

PROTOCOLO

INFECCIONES TORCH Y POR PARVOVIRUS B19 EN LA GESTACIÓN

Unidad Clínica de Infecciones Perinatales, Servicio de Medicina Maternofetal.
Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic de Barcelona

INTRODUCCIÓN:

TORCH es el acrónimo de un grupo de infecciones que pueden producir defectos congénitos graves cuando se adquieren durante la gestación, especialmente antes de las 20 semanas.

TORCH incluye: (T) toxoplasmosis, (O) *other agents* como varicela y lúes, (R) rubéola, (C) citomegalovirus y (H) herpes simple virus. Aunque muchas de estas infecciones producen alteraciones fetales parecidas y pueden presentar anomalías ecográficas similares (ver **anexo 1**: “*Estudio serológico materno en caso de marcadores ecográficos sugestivos de infección fetal*”), cada una de ellas da lugar a una patología fetal específica.

Parvovirus B19 no produce defectos congénitos, pero puede producir anemia fetal grave. El tratamiento de la anemia intrauterina reduce significativamente la morbimortalidad de esta infección.

1. TOXOPLASMOSIS:

1.1. Descripción del patógeno, clínica materna y epidemiología:

Toxoplasma gondii es un parásito protozario. La infección se adquiere principalmente por ingestión de carne o productos cárnicos crudos o poco cocinados que contengan quistes o taquizoítos. El agua, la tierra o los vegetales contaminados son la segunda fuente de infección. El contacto con gatos domésticos se considera un factor de bajo riesgo. El periodo de incubación es variable, entre 5 y 23 días.

La toxoplasmosis es una infección habitualmente asintomática en el adulto inmunocompetente. La seroprevalencia en mujeres en edad fértil es muy variable, entre 15 y 77%. En els darrers anys la seroprevalença ha disminuït en el nostre medi i és actualment del 20%. La incidencia de infección congénita es desconocida en nuestro medio, pero en países como Francia representa actualmente un 0.3/1000 nacimientos.

Existen distintas cepas de *Toxoplasma gondii* y el genotipo II es el más frecuente en Europa. El genotipo I y otros genotipos atípicos son los más frecuentes en América del Sur, y producen formas más severas de la enfermedad, así como secuelas oculares más graves en las infecciones congénitas.

1.2. Infección congénita por toxoplasma:

La transmisión vertical del parásito se produce durante la infección aguda. El riesgo de transmisión aumenta de forma importante a medida que avanza la gestación: 5% < 12 s, 15% de 12 a 16 s, 25%

de 17 a 23 s y 60% a partir de 24 s pero la afectación fetal tiene una evolución inversa : <16 s : 60%; 17-23 s : 25 % y >24 s: 15%.

No hay riesgo cuando la infección se produce en el periodo preconcepcional.

1.2.1. Neonatos sintomáticos: el 15% de los fetos infectados son sintomáticos al nacimiento y provienen principalmente de infecciones adquiridas antes de las 24 semanas, excepto la afectación ocular, que también se puede producir en infecciones adquiridas durante el 3er trimestre.

La tétrada de Sabin (toxoplasmosis congénita en fase de secuelas) incluye: hidrocefalia, calcificaciones intracraneales, coriorretinitis y convulsiones, pero es muy poco frecuente. Sólo el 4% de los recién nacidos sintomáticos presentarán secuelas neurológicas permanentes, muerte o ceguera bilateral.

Signos más inespecíficos pueden ser: exantema, ictericia, hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia, cardiomegalia y microoftalmía. Los signos clínicos al nacimiento no necesariamente comportan un deterioro funcional (por ej. las calcificaciones intracraneales)

1.2.2. Neonatos infectados asintomáticos al nacimiento: el 85% de los neonatos con infección congénita son asintomáticos al nacer, pero una proporción importante de éstos (20-30%) puede presentar afectación ocular a largo plazo, sobretodo coriorretinitis.

1.3. Diagnóstico de infección materna:

Se realizará cribado serológico sistemático a todas las gestantes. Con la analítica del primer trimestre se solicita la IgG: si es negativa, se repite trimestralmente; si es positiva, el laboratorio automáticamente determina la IgM.

1.3.1. Seroconversión durante la gestación: indica infección y se debe indicar el inicio del tratamiento inmediatamente. Existe evidencia científica que muestra que la eficacia del tratamiento depende del momento de su inicio, con disminución significativa de la trasmisión fetal cuando se inicia durante las primeras 3 semanas de la infección materna (*ver pauta de tratamiento al final de la Guía*).

La IgG se positiviza a las 2 semanas de la infección, tiene unos títulos ascendentes durante 6-8 semanas, y persiste toda la vida. La IgM aparece a las 2 semanas y puede persistir más de un año.

1.3.2. La detección de una IgM positiva en la primera muestra no permite precisar el momento de la infección, independientemente de los títulos de IgG. El diagnóstico de una IgM puede ser un falso positivo y se debe confirmar con una 2ª muestra, añadiendo la determinación de la avidéz de la IgG. Es recomendable esperar el resultado de la avidéz de la IgG, e iniciar el tratamiento materno sólo si se sospecha infección durante la gestación.

1.3.3. La avidéz de la IgG es el parámetro que mejor se correlaciona con el inicio de la infección materna. Requiere una técnica precisa. Interpretación:

- Baja avidéz IgG (< 20%): no puede excluir una infección materna reciente (< 12 s de evolución)
- Avidéz intermedia (20-30%): probable infección > 12 s
- Avidéz elevada (>30%): confirma una infección > 20 s
- Avidéz muy elevada (>45%) probable infección > 40 s.

1.3.4. La determinación de IgA no añade ninguna ventaja sobre la IgM y ya no se usa.

1.4. Diagnóstico de infección fetal:

Ante la sospecha de infección materna en cualquier trimestre de la gestación, se indicará una amniocentesis para la amplificación de DNA del Toxoplasma en líquido amniótico (LA) (Nested-PCR en nuestro centro). Es el procedimiento de elección, con una sensibilidad del 70 – 80 % y una especificidad próxima al 100%. La detección de toxoplasma en LA tiene más sensibilidad para diagnóstico de infección que la PCR en los diferentes fluidos del neonato.

Para obtener una buena sensibilidad de la técnica es necesario:

- Realizar la amniocentesis al menos 4 semanas después del inicio de la infección
- No realizarla nunca antes de las 18 semanas.

Debido a factores poco conocidos, parece que la sensibilidad del procedimiento varía en función de la edad gestacional, con una sensibilidad máxima cuando la infección se produce entre las 17 y las 21 semanas (> 90 %).

Interpretación del resultado:

- **DNA-toxoplasma indetectable:** se puede tranquilizar a la paciente y suspender el tratamiento con espiramicina, excepto en casos de seroconversión documentada durante la gestación. En caso de seroconversión, puesto la infección materna durante la gestación es segura y dados los posibles falsos negativos del LA, se recomienda continuar el tratamiento hasta el parto, hacer un seguimiento ecográfico mensual y un seguimiento pediátrico del recién nacido durante 1 año.
- **DNA-toxoplasma positivo:** indica que se ha producido infección fetal y se añadirá tratamiento con sulfadiazina + pirimetamina (*ver apartado 1.6*). Se informará a la paciente que un feto infectado no es sinónimo de feto o recién nacido sintomático, y que el riesgo de afectación grave (secuelas neurológicas o ceguera bilateral) es muy bajo (4%). Se programará un seguimiento ecográfico cada 2-3 semanas, se realizará una neurosonografía mensual y una RM intracraneal hacia las 30-32s.

1.5. Marcadores ecográficos de afectación fetal:

La ecografía puede detectar algunas afectaciones graves, pero éstas pueden aparecer de forma tardía.

Las imágenes más características son: hidrocefalia y calcificaciones cerebrales.

Se han descrito casos de poroencefalia, microcefalia, ascitis, hidrops, hepato-esplenomegalia, calcificaciones intrahepáticas y engrosamiento placentario.

No hay evidencia de asociación con la restricción del crecimiento fetal.

1.6. Tratamiento:

Las recomendaciones terapéuticas son las siguientes:

1.6.1. Siempre que haya sospecha serológica fundamentada de infección materna durante la gestación:

- **Espiramicina 1g/8h VO** (*Rovamycine*® 2 comp /8h, de preferencia en ayunas) hasta realizar la amniocentesis. Si la paciente rechaza la amniocentesis, se continuará el tratamiento hasta el parto. Si el resultado de la PCR en LA es negativo, se suspenderá el tratamiento antibiótico, excepto en casos de seroconversión documentada durante la gestación.

1.6.2. Si el resultado de PCR-toxoplasma en LA es positivo, se sustituye cíclicamente cada 3 semanas, espiramicina por:

- **Pirimetamina 50 mg/24 h VO** (*Daraprim*® 2 comp/24 h) (CI <14 s) + **sulfadiazina 3g/24 h VO** (*Sulfadiazina Reig Llofre*® 2 comp/8h en ayunas) + **ácido fólico 15 mg/día**, haciendo un hemograma quincenal por riesgo de aplasia medular. Una vez acabada la sesión de pirimetamina + sulfadiazina, el ácido fólico se debe continuar una semana más.

1.7. Prevención primaria:

Se debe informar a las gestantes seronegativas de las medidas higiénicas que permiten disminuir el riesgo de exposición y de infección durante la gestación. Esto incluye:

- Consumir la carne y productos cárnicos bien cocidos y cocinados a altas temperaturas (>70-80°). La congelación a bajas temperaturas (< -18°) durante 48 horas destruye los quistes. Los embutidos y carnes curadas también pueden contener el parásito.
- Pelar o lavar adecuadamente las frutas y vegetales.
- Lavar los utensilios de cocina y las superficies donde se hayan preparado los alimentos.
- Lavarse las manos con agua caliente y jabón antes y después de la manipulación de los alimentos.
- Utilizar guantes en tareas de jardinería y manipulación de la tierra.
- Si se tiene un gato en casa: evitar la limpieza de sus heces, no alimentarlo con carne cruda y mantenerlo alejado de la calle y de posibles fuentes de contagio.

