

Título: Traducción y comentarios sobre el artículo "Prevención de la transmisión materno-fetal de citomegalovirus después de la infección materna primaria en el primer trimestre por la administración de hiperinmunoglobulina cada dos semanas"

Revisión: Cristina Fernández Romero (Hospital Universitario Infanta Elena)

1.- Artículo Original:

Kagan KO, Enders M, Schampera MS, Baeumel E, Hoopmann M, Geipel A, Berg C, Goelz R, De Catte L, Wallwiener D, Brucker S, Adler SP, Jahn G, Hamprecht K. Prevention of maternal-fetal transmission of cytomegalovirus after primary maternal infection in the first trimester by weekly hyperimmunoglobulin administration. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; **53**: 383–389

DOI: 10.1002/uog.19164

PMID: 22510635

2.- Resumen del Artículo:

En este artículo se recogen los resultados de un estudio observacional prospectivo realizado en mujeres con infección primaria confirmada de CMV en el primer trimestre que recibieron la administración bisemanal de hiperinmunoglobulina (200IU/kg de peso) antes o en las 14 semanas de gestación comparado con un grupo de cohortes histórico que no recibieron dicha medicación.

2.1 Introducción

La infección materna primaria por CMV ocurre en aproximadamente un 0.5-4% de las gestantes seronegativas y en un 10-15% de estos casos el recién nacido está sintomático al nacimiento. Estos niños tienen un 30-40% de riesgo de secuelas a largo plazo incluyendo pérdida de audición neurosensorial, retraso en el desarrollo y psicomotor y parálisis cerebral. Sin embargo, el nivel de riesgo depende de la edad gestacional a la que se produce la infección. El riesgo de aparición de síntomas en el recién nacido es más alto si la seroconversión se produce en el primer trimestre.

Un estudio reciente examinó a 138 niños con CMV congénito habiéndose realizado amniocentesis durante la gestación. En la cohorte de niños con DNA-CMV negativo en la amniocentesis ninguno tuvo complicaciones a largo plazo mientras que si el DNA había sido positivo un 14% sufrieron secuelas a largo plazo.

Varios estudios han examinado la eficacia de la hiperinmunoglobulina para prevenir la transmisión materno fetal. Este estudio examina la eficacia de su administración bisemanal después del diagnóstico en el primer trimestre de infección materna primaria por CMV.

2.2 Material y métodos

Este estudio fue realizado entre 2013 y 2017 en los departamentos de medicina prenatal de las Universidades de Tübingen, Bonn y Cologne, en el departamento de virología de la Universidad de Tübingen y en el laboratorio de Prof. Gisela Enders y Col. en Stuttgart, Alemania.

Los criterios de reclutamiento fueron la presencia de infección primaria por CMV confirmada en el primer trimestre y una edad gestacional menor o igual a 14 semanas previa a la administración de la primera dosis de hiperinmunoglobulina.

La dosis de 200UI/kg peso materno se repetía cada 2 semanas hasta la semana 20 de gestación o hasta que los niveles de IgG estaban por encima de 100U/ml 7 días después de la administración de la hiperinmunoglobulina.

En todos los casos se realizó amniocentesis al menos 6 semanas después del diagnóstico, generalmente sobre la semana 20 de gestación. Además, a los recién nacidos se les realizaba la detección de DNA viral.

La prevalencia de la transmisión en esta cohorte fue comparada con una cohorte histórica en la que se realizó también una amniocentesis entre las semanas 19 y 22 de gestación.

Se han usado para el diagnóstico test comerciales: ECLIA Elecsys de Roche y recomLine de Mikrogen.

Los criterios de inclusión fueron: nivel de IgG CMV (ECLIA) < 60U/ml, ausencia de reactividad para gB2, índice de avidéz de IgG CMV(ECLIA) <45% e índice IgM (ECLIA) >1.0

Cada ciclo de hiperinmunoglobulina se monitorizaba determinando niveles de IgG CMV y avidéz IgG (ECLIA) justo antes y entre 2h y 7 días después de la administración. El líquido amniótico se estudiaba con 2 test de detección de reacción en cadena de la polimerasa (PCRs). Después del nacimiento la sangre del cordón umbilical, la orina y la saliva se examinaban para detección de DNA viral.

2.3 Resultados:

Durante el periodo de estudio 48 gestantes fueron diagnosticas de infección primaria por CMV en el primer trimestre. 8 casos fueron excluidos (6 declinaron la administración de la hiperinmunoglobulina y 2 interrumpieron la gestación tras diagnóstico de trisomía 21 y de monosomía x respectivamente).

La media de edad gestacional era de 9.6 semanas y la media de edad a la que se inició la administración de hiperinmunoglobulina era de 11+1 semanas con una duración hasta la semana 16+6 aproximadamente. En este intervalo la hiperinmunoglobulina se administró entre 2 y 6 veces a cada paciente.

