron con anticuerpos frente al antígeno pp65 de CMV, tras lo cual se realizó la tinción con inmunoperoxidasa (CMV-vue, Día-Sorin®). La presencia del CMV en la leche materna se determinó mediante la técnica del *shell-vial*, realizándose, simultáneamente, cultivo convencional en fibroblastos. El ADN del virus en sangre se determinó con técnica Nested PCR (Set Radar Herpesviridae, Real®).

La IgG anti-CMV se determinó mediante técnica de enzimo-inmunoanálisis (ELISA) y la IgM mediante ELISA de captura (ambos Día-Sorin®).

Tras el alta hospitalaria, el seguimiento de los pacientes se llevo a cabo en la consulta de gastroenterología debido a que los niños presentaban datos analíticos de hepatitis.

RESULTADOS

Durante el período de estudio hubieron un total de 3.121 niños ingresados en el servicio de neonatología. De ellos, 351 (11%) pesaron menos de 1.500 g al nacimiento. De estos niños menos de 1.500 g, 220 (63%) recibieron transfusiones y 262 (75%) se alimentaron con leche materna.

En 24 de los niños se aisló CMV en orina y 21 de los mismos pesaron menos de 1.500 g al nacimiento, los cuales representan el 6% del total de menos de 1.500 g ingresados en este período. Los datos referentes a la edad gestacional, peso al nacimiento, lactancia materna, transfusiones previas y número de donantes se recogen en la tabla 1.

TABLA 1. Características de los niños infectados por citomegalovirus

Número	24
Peso (g) (\bar{X} [límites])	1.200 [655-3.085]
Niños < 1.500 g	21 (85%)
Edad gestacional (semanas)	29 [25-38]
Lactancia materna	22 (91%)
Lactancia materna + transfusión	19 (79%)
Sólo lactancia materna	3 (12%)
Transfundidos	21 (87%)
Nº de transfusiones ($\bar{X} \pm DE$)*	4 \pm 3,5
Nº de donantes ($\bar{X} \pm DE$)	2,4 \pm 2,2

*Previas a la detección del antígeno en la orina.

TABLA 2. Estudio de los niños

	Positivos*	Negativos*	No efectuados**
Antígeno CMV sangre	4 (21%)	15 (79%)	5 (21%)
ADN CMV sangre	5 (50%)	5 (50%)	14 (58%)
IgG anti-CMV	15 (83%)	3 (17%)	6 (25%)
IgM anti-CMV	7 (41%)	10 (59%)	7 (29%)

*Porcentaje respecto al total de casos efectuados.

**Porcentaje respecto al total de casos.

CMV: citomegalovirus.

El intervalo medio entre el nacimiento y la primera orina positiva fue de 57 ± 17 (DE) días. En 4 niños (17%) el antígeno de CMV en sangre fue positivo y en 5 (21%) se encontró ADN del virus en sangre periférica. En 15 niños (62%) la IgG frente a CMV fue positiva y en 3 (12%), negativa. La IgM fue positiva en 7 (29%) pacientes (tabla 2).

La mayoría de los niños (85%) recibieron lactancia materna, al menos durante el primer mes de vida. Los datos de los estudios analíticos practicados a las madres lactantes estaban muy incompletos, motivo por el que no se

muestran. Únicamente destaca que se encontró una alta positividad de la IgG frente al CMV en las madres estudiadas (88%). En cuanto al cuadro clínico de los niños infectados, 14 (58%) no presentaron problemas clínicos atribuibles a la infección por CMV, en 9 (37%) de los casos se observaron datos analíticos y clínicos indicativos de hepatitis leve (tabla 3), y 3 (12%) tuvieron un cuadro infeccioso grave (tabla 4) con afectación hepática y pulmonar que precisó tratamiento con ganciclovir falleciendo uno de los niños. Este último presentaba diversos problemas: depresión neonatal, sepsis nosocomiales de repetición, displasia broncopulmonar y hemorragia intraventricular.

Tres de los niños tuvieron como única fuente de contagio posible la leche materna. Dos de ellos presentaban infección asintomática y un tercero, que tenía una hepatopatía congénita, presentó empeoramiento de su enfermedad de base. Todos fueron niños menores de 1.500 g. Las madres de estos niños tenían las tres la IgG para el CMV positiva y la IgM negativa. El CMV en leche materna no se determinó.