1.8. Seguimiento del recién nacido:

En el caso de transmisión intrauterina demostrada (DNA toxoplasma positivo en LA), los neonatólogos ingresarán al recién nacido para su estudio y tratamiento. En caso de transmisión no confirmada (DNA toxoplasma negativo en LA) debe constar también en la historia pediátrica, y es

recomendable remitir al recién nacido al dispensario específico de infecciones neonatales para seguimiento clínico y serológico hasta los 12 meses de vida.

2. RUBÉOLA:

2.1. Descripción del patógeno, clínica materna y epidemiología:

La rubéola es una infección de transmisión respiratoria, producida por el virus de la rubéola, RNA-virus, de la familia *Togaviridae*. Tiene un periodo de incubación de unos 14 días (12-23 días).

Produce un exantema macular leve, que aparece inicialmente en la cara y que se extiende al tronco y extremidades; una linfadenopatía característica (suboccipital, postauricular y cervical), que suele persistir después del rash y, ocasionalmente, artritis especialmente en mujeres adultas. En 50% de los casos, la rubéola es una infección asintomática. La viremia y el periodo de infectividad se inician 7 días antes de la aparición del exantema y persisten hasta 7-10 días después de su inicio.

Con el programa de vacunación actual en nuestro medio (2 dosis de vacuna triple vírica) la inmunidad es de por vida en más del 95% de los casos. Por este motivo la transmisión de la infección ha quedado prácticamente erradicada, con casos de infección congénita descritos excepcionalmente y en general importados de países sin vacunación sistemática.

La reinfección por el virus de la rubéola es extremadamente infrecuente pero ha estado descrita después de infección primaria o de vacunación con inmunidad confirmada. Acostumbra a ser asintomática o clínicamente muy leve. El riesgo de defectos congénitos si se produce durante la gestación, es muy bajo (<5%)

2.2. Infección congénita por el virus de la rubéola:

El síndrome de rubéola congénita (SRC) es una infección crónica que comporta afectación fetal importante y graves secuelas que pueden ser de aparición tardía. La tétrada de Gregg incluye: cardiopatía, oftalmopatía, sordera y microcefalia. La transmisión y afectación fetal dependen del momento de la gestación.

2.2.1. Riesgo de transmisión: < 12 s: 90%; 12-17 s: 55%; 18-24 s: 25% con un nuevo incremento (>60%) a partir de 36 s

No hay riesgo en infecciones adquiridas en el periodo preconcepcional.

2.2.2. Riesgo de SRC en fetos infectados en función de la edad gestacional:

- <12 s : 80-90% defectos cardiovasculares (st < 8s), oculares, SNC, sordera, retraso mental

Riesgo fetal en infecciones maternas del 1T sin conocer la transmisión: 85%

- 12-16 s : 30-35% sordera uni o bilateral y ocasionalmente retinopatía y microcefalia

Riesgo fetal en infecciones maternas de 12-16 s sin conocer la transmisión: 15%

- 16-20 s : mínimo riesgo de sordera

- 20 s : no se ha descrito riesgo fetal

2.2.3. Secuelas del SRC:

- Cardiopatía: estenosis arteria y válvula pulmonar, estenosis válvula aórtica, ductus persistente, defectos del septo interventricular.
- Defectos oculares : catarata, retinopatía, glaucoma, microoftalmia
- Sordera: en general bilateral, es la afectación más frecuente
- Microcefalia: asociada a retraso mental

Están descritos otros defectos de aparición tardía: autismo, diabetes tipo1, panencefalitis progresiva.

2.3. Screening de la rubéola durante la gestación:

Se debe realizar el cribado sistemático: IgG de rubéola a todas las gestantes en el 1r trimestre. **Si los títulos son protectores (> 10 UI/ml), la determinación de IgM no está indicada** (nuestro laboratorio no la determina de forma sistemática)

Una IgM positiva en una gestante asintomática tiene un valor predictivo positivo muy bajo en países como el nuestro donde la incidencia de la enfermedad es casi inexistente y comporta problemas de interpretación importantes. Se ha de descartar una reacción inmunológica cruzada con otras infecciones víricas (Epstein-Barr, CMV, sarampión, PV B19) o con un factor reumatoide positivo. La determinación seriada de IgM con títulos estables y una avidéz alta de la IgG (debe remitirse el suero materno al *Centro Nacional de Microbiología Instituto de Salud Carlos III*) pueden ayudar a descartar una infección aguda.

En **gestantes seronegativas o con títulos no protectores** (títulos de IgG < 10UI/ml) y en ausencia de clínica compatible, no es necesario repetir la serología durante la gestación pero debe indicarse la **vacunación en el puerperio antes del alta domiciliaría**. En gestantes correctamente vacunadas (≥ 2 dosi) que no generen títulos de IgG, parece existir también protección contra la infección primaria.

2.4 Diagnóstico de infección materna:

Se hará a partir de la clínica materna pero sobretodo a partir de la serología.

En caso de **enfermedad materna exantemática no vesicular se ha de solicitar la serología de rubéola** (IgG e IgM)

- La IgM específica se detecta a los 3-6 días de la aparición del exantema y perdura hasta a 8 s. Ocasionalmente puede persistir más tiempo (s.t.post vacunación)
- La IgG aparece a los 7-9 días de la aparición del exantema y dura toda la vida. La avidéz de la IgG después de infección primaria pasa de un índice bajo a un índice elevado en 2-3 meses. Después de la vacunación la maduración de la IgG es más lenta (*la avidéz de la IgG sólo se realiza en pocos centros de referencia*)

2.5 Diagnóstico de infección fetal:

Si se confirma una **rubéola materna en las 12 primeras semanas de gestación**: debido al riesgo muy elevado de afectación fetal grave y de secuelas, se informará a la paciente y se considerará la ILE sin necesidad de realizar estudio de transmisión fetal.

2.5.1. Indicaciones de amniocentesis para detección de RNA viral (PCR) en LA:

- Primoinfección materna entre las 12 y 20 s
- Infección materna dudosa antes de las 20s (estudio serológico materno poco concluyente)
- Reinfeción materna documentada < 20 s (bajo riesgo de transmisión y de afectación congénita)
- Marcadores ecográficos de infección por rubéola

Hay poca experiencia con las técnicas PCR en LA en infección congénita por rubéola pero se calcula que tiene una sensibilidad del 85% y una especificidad del 100%.

Para obtener una buena sensibilidad en LA es necesario:

- Un intervalo entre infección materna y amniocentesis > 6 s (de preferencia > 8 s)
- No realizar la amniocentesis nunca antes de las 18 s (de preferencia a partir de las 22 s)
- Con resultado negativo y elevada sospecha de infección materna se aconseja repetir la muestra a las 22 s

2.5.2. Indicaciones de Cordocentesis:

En caso de sospecha clínica o serológica de infección materna y RNA-PCR negativo a LA, o si no se dispone de este resultado, se puede realizar una cordocentesis para determinación de IgM fetal. Si es positiva permite el diagnóstico de infección pero tiene una sensibilidad variable

La cordocentesis no se ha de realizar nunca antes de las 22 s ya que por debajo de esta edad gestacional el feto raramente produce IgM.

2.6 Marcadores ecográficos de afectación fetal :

- Restricción de crecimiento
- Anomalías cardíacas: estenosis arteria i/o válvula pulmonar, estenosis válvula aórtica, defectos septo interventricular. *Solicitar una ecocardiografía*
- Microcefalia
- Cataratas y/o microoftalmia. *La RM ocular puede ayudar para el diagnóstico*
- Hepatoesplenomegalia
- Hay descritos casos de hidrops secundario a cardiopatía.

2.7 Vacunación de la rubéola en gestación y puerperio:

La vacunación de la rubéola (triple vírica) está contraindicada durante la gestación y después de su administración se debe recomendar evitar la gestación durante 1 mes. No obstante, no hay casos

descritos de afectación congénita y en ningún caso está justificada una interrupción de la gestación después de una administración accidental de la vacuna durante el primer trimestre.

Se ha de recordar **administrar la vacuna a totes las pacientes susceptibles en el puerperio**, de preferencia en la sala del hospital antes del alta domiciliaría. La lactancia materna no contraindica la vacunación. La paciente ha de recibir la 2ª dosis en 1-2 meses en el CVAC (Centre da Vacunacions d'Adults del Clínic). *Ver circuito específico en la Guía Clínica de Vacunas.*

Al tratarse de una vacuna con virus vivos atenuados, la administración de gammaglobulina en los 3 meses previos a la vacunación (por ej gammaglobulina anti-D a las 29 semanas o en el posparto) puede disminuir el efecto de la vacuna y obliga a retrasar su administración. En estos casos, se programará antes del alta, la vacunación en el CVAC a los 3 meses de la administración de gammaglobulina. También el antecedente de una transfusión requiere esperar 5 meses (concentrado de hematíes) o 7 meses (transfusión de plasma o plaquetas).

Se debería garantizar la inmunidad de la rubéola a todas las mujeres antes de la gestación.

3. CITOMEGALOVIRUS:

3.1. Descripción del patógeno, clínica materna y epidemiología:

CMV es un DNA virus de la familia *Herpesviridae* que establece un estado de latencia celular después de la primoinfección con capacidad de reactivación. La reinfección por diferentes cepas también es posible.

CMV se transmite por contacto próximo a través de la saliva, orina, secreciones vaginales, semen, por vía transplacentaria y también por la leche materna. El periodo de incubación es variable, entre 3 y 12 s. Produce una infección generalmente asintomática en el adulto inmunocompetente, pero ocasionalmente puede producir un cuadro pseudogripal con fiebre, astenia y artromialgias.

CMV produce una de las infecciones congénitas más frecuentes con una incidencia de infección materna primaria del 1-1.5 % y una prevalencia estimada de neonatos infectados entre 0.6 y 0.7%. De estos, 17-20% presentarán secuelas inmediatas o a largo plazo. CMV es una de las primeras causas de pérdida de audición durante la infancia.

