

Infecciones congénitas por arbovirus: algo viejo, algo nuevo

Muchos de los arbovirus (virus transmitidos por artrópodos) de importancia para la salud pública, tanto estadounidense como mundial, fueron descubiertos en los años treinta pero, con escasas excepciones, conocemos poco de su capacidad de transmisión vertical al feto o de su posible teratogenicidad. Las infecciones congénitas pueden haber pasado inadvertidas, especialmente en áreas del mundo en desarrollo con elevadas tasas de mortalidad infantil; pero, y quizá de la misma importancia, donde estas infecciones se transmiten con un patrón endémico, la inmunidad adquirida puede reducir las infecciones en las mujeres cuando alcanzan la edad fértil. En estas circunstancias, la capacidad de un virus para causar infecciones intrauterinas podría no detectarse hasta que se introduce en una población inmunológicamente virgen (o a la inversa, cuando un viajero inmunológicamente virgen se infecta en un área con transmisión endémica). La primera situación ocurrió no hace tanto tiempo con la encefalitis japonesa (EJ), una infección flavivírica endémica transmitida por un mosquito y reconocida como causa importante de encefalitis epidémica en el Oriente asiático posiblemente desde el siglo XIX¹. Las infecciones víricas de EJ aparecen ubicuamente en las áreas rurales de Asia, donde la transmisión del virus desde el cerdo y el ciclo de amplificación del mosquito criado en el arroz integral provoca grandes tasas de seroprevalencia en la población rural al llegar a la adolescencia. Pese a la magnitud de la infección endémica y a la documentada aparición de brotes generalizados en Japón, China y el sudeste asiático desde 1935, año del descubrimiento del virus, no se notificaron casos de infección congénita por EJ hasta 1980, cuando una serie de epidemias en Uttar Pradesh, India, señaló la introducción del virus en un área donde no era conocido previamente. Entre los 9 casos notificados durante el embarazo, 4 finalizaron en muerte fetal y se aisló el virus de la EJ (VEJ) en los productos de la concepción, incluyendo el cerebro fetal, en tres casos^{2,3}. En estos casos, la infección del sistema nervioso central (SNC) fue compatible no sólo con el neurotropismo del virus en la infección postnatal sino también con la bien conocida teratogenicidad del VEJ en los cerditos que fallecen de infección intrauterina, especialmente con hidranencefalia y otras malformaciones fatales del SNC (fig. 1). La escala de las pérdidas económicas de los granjeros asiáticos a causa de la pérdida fetal porcina fomentó el desarrollo temprano de vacunas vivas atenuadas y de vacunas inactivadas para el cerdo en Japón, China y Taiwán, intervenciones que siguen siendo utilizadas en los programas públicos de prevención veterinaria de toda la región⁴. (Aunque la vacunación porcina resurge periódica-

mente como sugerencia para controlar la EJ en la población humana, esta estrategia fracasó experimentalmente y, por muchas razones, tiene pocas probabilidades de ser eficaz.)

El virus del Nilo occidental (VNO), un miembro del complejo antigénico del VEJ de los flavivirus (familia *Flaviviridae*) descubierto en 1937, fue introducido en el hemisferio occidental en 1999, produciendo una situación paralela a la ocurrida en el norte de India, en la que un nuevo agente introducido en una población inmunológicamente virgen produjo una epidemia sostenida, que alcanza ahora más de 16.000 casos en Estados Unidos. El virus de la encefalitis de St Louis (VESL), descubierto en 1933, es el otro único miembro del complejo del virus de la EJ transmitido en Estados Unidos y constituye una posible fuente de inmunidad heteróloga. Sin embargo, desde 1976 la ESL sólo se ha notificado en brotes esporádicos, limitados geográficamente, aunque probablemente persista un bajo grado de infección endémica en áreas del medio oeste y del oeste de Estados Unidos. La inmunidad natural flavivírica por otras infecciones naturales o mediante vacunación sigue siendo muy rara en Estados Unidos, excepto en lugares específicos con gran cantidad de inmigrantes de países con dengue endémico (los virus del dengue también son flavivirus).