TABLA 3. Características de los pacientes con afectación hepática

Caso n.º	Peso al nacimiento (g)	Edad gestacional (sem)	Ag(s)/ag(o)	IgG/IgM niño	ADN sangre	Anticuerpos madre*	Viruria madre	Transfusión/donantes
2	1.150	30	-/+	+/+	+	+/-	-	0/0
4	975	30	-/+	+/-	NE	+/-	-	7/5
22	900	29	NE/+	NE/NE	+	+/-	-	8/2
17	2.450	35	-/+	+/+	NE	NE/NE	NE	4/4
1	1.400	35	-/+	+/-	-	+/-	NE	3/2
6	655	25	+/+	NE/NE	NE	+/-	+	15/10
16	805	26	+/+	+/-	NE	+/-	-	3/1
19	950	30	-/+	-/-	NE	NE/NE	NE	2/2
26	1.425	28	-/+	NE	-	+NE	-	4/2

*IgG/IgM. NE: no efectuado.

TABLA 4. Características de los pacientes tratados con ganciclovir

	Caso n.º		
	6	13	20
Peso al nacimiento/ edad gestacional (sem)	655/25	1.375/34	875/29
Lactancia materna	Sí	Sí	Sí
Nº transfusiones	15	2	3
Nº donantes	10	2	2
Estudio madre	Antígeno en orina (+) IgG (+), IgM (-) Resto negativo	Antígeno en orina (-) IgG (+), IgM (-) Resto NE	IgG (+), IgM (-) Antígeno en LM neg Resto NE
Días orina positiva	58	46	48
Estudio serológico	Antígeno en sangre (+) Resto NE	Antígeno en sangre, ADN, IgG, IgM positivos	Antígeno en sangre (+), ADN NE, IgG (-), IgM (+)
Comentarios	Fallecido	Buena respuesta al tratamiento	Buena respuesta al tratamiento

NE: no efectuado.

Los primeros 2 niños de este grupo fueron, respectivamente, gemelos de otros niños que también eran positivos para el CMV, pero que, además de la lactancia materna, recibieron transfusiones.

Los niños en los que se ha efectuado el seguimiento clínico han normalizado los parámetros clinicoanalíticos de afectación hepática y, en los últimos controles, seguían eliminando, por regla general, el CMV por orina.

DISCUSIÓN

La infección por CMV es la infección por virus más frecuente en el período de vida intrauterina y perinatal. La infección es a menudo asintomática, pero puede ser sintomática y en ocasiones grave en los niños pretérmino.

Las fuentes de contagio en estos niños son varias. El virus puede adquirirse a través de las transfusiones de componentes sanguíneos procedentes de donantes infectados. Suele aceptarse generalmente que los leucocitos presentes en los productos transfundidos son el vehículo del virus³. La infección suele ser subclínica pero puede producir importante morbilidad y mortalidad en los pacientes inmunocomprometidos, entre los que se encuentran los neonatos prematuros⁴.

En ciertos países, en los cuales la prevalencia de infección por CMV es baja, se utilizan hemoderivados seronegativos para la transfusión a recién nacidos⁵. En España, con una alta prevalencia de donantes con IgG positiva para CMV, este procedimiento es inviable debido a la complejidad logística que supondría y a la dudosa efectividad en términos de reducir la tasa de infección por esta vía.

Una de las alternativas a la utilización de productos seronegativos es la reducción en el número de leucocitos por medio de filtros⁶. También se ha comunicado la disminución de la infectividad de los hemoderivados irradiados⁷. En nuestro hospital se transfunde habitualmente a los neonatos con filtro desleucotizador y productos irradiados.

Diversos estudios diseñados para excluir otras posibles fuentes de contagio^{8,9} han mostrado la importancia de la lactancia materna en la transmisión del CMV a los recién nacidos y en particular a los prematuros. En un estudio reciente, el 96% de las madres seropositivas tenían ADN del CMV en su leche en algún momento durante la lactancia y el 38% de los niños prematuros de estas madres resultaron infectados frente a ningún niño en el grupo control de madres lactantes seronegativas⁹.