La seroprevalencia en gestantes de nuestro entorno es aproximadamente del 60% pero es más elevada en pacientes procedentes de países en vías de desarrollo.

3.2. Infección congénita por CMV:

3.2.1. Transmisión perinatal: La **infección materna primaria** durante la gestación produce una transmisión vertical global del 40%, con un aumento del riesgo a mayor edad gestacional (30% 1r trimestre, 45% 2o trimestre y 65-70% 3r trimestre). Hay casos descritos de transmisión vertical en

infecciones maternas primarias pregestacionales hasta 4 meses previos a la gestación, pero con una transmisión vertical más baja (8%).

La afectación fetal más grave y las secuelas se producen durante las primeras 24 s pero sobretodo cuando la infección materna se produce durante el 1er trimestre. No obstante, hay descritos defectos auditivos y secuelas neurológicas también en infecciones maternas > 24 s.

Debido a la presencia de inmunidad previa, las **infecciones maternas secundarias** (reactivación o reinfección) tienen un riesgo de transmisión muy bajo (1-3%) y probablemente también menor riesgo de afectación fetal, pero se ha visto que la infección secundaria también puede ser causa de infecciones congénitas graves.

Las infecciones neonatales adquiridas en el canal del parto o a través de la lactancia materna no tienen efecto en el desarrollo neurológico posterior pero hay casos descritos de sepsis en prematuros < 32 s.

3.2.2. Manifestaciones clínicas de la infección congénita:

10-15% de los neonatos son sintomáticos al nacimiento.

La infección por inclusiones citomegálicas incluye principalmente afectación del sistema reticuloendotelial y SNC y frecuente prematuridad. Manifestaciones clínicas más frecuentes:

- Plaquetopenia, anemia, ictericia, hepatoesplenomegalia
- Restricción de crecimiento
- Microcefalia, convulsiones, hipotonía y letargia, corioretinitis, atrofia óptica

De éstos, 50-60% presentarán secuelas importantes:

- Retraso psicomotor (45-90%)
- Déficit auditivo neurosensorial (30-65%) que puede ser de aparición tardía
- Déficit visual (15-30%)

85-90% de los neonatos son asintomáticos al nacimiento

De éstos 10-15% pueden presentar secuelas de aparición tardía principalmente defectos auditivos (11-12%) y retraso psicomotor (6.5%).

3.3. Diagnóstico de infección materna:

3.3.1. Screening gestacional:

No está indicado el cribado sistemático de infección por CMV. En ausencia de un tratamiento, las consecuencias negativas de su implementación (ansiedad e interrupciones yatrogénicas de la gestación), superarían al riesgo de evitar secuelas importantes.

Las indicaciones para solicitar la determinación serológica durante la gestación (IgG y M) son:

- Clínica compatible con infección materna
- Hallazgo de marcadores ecográficos compatibles con infección fetal (*ver apartado específico*)

- Pliegue nuchal aumentado persistente con cariotipo normal (>16s)

3.3.2. Diagnóstico serológico de infección materna primaria:

- Seroconversión durante la gestación.
- IgG e IgM de CMV positivas:

No confirma la infección primaria durante la gestación. Puede tratarse de una infección primaria preconcepcional ya que la IgM puede persistir positiva más de 12 meses (patrón de descenso lento).

En este caso, en ausencia de infección materna sintomática, se solicitará la Avidéz de la IgG, que puede ayudar a conocer el momento de la infección:

- Avidéz elevada (≥ 0.8): infección de > 3 meses
- Avidéz baja (< 0.2): infección de < 3 meses
- Avidéz intermedia (0.2-0.8): infección de tiempo indeterminado

- IgG positiva e IgM negativa:

Indica infección primaria pasada hace más de 2-3 meses. Hay que tener en cuenta que una IgG positiva con IgM negativa en el contexto de marcadores ecográficos sugestivos de infección no puede descartar una infección primaria al inicio de la gestación

- DNA viral en sangre materna:

En infecciones agudas, la detección de DNA viral en sangre materna puede ser positiva

3.3.3. Diagnóstico serológico de infección materna secundaria:

La IgM se positiviza pocas veces y, por tanto, el diagnóstico de reinfección o reactivación es muy difícil. Se ha de valorar también esta posibilidad en los casos de anomalía ecográfica compatible, en gestantes con IgG positiva e IgM negativa.

3.4. Diagnóstico de transmisión fetal:

La amniocentesis con amplificación del DNA viral en LA (PCR) es el método de elección. Debido al especial tropismo del virus por el riñón fetal, la PCR en LA tiene una sensibilidad (90-95%) y una especificidad (95-100%) muy elevadas si se realiza como mínimo 6-7 semanas después de la posible infección materna y siempre después de las 21 semanas.

Indicaciones:

- Sospecha serológica de infección materna durante la gestación
- Marcadores ecográficos de afectación fetal y serología materna positiva (IgG + o IgG/IgM +)

Interpretación del resultado:

- **DNA-CMV indetectable:** Descarta con gran probabilidad la infección fetal y permite tranquilizar a la paciente. No obstante se recomienda añadir algún control ecográfico suplementario (por ej. a las 28 y 36 s) y confirmar la ausencia de infección congénita en el recién nacido con una determinación de DNA-CMV en orina antes de los 15 días de vida.

- **DNA-CMV positivo:** Demuestra que se ha producido infección fetal. La cuantificación de la carga viral en líquido amniótico no parece relacionarse con el pronóstico fetal. La conducta posterior irá dirigida a la detección de marcadores de afectación fetal que puedan ayudar a determinar el pronóstico neonatal.

3.5. Diagnóstico de afectación fetal:

3.5.1. Marcadores ecográficos de afectación fetal:

Sólo están presentes en el 10-15% de los fetos infectados. Acostumbran a ser defectos progresivos y pueden no aparecer hasta el 3er trimestre. La sensibilidad de la ecografía dirigida para la detección de lesiones producidas por CMV, incluidas la lesiones del SNC es elevada y puede llegar al 80-85%.

- **Marcadores de SNC:** son marcadores de aparición tardía, y de mal pronóstico. El hallazgo de anomalías del SNC se asocia en general a secuelas graves en el recién nacido.
 - Ventriculomegalia, hidrocefalia
 - Calcificaciones periventriculares, focos ecogénicos intraparenquimatosos, vasos hiperecogénicos en los tálamos (“candle lights”)
 - Microcefalia (microencefalia)
 - Pseudoquistes periventriculares
 - Cuerpo calloso hipoplásico
 - Quistes fosa posterior, cerebelo hipoplásico
 - Lesiones destructivas y hemorrágicas.
 - Anomalías de la sulcación y de las circunvoluciones cerebrales
- **Otros marcadores de infección sintomática:**
 - CIR
 - Ascitis, hidrops
 - Hiperecogenicidad intestinal, focos hiperecogénicos hepáticos, hepatomegalia
 - Cardiomegalia
 - Oligoamnios
 - Placentomegalia
 - Signos de anemia fetal (Doppler PVS-ACM > 1.5 MoM)

3.5.2. Marcadores biológicos y virológicos de afectación en sangre fetal:

Estudios recientes han intentado valorar en sangre fetal los marcadores biológicos y virológicos que se encuentran alterados en el recién nacido con enfermedad por inclusiones citomegálicas para poder hacer una predicción del pronóstico del feto infectado, sobretudo cuando no presenta marcadores ecográficos de afectación severa (SNC). Los marcadores que mejor se han correlacionado con un feto/recién nacido sintomático son:

- Plaquetopenia, sobretudo severa (< 70 000/ μ l)
- β 2 microglobulina elevada (\geq 11.5 mg/l)

- IgM CMV positiva
- DNAemia positiva y elevada (>30 000 copias/ml)

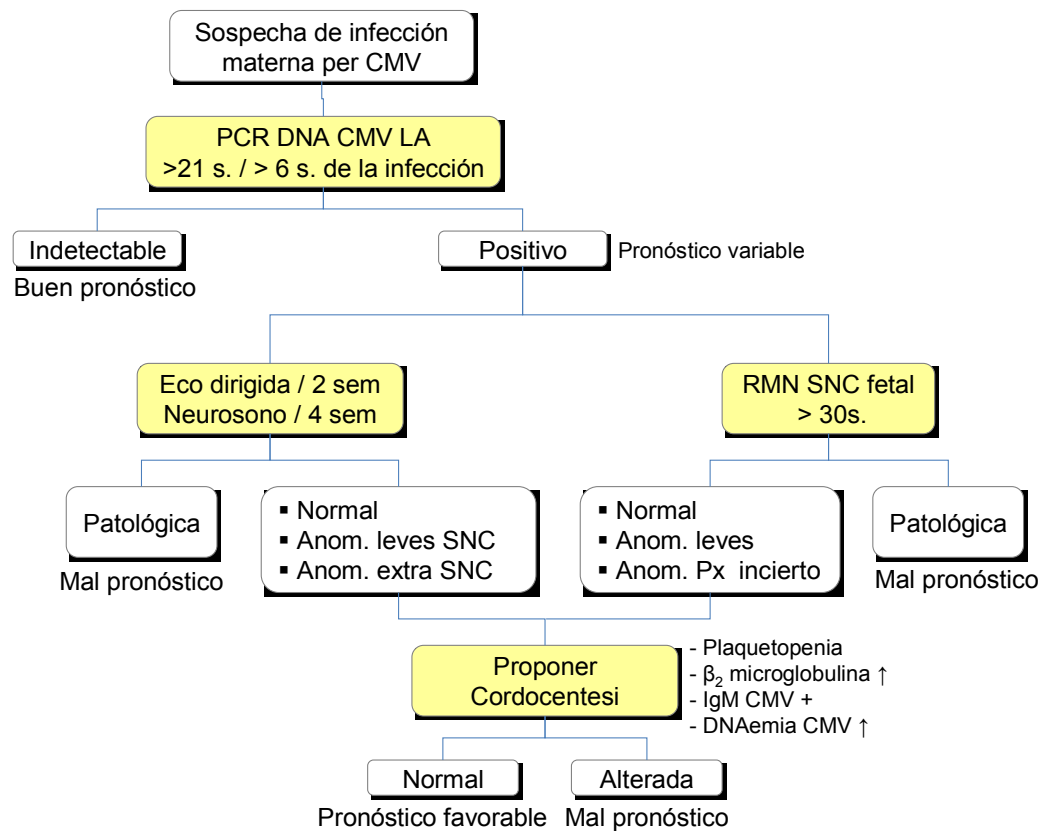
3.5.3. Asesoramiento y seguimiento en caso de infección fetal confirmada (figura 1):

En caso de infección fetal confirmada por PCR CMV en LA, se requiere una evaluación exhaustiva para determinar el pronóstico neonatal. Debe tenerse en cuenta que sólo el 17-20% de neonatos presentarán secuelas a corto o largo plazo. En el momento del diagnóstico y en ausencia de anomalías ecográficas, el riesgo de mal pronóstico irá relacionado con el trimestre en que se produjo la infección (riesgo muy bajo en infecciones de > 26 s pero riesgo de hasta un 15-20% en infecciones de 1er y 2º trimestre). Debe informarse a la paciente de la necesidad de seguimiento y de la posible aparición tardía de marcadores ecográficos.