En este marco quizá no fuera inesperado el informe de 2003 de una infección congénita por VNO en un lactante con cicatrices coriorretinianas y malformaciones del SNC⁵. Luego se notificaron más infecciones por el VNO en mujeres embarazadas durante esa estación de transmisión, aunque sin evidencia de infección o daño fetal, los CDC establecieron un registro nacional para



Figura 1. Hidranencefalia en el cerebro de un feto de cerdo (de aproximadamente 113 días de gestación), con infección por el virus de la encefalitis intrauterina japonesa. Cortesía de T. W. Hso, DVM.

describir la frecuencia y los resultados de las infecciones por el VNO durante el embarazo⁶. Los resultados de la revisión de 2003-2004, publicados en este número por O'Leary et al, no aportaron pruebas concluyentes de infección fetal en las 77 mujeres infectadas durante el embarazo, aproximadamente la tercera parte en cada trimestre⁷. En un informe acompañante de Paisley et al, 549 muestras de sangre de cordón de neonatos nacidos en un hospital comunitario de Northern Colorado tras un brote agudo de VNO en 2003 no revelaron casos de infección congénita confirmada serológicamente⁸. Aunque el número de casos expuestos en el registro de los Centros for Disease Control and Prevention fue limitado, la proporción de abortos espontáneos y de recién nacidos pretérmino y de bajo peso al nacer de la cohorte estuvo dentro de las expectativas, y ninguno de los tres casos de malformaciones mayores que presumiblemente pudieran estar asociados con la cronología de la infección materna mostró evidencia de laboratorio de etiología debida al VNO. Ninguna de las investigaciones de laboratorio de la IgM vírica específica en las muestras de sangre de cordón ni de material genético vírico en muestras de sangre o tejido de cordón mediante reacción en cadena de la polimerasa fue concluyentemente positiva. En un caso, en el que la madre mostró la aparición de la enfermedad por el VNO 4 días antes del parto, la placenta fue positiva mediante reacción en cadena de la polimerasa en el lado fetal, y tanto la madre como el recién nacido presentaron una erupción transitoria en el parto. Sin embargo, los resultados del estudio serológico del recién nacido fueron ambiguos. En otros tres casos –uno con aparición de meningitis 10 días después del parto, otro nacido con una erupción transitoria, y el último con encefalitis clínica manifiesta a los 7 días de vida– los signos de infección por el VNO durante el período perinatal o neonatal pudieron estar asociados con una infección intrauterina observada 6 días antes, el mismo día y tres semanas antes del parto, respectivamente. En uno de los casos no se pudo descartar la transmisión postnatal mediante la lactancia materna o una infección independiente transmitida por mosquito. Sin embargo, colectivamente, estos casos y el primer caso de infección intrauterina publicado en 2003, en el que la infección se produjo en la semana 27 de gestación, empiezan a describir un posible patrón de infección congénita por el VNO de presentación en el neonato al nacer o poco después, tras una infección contraída en el tercer trimestre de embarazo.

Estos casos recuerdan a casos similares de infección congénita por el virus de la encefalitis equina occidental (VEEO), publicados hace más de 50 años. La EEO es una infección alfavírica transmitida por el mosquito que, como ahora el VNO, constituyó una importante causa de encefalitis epidémica en el oeste de Estados Unidos. En aquel momento se produjeron casi cada año brotes combinados de EEO y ESL en el Central Valley de California y, en el brote de 1952, Shinefield describió a unos gemelos que desarrollaron una encefalitis a los cinco días de vida, confirmó que eran casos de EEO por el significativo aumento de los anticuerpos de fijación del complemento en muestras séricas adecuadamente recogidas⁹. Su madre, que había desarrollado signos clínicos de infección del SNC dos días antes del parto, también mostró un título elevado de anticuerpos por fijación del

complemento, indicadores de una infección reciente por el VEEO. No se han publicado más detalles sobre los resultados de la EEO ocurrida más tempranamente en el embarazo o de cualquier repercusión sobre la morfogénesis. No obstante, otro alfavirus ha dado muestras de capacidad teratógena. Es el virus de la encefalitis equina venezolana (VEEV), que se ha asociado con malformaciones fatales del SNC en fetos correspondientes a abortos espontáneos durante epidemias y la pérdida fetal tras la recepción de una vacuna viva atenuada¹⁰⁻¹². Se han obtenido malformaciones similares en infecciones experimentales por el VEEV en el mono, lo que refuerza la asociación¹³. Los informes de infecciones congénitas por otros alfavirus, como el virus del río Ross –una poliartropatía alfavírica– aún se discuten^{14,15}.