En nuestra serie un elevado porcentaje de los niños fueron tanto transfundidos como alimentados con leche materna (79%), por lo que la fuente de contagio podría haber sido cualquiera de las dos, pero, teniendo en cuenta los trabajos anteriormente referidos y la utilización habitual de filtros en los hemoderivados, hay que considerar la lactancia materna como la vía de transmisión. Sólo 3 de los niños tuvieron como única posible vía la lactan-

cia materna, por lo que no pueden extraerse conclusiones en cuanto al comportamiento clínico de las infecciones a través de la lactancia. Los factores que hacen que la leche materna resulte infectante en unas madres y no en otras, y los que determinan el cuadro clínico desarrollado por los niños, desde infecciones asintomáticas hasta graves, son temas complejos. Los efectos beneficiosos de la lactancia materna en los prematuros son bien conocidos.

También debe considerarse la posibilidad de una transmisión horizontal paciente-paciente (fluidos contaminados por el virus) a través del personal sanitario (infección nosocomial).

Los datos microbiológicos y serológicos de las madres lactantes resultan incompletos, al tratarse de un estudio retrospectivo y no de un estudio diseñado con la finalidad de estudiar la fuente de contagio.

En cuanto al cuadro clínico de los niños infectados los datos encontrados son similares a los de otros trabajos^{10,11}, en los que, aun habiendo una mayoría de casos asintomáticos, un porcentaje no despreciable presentaron afectación hepática y, en algunos de los casos, deterioro clínico grave con afectación pulmonar que precisó tratamiento específico anti-CMV. Los 3 niños en los que la infección fue más grave no presentaban ninguna característica clinicobiológica que los diferenciara del resto de los niños del grupo (v. tabla 3). Curiosamente, los 3 niños, a pesar de presentar la afectación generalizada, no tuvieron afectación hepática significativa.

En conclusión, en nuestro estudio, encontramos una frecuencia alta de infección por CMV en recién nacidos pretérmino (6%). La gran mayoría de los niños con infección sintomática por CMV pesaron al nacimiento menos de 1.500 g. Muchos de los niños afectados estuvieron expuestos a 2 posibles fuentes de contagio, transfusiones y lactancia materna, por lo que no pudo establecerse la vía de transmisión. La sintomatología, excepto en 3 casos, no ha sido grave.

El cuadro clínico que produce la infección por CMV en los prematuros puede pasar desapercibido en estos niños que tienen problemas clínicos diversos. Es necesario tener en cuenta este diagnóstico en los casos clinicoanalíticos compatibles (neutropenia, sepsis clínica, hepatosplenomegalia, hepatitis). También es importante el estudio continuado en el campo de la prevención de estas infecciones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown HL, Abernathy MP. Cytomegalovirus infection. *Sem Perinatol* 1998;22:260-66.
2. Wold AD. Shell vial assay for the rapid detection of viral infection. En: *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. Washington: American Society for Microbiology. 1992; p. 861.
3. Transmisión de virus por transfusión. En: Walke RH, editor. *Manual técnico*, 10.^a ed. Arlington: American Association of Blood Banks, 1990; p. 103-4. Versión castellana.

4. Sayers MH, Anderson KC, Goodnough LT, Kurtz SR, Lane TA, Pisciotto P, et al. Reducing the risk for transfusion-transmitted cytomegalovirus infection. *Ann Intern Med* 1992;116:55-62.
5. Adler SP. Transfusion-associated cytomegalovirus infections. *Rev Infect Dis* 1983;5:977-93.
6. Gilbert GL, Hayes K, Hudson IL, James J. Prevention of transfusion-acquired cytomegalovirus infection in infants by blood filtration to remove leukocytes. Neonatal Cytomegalovirus Infection Study Group. *Lancet* 1989;333:1228-31.
7. Ohto H, Ujiie N, Hirai K. Lack of difference in cytomegalovirus transmission via the transfusion of filtered-irradiated and non-filtered-irradiated blood to newborn infants in an endemic area. *Transfusion* 1999;39:201-5.
8. Vochem M, Hamprecht K, Jahn G, Speer CP. Transmission of cytomegalovirus to preterm infants through breast milk. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:53-8.
9. Hamprecht K, Maschmann J, Vochem M, Dietz K, Speer CP, Jahn G. Epidemiology of transmission of cytomegalovirus from mother to preterm infant by breastfeeding. *Lancet* 2001;357:513-8.
10. Ballard RA, Drew WL, Hufnagel KG, Reidel PA. Acquired cytomegalovirus infection in preterm infants. *Am J Dis Child* 1979;133:482-5.
11. Kumar ML, Nankervis GA, Cooper AR, Gold E. Postnatally acquired cytomegalovirus infections in infants of CMV-excreting mothers. *J Pediatr* 1984;104:669-73.