- Ecografía en la unidad de infecciones cada 2 semanas.
- Neurosonografía cada 4 semanas
- RM intracraneal a las 30-32 semanas

La neurosonografía y la RM intracraneal son técnicas complementarias. La RM puede aportar información adicional sobretodo de lesiones corticales y del cerebelo, pero en ocasiones informa de anomalías de pronóstico incierto. En ausencia de marcadores de SNC al final de la gestación, el pronóstico de secuelas neurológicas, excepto el déficit auditivo, es bueno. Queda por definir el pronóstico de marcadores sutiles y aislados que no necesariamente se asocian a un mal pronóstico. En caso de pruebas de imagen normales o no concluyentes, puede recurrirse a la realización de una cordocentesis para valorar marcadores biológicos y virológicos fetales. Antes de indicar el procedimiento deberá valorarse el riesgo/beneficio del mismo, teniendo en cuenta el riesgo de pérdida fetal (alrededor del 3%) y la evidencia científica limitada de la utilidad de los resultados.

Figura 1: Algoritmo de actuación en caso de sospecha de infección materna/fetal por CMV



A pesar que existen distintos estudios en marcha con inmunoglobulina hiperinmune ev y antivirales (Aciclovir vo), de momento no existe ningún tratamiento de aplicación clínica para disminuir la transmisión intrauterina del virus o la afectación fetal.

3.6. Prevención primaria de la infección por CMV durante el embarazo:

En todas las gestantes, especialmente las seronegativas conocidas pero también en las gestantes inmunes por el riesgo de infección recurrente, es importante recordar las medidas higiénicas profilácticas para prevenir la infección por CMV durante la gestación. Distintos estudios han demostrado que las recomendaciones higiénicas en el primer trimestre son efectivas.

Los niños menores de 3 a son la principal fuente de contagio. El lavado frecuente de las manos con agua caliente y jabón después del contacto con saliva y orina (cambio de pañales, alimentación, tocar juguetes,...) y evitar el contacto íntimo con niños pequeños (besos en la boca, compartir cubiertos y vasos,...) son las medidas más efectivas.

3.7. Consejo preconcepcional con el antecedente de infección por CMV:

Se recomienda un tiempo de espera de 6 meses hasta intentar una nueva gestación.

La obtención de 3 determinaciones negativas seriadas de DNA en sangre materna (1 cada mes) también parece una alternativa segura para permitir una gestación después de una infección por CMV en aquellas mujeres que no quieran esperar 6 meses.

El seguimiento de la IgM hasta su negativización no es una buena herramienta ya que puede tener un patrón de descenso muy variable (2-3 meses o > 1 año).

3.8. Diagnóstico de infección congénita en el recién nacido y seguimiento:

La sospecha o el diagnóstico de infección congénita por CMV ha de constar en la historia pediátrica ya que se ha de confirmar en el recién nacido durante las 2 primeras semanas de vida, también cuando el LA es negativo. La técnica más sensible es la detección de DNA-CMV en orina. Una primera detección del virus a partir de las 3 s de vida puede corresponder a una infección adquirida intraparto o postnatalmente.

La identificación de un recién nacido con infección congénita por CMV hace necesario un seguimiento a largo plazo para detección de secuelas auditivas y hacer posible una intervención precoz.

3.9. Determinación de IgG CMV materna en partos prematuros (<32s) con peso neonatal < 1500g:

En las mujeres seropositivas la excreción de CMV en leche materna es un hecho muy frecuente, pero comporta un riesgo de sepsis únicamente en los recién nacidos prematuros < 32 s y especialmente cuando el peso es < 1500g. Por este motivo debe solicitarse la IgG CMV antes del parto o en el puerperio inmediato a todas las madres de prematuros extremos (<32s) con peso < 1500g para poder proceder a la congelación de la leche antes de su administración.

3.10. Estudio de infección por CMV en el feto muerto:

Además de la determinación de la serología materna (IgG e IgM), en el estudio del éxitus fetal > 22s se obtendrá un fragmento placentario (1 cm³) para el estudio de CMV (DNA-PCR) de la zona placentaria próxima al cordón umbilical y que incluya membranas fetales. Debe remitirse la muestra a Microbiología en un bote de urinocultivo con suero fisiológico.

4. VARICELA:

4.1. Descripción del patógeno, clínica materna y epidemiología:

La varicela es una enfermedad exantemática producida por un DNA-virus de la familia *Herpeviridae* de elevada contagiosidad. Se transmite por vía respiratoria y principalmente a partir de las partículas virales presentes en las lesiones cutáneas. Varicela-zóster virus (VZV) se puede transmitir por vía transplacentaria y está descrita la fetopatía por varicela. La transmisión perinatal cerca del momento del parto puede producir una infección neonatal muy grave.

La enfermedad se presenta en forma de brotes epidémicos preferentemente a finales de invierno y primavera y la seroprevalencia en mujeres de edad fértil es muy elevada (> 90%) pero puede ser más baja en gestantes procedentes de países tropicales (25-85%). Se calcula que la incidencia de varicela durante la gestación es de 2-3 por 1000.

4.2. AFECTACIÓN MATERNA

4.2.1. Clínica materna:

Produce una erupción cutánea máculo-pápulo-vesiculosa característica que se inicia generalmente en la cara, y que se extiende hacia el tronco y abdomen, acompañada de fiebre generalmente leve.

El periodo de incubación es de 13 a 17 días y produce 2 periodos de virémia: el primero a los 4-6 días del contagio y el segundo a los 10-14 días, 2 días antes de la aparición del exantema. El periodo de máxima contagiosidad (también intrauterina) va desde la 2ª virémia hasta la fase costrosa (des de 48h antes de la erupción hasta 5-7 días de su inicio).

Herpes zóster: A pesar que el riesgo es bajo, el contacto con lesiones de Herpes Zoster, forma de reactivación del VVZ latente, también puede producir el contagio de la varicela en personas no inmunes. En gestantes inmunocompetentes, un episodio de Herpes Zoster durante la gestación no representa ningún riesgo de transmisión vertical.

4.2.2. Diagnóstico de infección materna:

La varicela en el adulto es sintomática y el diagnóstico es clínico, pero durante la gestación se recomienda obtener siempre confirmación serológica. Tanto la IgG como la IgM (es la 1ª que aparece) no se positivizan hasta los 3- 5 días de la aparición del exantema. La IgG persiste toda la vida y la IgM acostumbra a desaparecer a los 2-3 meses.

4.2.3 Complicaciones maternas:

Neumonía por VVZ

Es la principal complicación en el adulto y afecta a 10-15% de los casos. La neumonía durante la gestación puede ser más grave principalmente a finales del 2º e inicio del 3er trimestre (27-32 s) con una mortalidad materna de hasta 3% a pesar del tratamiento. La neumonía acostumbra a producirse durante la 1ª semana del exantema y los síntomas iniciales son fiebre, tos seca y dificultad respiratoria.

Factores de riesgo de neumonía: tabaquismo; EPOC; inmunosupresión (incluso pacientes bajo corticoterapia crónica); >100 lesiones cutáneas; 2º-3er trimestre de la gestación.

- **Prevención de la neumonía:**

- Aciclovir vo (800 mg 5 veces/día durante 5 días) o Valaciclovir vo (1g / 8 h). Indicado si inicio precoz (primeras 24-72 h de la aparición del exantema) en:
 - Gestantes > 20 semanas.
 - Gestantes con factores de riesgo de neumonía (descritos anteriormente) a cualquier edad gestacional.
- Ingreso hospitalario (con aislamiento) y tratamiento con aciclovir ev en casos de:
 - Lesiones cutáneas muy extensas de > 6 días de evolución

- Rash hemorrágico
- Fiebre elevada persistente
- Sintomatología respiratoria.
- **Tratamiento de la neumonía:** Ingreso hospitalario (con aislamiento de las otras gestantes) y aciclovir EV 10-15 mg/kg cada 8h durante 5-10 días y en casos graves (insuficiencia respiratoria) ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

Otras complicaciones menos frecuentes de la varicela en el adulto pueden ser **hepatitis y encefalitis**.

4.2.4. Actuación ante la sospecha de gestante con varicela:

- Aislamiento de la paciente del resto de gestantes (box de urgencias individual minimizando el tiempo en la sala de espera). Colocación de mascarilla.
- Exploración clínica.
- Extracción de sangre para confirmación serológica.
- Valorar indicación de tratamiento con aciclovir/valaciclovir o de ingreso.
- En todas las gestantes con varicela se indicará tratamiento sintomático y medidas higiénicas de las lesiones para la prevención de sobreinfecciones bacterianas.
- Si no cumple criterios de ingreso, alta a domicilio lo antes posible con instrucciones de nueva consulta (fiebre elevada persistente, clínica respiratoria, rash hemorrágico)
- Citar en el dispensario de infecciones para asesoramiento y seguimiento, nunca antes de 15 días.