Para los clínicos, el reconocimiento de la infección congénita asociada con dos de las principales infecciones arbovíricas transmitidas en Estados Unidos plantea la cuestión de si los arbovirus de importancia para la salud pública, aparte del VESL, el virus de la encefalitis equina del este (EEE) –también un alfavirus– o los virus de la encefalitis de California (familia *Bunyaviridae*) también presentan esta capacidad. En los casos individuales, la EEE y la ESL complicada por coma durante el embarazo se siguieron por el parto de niños aparentemente normales con evidencia de infección congénita por los anticuerpos IgM en sangre de cordón (observaciones no publicadas del autor). No se han publicado estudios sistemáticos que amplíen estas observaciones. Contamos con pruebas potentes de que la infección congénita por otros flavivirus, especialmente el virus del dengue, ha producido en muchos casos una enfermedad perinatal grave tanto en la mujer parturienta como en su hijo, y en la debida al virus Wesselbron, un importante patógeno veterinario que produce malformaciones del SNC y abortos en la oveja. En conjunto, estas observaciones indican que el VESL, como sus primos antigénicos VEJ y VNO, podrían tener una capacidad similar respecto a la infección intrauterina^{16,17}. No se ha publicado caso alguno de infección congénita humana por el virus LaCrosse u otros virus del serogrupo California, aunque los resultados de un estudio serológico explorador avanzaron la hipótesis de que los virus del serogrupo Bunyamwera podrían dar lugar a un tamaño anormal de la cabeza en los hijos de madres infectadas en Estados Unidos¹⁸. Es interesante saber que virus del mismo grupo taxonómico son agentes conocidos de una malformación compleja de artrogriposis-hidranencefalia en la oveja^{19,20}. Aun considerando la naturaleza circunstancial de estas observaciones, los clínicos deben mantenerse vigilantes de la posibilidad de una infección bunyavírica en neonatos con un patrón malformativo similar no explicado.

Finalmente, la capacidad de los virus de la EJ, NO y dengue para infectar al feto pudiera tener consecuencias para el diseño de estudios preclínicos, clínicos y de farmacovigilancia de vacunas flavivíricas vivas atenuadas que están en desarrollo para estas enfermedades. Es sorprendente lo poco que se conoce de la posibilidad de infección congénita y de resultados adversos en el embarazo tras la administración de la vacuna viva de la fiebre amarilla, la mejor caracterizada de las vacunas flavivíricas. La observación de un limitado número de exposiciones ha desvelado que la frecuencia de los resultados clínicos adversos, como abortos espontáneos, partos

prematurados y malformaciones mayores, está en los límites esperados²¹⁻²⁴. Aún menos se sabe de la capacidad de infección del feto de los virus 17D de la vacuna de la fiebre amarilla. Tras campañas de vacunación masiva frente a la fiebre amarilla en las que fueron vacunadas mujeres que desconocían su embarazo, un estudio encontró 1/41 con una infección congénita aparentemente asintomática, documentada por una IgM vírica específica en una muestra de sangre de cordón²⁵. En otro estudio, ninguno de los 341 neonatos expuestos tenía IgM específica a los tres meses de edad²⁴. Aunque la IgG específica persistió a los 12 meses en el 7% de los lactantes, los autores consideraron que el resultado era una prueba no concluyente de infección congénita por no poder descartar la adquisición pasiva residual de anticuerpos. Otros estudios oportunistas durante campañas de vacunación masiva y nuevos registros, similares al esquema de la vacunación de la rubéola durante el embarazo, ayudarán a ampliar nuestro conocimiento de la seguridad de la vacuna administrada durante el embarazo.