Se midieron los niveles medios de IgG CMV, avidéz IgG CMV, índice IgM CMV y la avidéz IgG CMV usando ECLIA e inmunoblotting en la amniocentesis.

Se vio además respecto a la IgM específica CMV que todos los sueros presentaron reacción frente a la proteína tisular p150 y en un 82,5% frente a la proteína de fusión CM2. Por otro lado, no hubo reactividad frente a las proteínas recombinantes de superficie gB1 y gB2. En

relación con la reactividad IgG específica CMV no hubo reactividad frente a rec GB2 mientras que en todos los sueros se detectaron anticuerpos frente a la proteína tisular viral p65.

Se encontró que los niveles de IgG fluctuaron mientras que la avidéz IgG aumentó después de la administración de la primera dosis de hiperinmunoglobulina y permaneció estable durante todo el tratamiento.

En todas las embarazadas se realizó una amniocentesis alrededor de la semana 20 con una media de 10.4 semanas después del diagnóstico. La transmisión materno-fetal en el tiempo de la amniocentesis sólo se vio en 1 de los 40 casos (2.5%).

El grupo de cohortes histórico lo formaban 2 cohortes una alemana y otra belga siendo un total de 108 gestantes con detección de infección por CMV en el primer trimestre que no recibieron tratamiento. En el grupo alemán la transmisión materno-fetal se vio en 24 de 70 casos (34.3%) y en el belga en 14 de 38 (36.8%). Por tanto, fueron 38 transmisiones en este grupo, una tasa significativamente más alta ($p < 0.0001$) que la objetivada en el grupo que recibió tratamiento con hiperinmunoglobulina.

El parto ocurrió de media en torno a las 39+3 semanas con una media de peso al nacimiento de 3350 gr.

Al nacimiento 2 recién nacidos fueron diagnosticados de infección congénita por CMV después de un resultado negativo en la amniocentesis. Por tanto, hubo 2 casos de transmisión materno-fetal después de la administración de hiperinmunoglobulina.

En conjunto hubo 3 casos de transmisión (7.5% de 40 casos). Ninguno de estos embarazos presentó signos intraútero de infección por CMV; fueron asintomáticos al nacimiento y no recibieron ninguna medicación antiviral postparto. En este momento tienen 26, 20 y 4 meses de edad y presentan un desarrollo neurológico normal.

2.4 Discusión

En este estudio se demuestra que después de la infección primaria por CMV en el primer trimestre un protocolo modificado de administración bisemanal de 200UI/kg de hiperinmunoglobulina hasta la semana 20 de gestación puede prevenir satisfactoriamente la transmisión materno-fetal.

En este estudio de cohortes los niveles de IgG CMV fueron < 60 U/ml, la avidéz de IgG fue baja en 2 test independientes (ECLIA e inmunoblotting) y no hubo reactividad anti-gB2 IgG.

Indirectamente se observó un patrón de reactividad IgM CMV específico: todos los sueros presentaron reacción frente a la proteína tisular p150 y la mayoría frente a CM2; mientras que no hubo reactividad frente a rec gB1 o rec gB2. En relación con la reactividad IgG específica del CMV, no se encontraron anticuerpos IgG frente a gB2 mientras que todos los sueros fueron reactivos frente a p65.

Los resultados de este estudio acerca de la efectividad de la hiperinmunoglobulina son parcialmente similares a los de estudios previos.

Un primer estudio objetivó una disminución de la tasa de transmisión del 40% en el grupo control al 16% en el grupo que recibió la hiperinmunoglobulina. Otro segundo estudio encontró una tasa del 44% en el grupo control y una del 30% en el grupo tratado.

Se observó en nuestra cohorte una tasa de transmisión de sólo el 2.5% en el momento de la amniocentesis y después del parto del 7.5%. Esta reducción de la tasa de transmisión se debe a la sustancial disminución del intervalo entre el diagnóstico de infección primaria y la administración de la primera dosis de hiperinmunoglobulina, así como la administración de una dosis doble(200UI/kg).

Una limitación de este estudio es la falta de randomización del grupo control.

Se objetivó también que 2 recién nacidos no presentaban infección en el momento de la amniocentesis, pero sí lo hicieron al nacimiento. Esta infección tardía no parece relacionada con la administración de hiperinmunoglobulina.

2.5 Conclusión

Este estudio demuestra que en gestantes con infección primaria por CMV diagnosticada en el primer trimestre la administración bisemanal de 200UI/kg de hiperinmunoglobulina antes de la semana 20 de gestación reduce la transmisión materno-fetal.

Un estudio prospectivo randomizado debería realizarse para confirmar estos hallazgos.