4.3. AFECTACIÓN FETAL: Síndrome de varicela congénita:

El síndrome de varicela congénita incluye lesiones cicatriciales cutáneas siguiendo dermatomas, lesiones musculoesqueléticas (reducción de extremidades), enfermedad ocular (microoftalmia, corioretinitis, catarata) y anomalías esfinterianas intestinales y urinarias.

También puede producir otras anomalías graves menos específicas como CIR y defectos SNC (atrofia cortical, retraso mental, convulsiones) con una mortalidad del 30%.

Los hijos de madre con varicela durante la gestación, principalmente a partir de las 20s, tienen riesgo de presentar algún episodio de **herpes-zoster** en los primeros 2 años de vida (3.8%).

4.3.1. Riesgo de transmisión y de afectación fetal:

El riesgo de transmisión vertical hasta las 24 s es del 8% pero es más elevado en 3er trimestre. El riesgo de afectación fetal, es decir, de síndrome de varicela congénita es mucho menor, pero puede producirse en caso de varicela materna en el 1er y 2º trimestre. La mayoría de casos descritos han sido en infecciones maternas antes de las 20 s pero hay algún caso descrito hasta las 28 s.

VARICELA MATERNA	RIESGO DE AFECTACIÓN FETAL
< 12 sem	0,5-1%
12-20 sem	1,5-2%
21-24 sem	0,5%
24-28 sem	excepcional

No está demostrado que la administración de aciclovir en la madre disminuya el riesgo de síndrome de varicela congénita.

4.3.2. Diagnóstico de transmisión fetal:

- Técnica de elección: Amniocentesis para detección de DNA-viral en LA (PCR). La PCR- VVZ en LA tiene una sensibilidad muy elevada si se realiza al menos 5-6 s después de la infección materna y siempre por encima de las 18 s. La amniocentesis está contraindicada en presencia de lesiones cutáneas maternas por el riesgo de transmisión vertical durante la punción.

El DNA-viral puede persistir positivo en sangre materna durante varias semanas y es recomendable solicitar una DNA-emia materna antes de la amniocentesis para asegurar la negatividad en el momento de la punción. Esto podría evitar falsos positivos en el resultado del LA.

Hay descritos falsos positivos de PCR-VVZ en LA. Por este motivo, siempre que se obtenga un resultado positivo en ausencia de marcadores ecográficos específicos, se recomienda confirmar el resultado con una 2ª muestra de LA antes de decidir alguna conducta, sobretodo en caso de no disponer de una viremia materna negativa en el momento de la amniocentesis.

Indicación de amniocentesis:

- Varicela materna \leq 24s.
- Varicela materna entre 24-28s: valorar el caso de común acuerdo con la paciente teniendo en cuenta los beneficios de conocer la transmisión, el bajo riesgo de afectación fetal y el riesgo del procedimiento.

Interpretación del resultado:

- **DNA-VVZ indetectable:** Bajo riesgo de infección y de afectación fetal. No obstante, se recomienda añadir algún control ecográfico suplementario (por ej. a las 28 y 36 s).
- **DNA-VVZ positivo:** indica transmisión e infección fetal pero no necesariamente afectación fetal. En ausencia de marcadores ecográficos en el momento de obtener el resultado, el riesgo de varicela congénita es poco probable pero se debe tener en cuenta que estos marcadores pueden ser de aparición tardía y ocasionalmente no aparecer. Existe poca información sobre el pronóstico fetal en caso de LA positivo pero el riesgo de algún tipo de secuela (incluyendo secuelas leves) podría ser de hasta un 20%. Los médicos de la Unidad de infecciones darán a la paciente un asesoramiento detallado

sobre los riesgos de afectación fetal y el seguimiento a realizar. El seguimiento incluye ecografías específicas quincenales, seguimiento neurosonográfico mensual y RM intracraneal y ocular (30-32s).

- **Alfa-fetoproteína y acetil-colinesterasa en LA:** Es aconsejable solicitar-las al realizar la amniocentesis ya que pueden aportar información complementaria (pueden estar incrementadas en presencia de lesiones nerviosas o cutáneas 2arias al VVZ).

4.3.3. Marcadores ecográficos de afectación fetal:

- Defectos de extremidades, amputaciones parciales o acortamientos
- Calcificaciones de tejidos blandos
- Microcefalia
- Hidrocefalia
- Focos ecogénicos: SNC, intestino, pulmones
- CIR
- Polihidramnios
- Placentomegalia

La **eco 3D** puede ayudar en el diagnóstico de defectos de extremidades y de partes blandas.

La **RM** intracraneal y ocular, principalmente a partir de las 32 s, pueden ayudar en el diagnóstico de defectos de SNC y oculares (microftalmia, catarata).

4.4. Varicela materna en el momento del parto y varicela neonatal:

Cuando la varicela materna aparece en los 5 días previos al parto o en los 2 días subsiguientes (inicio de la viremia) el riesgo de varicela neonatal grave es muy elevado ya que la transmisión vertical es elevada (>50%) y el recién nacido puede no tener todavía anticuerpos protectores de origen materno, que van apareciendo progresivamente a partir de los 3-7 días des de la aparición del exantema.

Por este motivo debe intentarse frenar el parto durante los 7 días posteriores a la aparición del rash cutáneo:

- Ingreso con medidas de aislamiento
- Tratamiento tocolítico
- Aciclovir VO (800 mg 5 veces/día) o valaciclovir (1g/8h vo) para prevención de la neumonía. No está demostrado que la administración de aciclovir prevenga la transmisión ni la gravedad de la infección neonatal.
- Aciclovir ev (10-15 mg/kg cada 8h) en caso de varicela grave o neumonía varicelosa. En estos casos, el parto representa también un riesgo materno muy importante (trombocitopenia, hemorragia, CID y hepatitis). Debe tenerse en cuenta para aplicar las medidas de soporte necesarias.

En la fase de elevada contagiosidad (periodo de viremia previo y primeros 5-7 días del rash), la anestesia loco-regional está contraindicada por el riesgo de transmisión viral al SNC (la anestesia intratecal presenta mayor riesgo que la anestesia peridural). En la fase regresiva de la infección

(>5-7 días des de la aparición del rash) la anestesia loco-regional en zonas cutáneas libres de lesiones ya no está contraindicada.

4.4.1. Medidas de aislamiento en el momento del parto y en el puerperio:

La madre mantendrá el aislamiento del resto de gestantes hasta la fase costrosa de todas las lesiones. El recién nacido requiere aislamiento del resto de recién nacidos, pero no requiere aislamiento de la madre.

4.5. Tratamiento neonatal:

La administración profiláctica precoz de IG-VVZ (uso compasivo) o en su defecto de IG polivalente a los recién nacidos en los 7 días previos o posteriores a la aparición del rash materno, disminuye la mortalidad y la gravedad del cuadro. Deben monitorizarse los signos de infección en el recién nacido hasta los 28 días de vida para poder iniciar de forma precoz el tratamiento con aciclovir. En ocasiones se indica su administración de forma profiláctica.

4.6. Seguimiento de los hijos de madre con varicela durante la gestación:

Se derivará a la consulta pediátrica específica a todos los hijos de madre con antecedente de VZ durante la gestación antes de las 28s para confirmar/descartar la transmisión intrauterina y permitir detección de posibles lesiones oculares.

La evidencia de IgM-VVZ en sangre del recién nacido (baja sensibilidad, alrededor del 25%), la persistencia de IgG-VVZ > de los 7m de vida, o la aparición de herpes zoster en los 2 primeros años de vida confirman el diagnóstico de transmisión intrauterina. La negativización de la IgG materna a los 7 meses de vida permitirá descartar la infección congénita.

4.7. Profilaxis post-exposición materna:

En gestantes no inmunes, después de una exposición significativa a varicela (contacto doméstico, contacto "cara a cara" con caso índice o misma habitación > 15 min) en cualquier trimestre de la gestación, es recomendable **administrar inmunoglobulina (IG) profiláctica durante las primeras 72-96 h** del contacto (la administración de IG tiene algún efecto hasta 10 días después del contacto). Debido a que hay muy pocas gestantes susceptibles (< 10%), antes de la administración de IG, se debe de **confirmar la ausencia de inmunidad solicitando una Ig-VVZ urgente** (resultado en 24-48h previo contacto con el Servicio de Microbiología) a todas aquellas gestantes que no recuerden haber pasado la infección ni estar vacunadas. El circuito de actuación y la pauta de tratamiento está disponible en el **Anexo 3**.

La IG específica de VZ no está disponible en nuestro medio y la profilaxis se efectúa con IG polivalente que tiene una efectividad del 50-65%. En caso de fracaso de la profilaxis, el periodo de incubación puede ser más largo, de hasta 28 días, y la varicela cursa de forma más leve.

El efecto de la IG tiene una duración de 3 semanas. En caso de nuevo contacto de riesgo a partir de este periodo de tiempo, es conveniente administrar una nueva dosis.

4.8. Vacunación VVZ:

Al tratarse de una vacuna con virus atenuados, su administración está contraindicada durante la gestación. Después de su administración se debe recomendar evitar la gestación durante 1 mes. No obstante, no hay casos descritos de afectación congénita y en ningún caso está justificada una interrupción de la gestación después de una administración accidental de la misma durante el primer trimestre.

La vacunación en el adulto (2 dosis separadas por un intervalo de 6 a 8 semanas) proporciona 99% de protección. La vacunación no está contraindicada durante la lactancia materna.

Sería conveniente garantizar la inmunidad de la varicela a toda mujer antes de quedar gestante.