THEODORE F. TSAI, MD, MPH
Senior Director, Asia-Pacific Medical Affairs, Wyeth Pharmaceuticals, Collegeville, PA, Estados Unidos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tsai TF. Japanese encephalitis. En: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL, editores. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 5.^a ed. Philadelphia, PA: WB Saunders; 2004. p. 2210-9.
2. Mathur A, Tandon HO, Mathur KR, Sarkari NB, Singh UK, Chaturvedi UC. Japanese encephalitis virus infection during pregnancy. *Indian J Med Res*. 1985;81:9-12.
3. Chaturvedi UC, Mathur A, Chandra A, Das SK, Tandon HO, Singh UK. Transplacental infection with Japanese encephalitis virus. *J Infect Dis*. 1980;141:712-5.
4. Igarashi A. Control of Japanese encephalitis in Japan: immunization of humans and animals, and vector control. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2002;267:139-52.
5. Alpert SG, Ferguson J, Noel LP. Intrauterine West Nile virus: ocular and systemic findings. *Am J Ophthalmol*. 2003;136:733-5.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Interim guidelines for the evaluation of infants born to mothers infected with West Nile virus during pregnancy. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004;53:154-7.
7. O'Leary DR, Kuhn S, Kniss K, et al. Birth outcomes after West Nile virus infection of pregnant women in the United States: 2003-2004. *Pediatrics*. 2006;117(3). Disponible en: www.pediatrics.org/cgi/content/full/117/3/e538
8. Paisley JE, Hinckley AF, O'Leary DR, et al. West Nile virus infection among pregnant women in a Northern Colorado community: 2003-2004. *Pediatrics*. 2006;117:814-20.
9. Shinefield HR, Townsend TE. Transplacental transmission of Western equine encephalomyelitis. *J Pediatr*. 1953;43:21-5.
10. Weaver SC, Salas R, Ricco-Hesse R, et al. Re-emergence of epidemic Venezuelan equine encephalomyelitis in South America. VEE Study Group. *Lancet*. 1999;348:436-40.
11. Wenger F. Venezuelan equine encephalitis. *Teratology*. 1977;16:359-62.
12. Casamassima AC, Hess LW, Marty A. TC-83 Venezuelan equine encephalitis vaccine exposure during pregnancy. *Teratology*. 1987;36:287-9.
13. London WT, Levitt NH, Kent SG, Wong VG, Sever JL. Congenital cerebral and ocular malformations induced in rhesus monkeys by Venezuelan equine encephalitis virus. *Teratology*. 1977;16:285-5.
14. Aaskov JG, Nair K, Lawrence GW, Dalglish DA, Tucker M. Evidence for transplacental transmission of Ross River virus in humans. *Med J Aust*. 1981;2:20-1.
15. Aleck KA, Rosen L, Pettitt DJ, Boveington C, Bennett PH. Absence of intrauterine infection following Ross River virus infection during pregnancy. *Am J Trop Med Hyg*. 1983;32:618-20.
16. Sirinavin S, Nuntarumit P, Supapannachart S, Boonkasidecha S, Techasaensiri C, Yokarn S. Vertical dengue infection: case reports and review. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:1042-7.
17. Swanepoel R. Wesselsbron virus disease. En: Monath TP, editor. *The arboviruses: epidemiology and ecology*. Vol. V. Boca Raton, FL: CRC Press; 1989. p. 31-58.
18. Calisher CH, Sever JL. Are North American Bunyamwera serogroup viruses etiologic agents of human congenital defects of the central nervous system? *Emerg Infect Dis*. 1995;1:147-51.
19. Edwards JF, Karabatsos N, Collison EW, De la Concha Bermejillo A. Ovine fetal malformations induced by in utero inoculation with Main Drain, San Angelo, and LaCrosse viruses. *Am J Trop Med Hyg*. 1997;56:171-6.
20. Edwards JF, Livingston CW, Chung SI, Collison EC. Ovine arthrogryposis and central nervous system malformations associated with in utero Cache Valley virus infection: spontaneous disease. *Vet Pathol*. 1989;26:33-9.
21. Robert E, Vial T, Schaefer C, Arnon J, Reuvers M. Exposure to yellow fever vaccine in early pregnancy. *Vaccine*. 1999;17:283-5.
22. Nishioka Sde A, Nunes-Araujo FR, Pires WP, Silva FA, Costa HL. Yellow fever vaccination during pregnancy and spontaneous abortion: a case-control study. *Trop Med Int Health*. 1998;3:29-33.
23. Nasidi A, Monath TP, Vandenberg J, et al. Yellow fever vaccination and pregnancy: a four-year prospective study. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1993;87:337-9.
24. Suzano CE, Amaral E, Sato HK, Papaioordanou PM; the Campinas Group on Yellow Fever Immunization During Pregnancy. The effects of yellow fever immunization (17DD) inadvertently used in early pregnancy during a mass campaign in Brazil. *Vaccine*. 2006;24:1421-6.
25. Tsai TF, Paul R, Lynberg MC, Letson GW. Congenital yellow fever virus infection after immunization in pregnancy. *J Infect Dis*. 1993;168:1520-3.