5. Herpes simple virus:

5.1. Descripción del patógeno, clínica materna y epidemiología:

HSV-1 y HSV-2 son DNA-virus de la familia *Herpeviridae*, con antígenos comunes y provocan en el huésped la producción de anticuerpos heterólogos con cierta capacidad para neutralizar los 2 virus. La transmisión del virus requiere un contacto directo e íntimo de persona a persona. HSV tiene un periodo de incubación variable, de entre 2 y 12 días. El contacto inicial suele ser con el HSV-1 durante la primera infancia, produciendo una infección subclínica en el 90% de los casos, o gingivostomatitis y herpes labial en el 10% restante. A partir del inicio de la actividad sexual, sobretodo HSV-2 (pero también HSV-1) producen la infección genital que se transmite, en la mayoría de ocasiones, a partir de un portador asintomático.

La seroprevalencia en el adulto es de 60-75% para HSV-1 y de 11-30% para HSV-2.

La transmisión vertical del virus en el momento del parto puede producir una infección neonatal muy grave.

En función de la existencia de anticuerpos previos, el herpes genital se puede presentar en 3 estadios diferentes:

- **Herpes genital primario:** se produce en ausencia de anticuerpos HSV-1 o HSV-2. Puede ser una infección asintomática o estar asociada a sintomatología severa con lesiones herpéticas, sintomatología sistémica y adenopatías inguinales. La excreción del virus por el tracto genital puede persistir durante 3 meses.
- **Primer episodio de herpes genital no primario:** primer episodio de lesiones genitales en paciente con anticuerpos previos HSV-1. La sintomatología suele ser menos intensa y de menor duración, sin manifestaciones sistémicas y con excreción genital del virus más breve.

- **Infección recurrente:** HSV queda latente y tiene una elevada capacidad de reactivación. Las lesiones acostumbran a ser confinadas y de duración más corta. Durante los episodios subclínicos se produce también excreción viral y posible contagio.

5.2. Transmisión perinatal:

El herpes neonatal es una infección sistémica grave con elevada morbi-mortalidad e incidencia variable (1.6-20 /100.000 nacimientos). La mayoría de infecciones se adquieren en el canal del parto a partir de secreciones maternas infectadas, pero el herpes neonatal también puede adquirirse postnatalmente. Está también descrita la transmisión por vía hematológica. Por tanto, las 3 formas de transmisión perinatal son:

- La transmisión intrauterina, a partir de la vía hematológica en fase de viremia materna o ascendente con membranas íntegras, es extremadamente infrecuente (5% de las infecciones neonatales) y da lugar a la infección congénita por HSV.
- La transmisión ascendente durante el trabajo de parto después de la amniorraxis, a partir de secreciones maternas infectadas (más frecuente el HSV-2). Es la forma de infección neonatal más frecuente (85%). El riesgo de adquirir la infección durante el parto es variable y depende del tipo de infección materna.
 - Herpes genital primario: 50% transmisión
 - Primer episodio de herpes genital no primario: 33% transmisión (presencia de Ac heterólogos)
 - Herpes recurrente: 1-3% transmisión
- En el 10% de los casos, el recién nacido puede adquirir la infección postnatalmente (más frecuente el HSV-1).

Hay que tener en cuenta que el 70% de neonatos infectados proceden de madres con infección asintomática o no reconocida.

5.3. Infección congénita por HSV:

La transmisión intrauterina del HSV es extremadamente infrecuente y sólo se produce en < 5% de las infecciones herpéticas primarias (pueden ser asintomáticas). Si se produce la transmisión, hay más riesgo de aborto y de parto pretérmino. HSV tiene poca capacidad teratogénica, pero hay casos aislados descritos de defectos después de infección materna en el 1º y 2º trimestre.

Produce una infección diseminada con predominio de lesiones cutáneas, oculares y de SNC. HSV-2 tiene más capacidad de afectación del SNC.

Marcadores ecográficos descritos: microcefalia, hidranencefalia, calcificaciones intracraneales, microftalmia, lesiones cutáneas (engrosamiento de la piel, hiperecogenicidad cutánea), RCIU, hídrops fetal.

5.4. Diagnóstico de infección por HSV:

5.4.1. Cultivo celular de las lesiones genitales:

Es el método de elección en presencia de lesiones compatibles. Se debe obtener el material de la base de las lesiones con una torunda (escobillón sin medio de transporte, tapón rojo), preferentemente del líquido que contienen las vesículas e introducirlo en un tubo con medio de transporte de virus (tubo con tapón amarillo conservado en nevera) proporcionado por el Servicio de Microbiología, y mantenerlo a 4°C (NO congelar).

La sensibilidad del cultivo en lesiones activas primarias es elevada (80%) pero disminuye en lesiones recurrentes o lesiones en fase costrosa (40%). La negatividad del cultivo no excluye infección genital por herpes debido a que la excreción del virus es intermitente.

5.4.2. Diagnóstico serológico:

Los tests disponibles no son tipo-viral específico y no distinguen entre HSV-1 y 2. Son positivos en el 70-80% de las gestantes. Por lo tanto, no está indicada la determinación serológica en gestantes con lesiones compatibles, ni tampoco tiene ninguna utilidad en los fetos con CIR, marcadores ecográficos compatibles con infección congénita, ni en el protocolo de estudio del feto muerto. La determinación de IgM de HSV no está validada y no se utiliza.

5.4.3. DNA-HSV en LA:

La detección de DNA-viral en LA (PCR) tiene una sensibilidad y especificidad elevadas para el diagnóstico de infección congénita por HSV-1 y 2. Forma parte del estudio que debemos realizar en LA cuando existen anomalías ecográficas compatibles con infección fetal (*ver anejo 1 al final del protocolo*) y, en particular, si hay afectación del SNC o hídrops fetal.

En gestantes con sospecha de primoinfección herpética durante el 1er y 2º trimestre, no hay indicación de amniocentesis para estudio de DNA-HSV en LA. Se puede individualizar la realización del procedimiento sólo en caso de infección materna con afectación clínica sistémica (riesgo de viremia y ausencia de anticuerpos protectores maternos) y siempre pasadas 5-6 semanas de la infección y a partir de las 18 semanas de gestación.

5.5. Tratamiento del herpes genital durante la gestación, conducta intraparto y vía del parto (Tabla 1):

El principal objetivo del tratamiento del herpes genital durante la gestación, es la prevención de la transmisión vertical en el momento del parto. La realización de una **cesárea en presencia de**

lesiones herpéticas al inicio del parto (sobretudo lesiones primarias), y la disminución de la excreción viral asintomática administrando **aciclovir a gestantes seleccionados**, son las mejores medidas profilácticas de las que se dispone. Las dosis supresoras de aciclovir y valaciclovir recomendadas durante la gestación son más elevadas que las que se administran a paciente no gestantes con herpes recurrente.

5.5.1. Infección primaria durante la gestación:

- Aciclovir VO 400mg/8h(aciclovir 200, 2comp/8h) o valaciclovir vo 1g /12 h durante 7-10 días en el momento del diagnóstico de la infección clínica en cualquier trimestre de la gestación. El tratamiento reduce el tiempo de curación de las lesiones y la duración de la excreción viral. En episodios graves de herpes materno o en herpes diseminado se administrará aciclovir ev (5-10 mg/kg ev cada 8h de 2 a 7 días y seguir con tratamiento oral hasta completar 10 días).
- A todas las gestantes con primoinfección durante la gestación, se recomienda pauta supresora con aciclovir VO 400 mg/8h (Aciclovir 200, 2 comp/8h) o valaciclovir vo 500mg/12h a partir de las 36s, y hasta el día del parto, para evitar la excreción viral y la aparición de lesiones en el momento del parto.
- Cesárea electiva siempre que se diagnostique un primer episodio de herpes genital en el momento del parto, independientemente del tiempo de la amniorrhexis. Se realizará también una cesárea electiva a todas las gestantes que han presentado una primoinfección de herpes genital en las 6 semanas previas al momento del parto (riesgo alto de excreción viral en ausencia de anticuerpos maternos). En caso de no aceptación materna de cesárea (riesgo de transmisión vertical en parto vaginal > 40%) estaría indicado administrar aciclovir ev (10 mg/kg cada 8 h) a la madre durante el parto.
- Los neonatólogos deben conocer el antecedente de la primoinfección materna para realizar cultivos, seguimiento neonatal y valorar la administración de aciclovir ev para prevenir una infección neonatal grave.

5.5.2. Infección materna recurrente durante la gestación:

- Las lesiones recurrentes suelen ser más leves y suelen desaparecer en menos de 7 días. En función de la sintomatología y el tiempo transcurrido desde el inicio del brote (brote de inicio reciente), valorar la administración de aciclovir 400 mg VO/ 8h durante 5 días. (Aciclovir 200, 2 comp/8h) o de valaciclovir vo 500 mg /12 h durante 3 días, aunque en general el tratamiento no es necesario.
- En gestantes con recurrencia clínica durante la gestación, se recomienda pauta supresora con aciclovir VO 400 mg/8h (Aciclovir 200, 2 comp/8h) o valaciclovir vo 500 mg /12h a partir de las 36 semanas, para evitar un episodio en el momento del parto.

- La cesárea electiva sólo está indicada cuando la paciente presenta un brote en el momento del parto o síntomas prodrómicos (dolor vulvar, quemazón) independientemente del tiempo de amniorrexis. Un episodio de herpes en cualquier otro momento de la gestación no es indicativo de realizar una cesárea. El parto vaginal en presencia de lesiones de herpes genital recurrente representa un riesgo de herpes neonatal muy bajo (1-3%). En caso de parto vaginal inevitable o preferencia de parto vaginal (con información de riesgo neonatal y consentimiento informado firmado), deben evitarse procedimientos invasivos (monitorización de FCF invasiva, microtoma de sangre fetal) y una amniorrexis prolongada. En esta situación y en el caso de RPM \geq 35 s se indicaría una finalización activa de la gestación sin optar por una conducta expectante.
- La realización de cultivos seriados para identificar a las gestantes con excreción asintomática del HSV no está indicada.
- Los neonatólogos deberán conocer el antecedente de herpes genital recurrente materno para realizar cultivos y seguimiento del recién nacido.

Taula 1: Tratamiento del herpes genital durante la gestación y vía del parto

	PRIMOINFECCIÓN durante la gestación	RECURRENCIA durante la gestación
TRATAMIENTO BROTE AGUDO Aciclovir oral 400mg/8h Valaciclovir 500mg-1g/12h	Sí 7-10 días	¿? 3-5 días
PAUTA SUPRESORA Aciclovir oral 400mg/8h Valaciclovir 500mg/12h	Sí > 36 sem → Parto	Sí > 36 sem → Parto
RIESGO TV INTRAPARTO	40-50%	1-3%
CESÁREA	Si infección en el momento del parto o 6 semanas previas.	Si brote en el momento del parto.

5.5.3. RPM pretérmino (< 34.6s) en gestantes con infección activa por HSV:

- En **primoinfecciones maternas** en el momento de la RPM, el riesgo de transmisión vertical es muy elevado (>40%). Se individualizará el caso en función de la edad gestacional, valorando de acuerdo con Neonatología, el momento más adecuado para la finalización. Si se decide conducta expectante, se administrará tratamiento con aciclovir ev (5-10 mg/kg cada 8 h) para disminuir el riesgo de transmisión antes del parto. La duración del tratamiento con aciclovir ev dependerá de la edad gestacional en el momento de la RPM hasta un máximo de 7-10 días y se valorará de forma individualizada la terapia supresora VO hasta el momento

del parto. Si el periodo transcurrido desde la aparición del herpes hasta el parto es superior a 6 semanas y en ausencia de lesiones en el momento del parto, podrá optarse a un parto vaginal.

- En gestaciones con **infección materna recurrente** en el momento de la RPM, se administrará la pauta de tratamiento habitual con aciclovir vo o valaciclovir vo; el seguimiento de la gestación será el mismo que el de toda gestante con RPM (*ver guía clínica específica*). Si persisten las lesiones en el momento de indicar la finalización, se realizará una cesárea electiva.

5.6. Riesgo de procedimientos invasivos en gestantes con infección por HSV:

En gestantes con episodios de herpes recurrente no está contraindicado realizar un procedimiento invasivo transabdominal (amniocentesis, biopsia corial o cordocentesis) en presencia de lesiones genitales activas. Se recomienda evitar los procedimientos invasivos transcervicales (biopsia corial) hasta la resolución de las lesiones genitales.

6. SÍFILIS:

6.1. Descripción del patógeno y epidemiología:

La sífilis es una infección sistémica debida a la espiroqueta *Treponema Pallidum* que tiene dos vías de transmisión: sexual y transplacentaria.

En los últimos años se ha asistido a un incremento importante de los casos de sífilis y es fundamental que el cribado gestacional permita su detección para evitar un incremento de sífilis congénita. En nuestro entorno los factores epidemiológicos asociados a un riesgo elevado de exposición son: consumo de tóxicos, promiscuidad sexual, infección VIH, antecedente de otras ETS, gestantes adolescentes, gestantes procedentes de áreas de prevalencia elevada de la infección (Sudamérica, Europa del este, África subsahariana).

6.2. Clínica de la infección materna:

El curso clínico de la enfermedad engloba varias etapas:

6.2.1. Sífilis primaria: el chancro aparece en el lugar de la inoculación tras un periodo de incubación de 2 a 6 semanas. Se trata de una úlcera indolora asociada a adenopatías regionales y puede estar oculto en la mucosa vaginal, rectal u oral. Sin tratamiento médico, las úlceras desaparecen en 3-8 semanas .

6.2.2 Sífilis secundaria: resulta de la diseminación del *T. Pallidum* y es el periodo de máximo contagio. Aparece a las 3-8 semanas de la lesión primaria. Cursa con rash cutáneo maculopapuloso, papuloescamosos o pustuloso con afectación característica palmo-plantar y de lesiones mucosas.

Ocasionalmente pueden aparecer síntomas constitucionales tales como anorexia, sd.febril y artralgiás. La clínica de esta etapa se resuelve sin tratamiento en 2-6 semanas, pasando a una fase latente.

6.2.3. Sífilis latente: periodo subclínico sólo diagnosticable por serología. Se divide en:

- Sífilis latente precoz: < 1 año de la primoinfección.
- Sífilis latente tardía: > 1 año o fecha de la primoinfección desconocida.

6.2.4. Sífilis terciaria y cuaternaria: puede aparecer tras años de sífilis latente, incluye gomas sífilíticas, alteraciones cardíacas, auditivas y neurosífilis. Es poco frecuente desde la introducción de la penicilina pero puede darse hasta en 1/3 de los pacientes nunca expuestos al tratamiento.

6.3. Diagnóstico de Infección materna:

6.3.1. Diagnóstico clínico:

Se deberá sospechar la infección ante cualquier úlcera indolora que no cura en 2 semanas, independientemente de su localización.

Ante cualquier rash cutáneo generalizado en una gestante, se deberá realizar una serología de sífilis para descartar un secundarismo.

La sospecha diagnóstica deberá ser siempre confirmada mediante estudio serológico (pruebas reagínicas y treponémicas).

6.3.2. Diagnóstico serológico:

Tests no treponémicos o reagínicos: VDRL y RPR

Detectan anticuerpos no específicos y reflejan el grado de actividad de la enfermedad en títulos. Son útiles para evaluar la respuesta al tratamiento y evolución de la enfermedad. El VDRL es el que se utiliza en nuestro centro para el cribado poblacional i el RPR en las determinaciones de urgencias.

Se pueden negativizar con el tiempo incluso sin tratamiento, sobretodo en fases avanzadas.

En hasta 50% de pacientes correctamente tratados pueden persistir títulos positivos sin que ello signifique un fracaso terapéutico.

Falsos positivos: en algunas situaciones y en ausencia de infección luética pueden aparecer títulos positivos bajos (en general $\leq 1:8$ excepto en adictos a heroína): gestación, usuarios de drogas por vía parenteral, enfermedades autoinmunes, neoplasias, infecciones bacterianas, víricas (VIH, VEB, virus hepatotropos) o por micobacterias, paludismo, vacunaciones.

Falsos negativos: periodo inicial de la enfermedad (25%), infección VIH, fenómeno prozona por exceso de anticuerpos (2% en sífilis secundaria).

Tests treponémicos: ELISA, TPHA, FTA-Abs

Consiste en la determinación de anticuerpos específicos antitreponema. Presentan una alta sensibilidad y especificidad. Los tests TPHA y Elisa IgG son equivalentes. Actualmente se está generalizando el uso de las técnicas de ELISA por su automatización. Es la técnica utilizada en nuestro centro. Si las IgG son positivas, el laboratorio determina las IgM.

Se positivizan en la primoinfección antes que las pruebas no treponémicas sobretodo las IgM (75% VDRL vs 90% treponémicas). Las IgM persisten 2-3 meses y las IgG pueden persistir positivas toda la vida en el 85% de pacientes correctamente tratados.

6.4. Cribado durante la gestación:

Se deberá solicitar a toda embarazada en la primera visita obstétrica un Elisa IgG treponémico. En caso de resultado positivo, el laboratorio determinará directamente el VDRL (valoración de actividad) y las IgM treponémicas (valoración temporal).

En caso de VDRL negativo i sin historia previa de tratamiento, se realizará una 2ª prueba treponémica confirmatoria, que en nuestro centro será un inmunoensayo en línea (line immunoassay, LIA).

Si la paciente presenta conducta sexual de riesgo, se repetirán en el tercer trimestre.

Se remitirá a la/s parejas sexuales al CAP de referencia para estudio.

En caso de sífilis confirmada se realizarán cultivos genitales para descartar otras ETS (N.Gonorrhoea, C.Trachomatis).

La sífilis es una enfermedad de declaración obligatoria. La declaración la realiza el servicio de Microbiología.

Interpretación serológica:

REAGÍNICAS	TREPONÉMICAS	INTERPRETACIÓN	CONDUCTA
-	-	- No infección - Infección muy reciente	Si clínica sugestiva o sospecha de contagio, repetir en 2-3sem
+	+	- Infección confirmada o tratada recientemente	Tratamiento si no tto previo
+	-	- Probable falso positivo (títulos < 1/8)	Repetir en 3 sem para confirmar
-	+	- Infección antigua (tratada o tratamiento incompleto) - Infección reciente si IgM positiva	Confirmación del resultado (LIA) si no antecedentes de tratamiento Tratamiento si no tto previo

6.5. Transmisión intrauterina:

La transmisión intrauterina del *T. Pallidum* puede ocurrir a partir de las 14 semanas con un incremento a medida que avanza la gestación y el riesgo es proporcional al grado de espiroquetemia. El riesgo de transmisión los primeros 4 años es elevado por espiroquetemias frecuentes. En ausencia de tratamiento el riesgo de transmisión intrauterina es de:

- Sífilis primaria y secundaria: 50%
- Sífilis latente precoz: 40%
- Sífilis latente tardía: 10%
- Sífilis terciaria y neurosífilis: 10%

6.6. Sífilis congénita:

Si la gestante infectada no recibe tratamiento con penicilina durante la gestación y se produce la transmisión intrauterina, la asociación a resultados perinatales adversos es elevado, incluyendo: 40% de aborto espontáneo o muerte perinatal (más frecuente en sífilis primaria y secundaria), 40% de sífilis congénita neonatal, parto prematuro, retraso de crecimiento o anomalías congénitas sobre todo a nivel musculoesquelético.

Los marcadores ecográficos de sífilis congénita incluyen CIR, hepatoesplenomegalia, anemia fetal, hidrops, polihidramnios, placentomegalia.

6.6.1. Clínica neonatal de la sífilis congénita: La mayoría de los signos guía aparecen tras la 1ª semana de vida neonatal, teniendo en cuenta que 2/3 de los RN infectados son asintomáticos al nacimiento. Si después del nacimiento no se diagnostica la infección (rinitis, hepatoesplenomegalia, ictericia, rash, linfadenopatía, lesiones óseas...) y no se realiza el tratamiento adecuado, 40% de los neonatos desarrollarán sífilis congénita tardía que representa la expresión evolutiva de la noxa intraútero y es irreversible a pesar del tratamiento.

6.7. Tratamiento materno:

Se deben tratar todos los casos de sífilis (independientemente de los títulos serológicos) cuando no exista la seguridad de que la paciente haya realizado anteriormente un tratamiento correcto.

Sífilis primaria, secundaria o latente precoz (<1año)
<ul style="list-style-type: none"> • Penicilina G Benzatina 2,4 M U IM (1dosis) <p style="text-align: center;">En pacientes con infección VIH coexistente, administrar 3 dosis (misma pauta que en sífilis tardía)</p>
Sífilis latente tardía (> 1año) o imposibilidad de datar la infección
<ul style="list-style-type: none"> • Penicilina G Benzatina 2,4 M U IM/ semana, durante 3 semanas

6.7.1. Eficacia del tratamiento y control de la respuesta al tto:

A. Materno: Se deberá realizar una nueva determinación de títulos VDRL a los 3, 6 meses y en el momento del parto. El tratamiento se considera efectivo si a los 6 meses hay una disminución en 4 veces de los títulos de VDRL (equivalente a disminución en 2 diluciones, por ejemplo de 1:16 a 1:4 o de 1:32 a 1:8). Si no es así, se debe realizar nueva serología VIH y considerar el diagnóstico de neurosífilis.

Durante la gestación puede no dar tiempo a valorar la evolución serológica antes del parto. Por ese motivo, se considera indicado repetir la misma pauta de tratamiento si los títulos VDRL a los 3 meses de finalización del tratamiento no han disminuido.

En caso de lues activa, o cuando no se haya comprobado la respuesta serológica durante la gestación por tiempo transcurrido insuficiente, se remitirá a la paciente al servicio de Dermatología (consulta de ETS, Dra. Alsina) para posterior seguimiento.

B. Fetal: El tratamiento durante la gestación con penicilina consigue el tratamiento de la infección fetal en la mayoría de los casos. Existen situaciones de mayor riesgo de afectación fetal a pesar del tratamiento:

- Parto antes de 30 días del tratamiento
- Diagnóstico y tratamiento iniciados después de las 20 semanas
- Evolución desfavorable del título de anticuerpos
- Tratamiento tras aparición de anomalías ecográficas

En todos estos casos, así como cuando se detecten signos clínicos de sífilis en el momento del parto, deberá informarse al equipo de neonatología para el seguimiento neonatal.

6.7.2. Reacción de JARISCH-HERXHEIMER:

Cuadro clínico de fiebre, cefalea y mialgias en las primeras 24 h del tratamiento debido a la destrucción treponémica. Es frecuente en gestantes tratadas de sífilis primaria ó secundaria a partir del segundo trimestre de gestación (40%).

Pueden presentar amenaza de parto prematuro, pérdida de bienestar fetal y se han descrito casos de muerte fetal intraútero, pero en todo caso, el beneficio del tratamiento supera los riesgos. Debe recomendarse a la gestante que consulte a urgencias en caso de fiebre, dinámica uterina o

disminución de movimientos fetales. El tratamiento es sintomático con hidratación ev, antitérmico, tocolítico, así como monitorización del bienestar fetal.

6.7.3. Alergia a penicilina:

Se recomienda desensibilización oral o endovenosa en ambiente hospitalario. Las pautas antibióticas alternativas no contraindicadas durante la gestación no son suficientemente eficaces para tratar la infección materna y prevenir la sífilis congénita (eritromicina, azitromicina) o bien no han estado suficientemente probadas (ceftriaxona).

6.8. Seguimiento neonatal:

Siempre que haya habido una sospecha de sífilis materna durante la gestación, debe constar en la historia pediátrica para que los neonatólogos hagan una valoración adecuada del neonato y un seguimiento clínico y serológico en el dispensario específico.

7. Parvovirus B19:

7.1. Descripción del patógeno, clínica y epidemiología:

Parvovirus B19 es un DNA virus de transmisión respiratoria que pertenece a la familia *Parvoviridae* y produce el megaeritema epidémico, también llamado eritema infeccioso o quinta enfermedad. Aparece en forma de brotes epidémicos al final del invierno e inicio de la primavera, afectando de forma predominante a niños de escuela primaria.

Tiene una incubación de entre 4-18 días. La viremia y la contagiosidad duran 4-7 días, coincidiendo con el sd. febril leve. Debido al especial tropismo del virus por las células precursoras eritroides, produce, en grado variable, una anemia aplásica transitoria que sólo es grave en pacientes con trastornos hemolíticos crónicos. Finalizada la fase de viremia, aparece el exantema macular característico, que se inicia y predomina en las mejillas, extendiéndose posteriormente hacia el tronco y parte proximal de las extremidades.

En el adulto, es una infección generalmente asintomática, pero puede causar febrícula, artralgias o artritis (sobre todo en mujeres: 60%) afectando rodillas, muñecas, tobillos y articulaciones interfalángicas proximales.

La seroprevalencia en mujeres gestantes es del 35-65%. El riesgo de infección en gestantes no inmunes es elevado: 50% después de una exposición doméstica y 20-30% después de una exposición laboral (maestros..).

La incidencia de infección durante la gestación es del 1-2%, pero puede llegar a ser del 10-15% en periodos de epidemia (sobre todo al final del invierno e inicio de primavera).

7.2. Transmisión intrauterina y repercusión fetal:

7.2.1. Transmisión fetal:

Es elevada, del 30-50% en cualquier trimestre de la gestación, pero el riesgo de afectación fetal es bajo y no se ha descrito teratogénesis.

7.2.2. Afectación fetal:

PV B19 puede producir en el feto: anemia aplásica severa por interferencia con la eritropoiesis en la médula ósea e hígado, plaquetopenia, miocarditis, miocardiopatía dilatada, insuficiencia cardíaca congestiva, hídrops, abortos y muerte intrauterina.

El riesgo global es < 10% en infecciones maternas antes de las 20s, y mucho más bajo después de las 20s. Existe algún caso descrito de muerte intrauterina a partir de las 20s en ausencia de hídrops fetal y, por lo tanto, se debe solicitar la serología PV B19 en el estudio de muerte intrauterina de causa desconocida.

El hídrops, es la complicación más frecuente, y es secundario a anemia fetal. La miocarditis también puede intervenir en su patogénesis. Globalmente aparece en el 4% de las infecciones gestacionales pero puede llegar al 10% en infecciones aparecidas entre las 12 y 18s que es el periodo de eritropoyesis fetal predominantemente hepática y con una vida media de los hematíes más corta.

El hídrops aparece en el 75% de los casos durante las 8 primeras semanas después de la infección materna (entre 2-8 s) y en el 20% de los casos entre las 8 y las 12 semanas. Pero han habido casos descritos hasta 20 semanas después de la infección.

En ausencia de tratamiento, la supervivencia fetal es del 30% (resolución espontánea del hídrops) pero con tratamiento de la anemia, la supervivencia puede llegar al 85%.

El riesgo de secuela neurológica es bajo pero puede aumentar en caso de hídrops.

7.3. Diagnóstico de infección materna:

Se trata de una infección generalmente asintomática. El cribado sistemático del PV B19 no está indicado.

7.3.1. Diagnóstico serológico y viremia materna:

- Ig M: aparece 3-4 días después del inicio de la viremia y puede perdurar 3-4 meses.
- Ig G se positiviza a los 7-14 días y persiste toda la vida.
- La DNA-emia persiste después de la infección durante varias semanas (hasta 4 meses en el 91% de los pacientes)

7.3.2. Indicaciones de petición de serología durante la gestación (IgG e IgM):

- Clínica materna compatible. Es **preceptivo solicitar la serología en caso de enfermedad materna exantemática no-vesicular.**
- Marcadores ecográficos compatibles (*ver apartado siguiente*)
- Contacto de riesgo : Se considera contacto de riesgo cualquier contacto doméstico, contacto "cara a cara" con caso índice o misma habitación > 15 min.

- Pliegue nucal engrosado persistente (> 16 semanas) em fetos con cariotipo normal.

Es frecuente la consulta por antecedente de contacto con niño afecto:

- Si Ig G + e Ig M - : Infección pasada. Tranquilizar a la paciente.
- Si IgM +/IgG + -: Infección actual.
- Si Ig G e Ig M negativas : repetir a las 3-4 semanas del contacto de riesgo

En gestantes seronegativas (o con serología desconocida) e hijo afecto no es necesario el aislamiento del caso índice ya que la transmisión probablemente ya se habrá producido en el momento de la consulta. En gestantes seronegativas que trabajan en contacto con niños (profesoras, guarderías...) es prudente alejarlas del lugar de trabajo durante el brote de la infección.

7.3.3. Conducta a seguir si seroconversión o IgM positiva: en estos casos se deberá hacer un seguimiento ecográfico fetal para descartar anemia fetal o signos de hidrops.

7.4. Diagnóstico de infección intraútero:

El diagnóstico o la sospecha serológica de infección materna por PV B19, en ausencia de marcadores ecográficos compatibles con afectación fetal o anemia, no justifican la realización de una amniocentesis para la detección de DNA-viral en LA.

En infecciones fetales por PVB19, la sensibilidad diagnóstica de la PCR en LA y sangre fetal es muy elevada. En el estudio del hídrops fetal no inmune (8-20% secundarios a infección por PVB19) debe solicitarse la PCR en sangre fetal y también en LA. Es aconsejable disponer de una serología materna previa al procedimiento y solicitar el estudio de PCR sólo en caso de IgG materna positiva. En el contexto de un feto hidrópico, la IgM se puede haber negativizado en el 15-60% de las gestantes.

En infecciones fetales por PV B19 la IgM en sangre fetal aparece a partir de las 22 s sólo en el 30% de los casos.

7.5. Diagnóstico de afectación fetal y terapia intraútero:

En infección por PV B19 durante la gestación, lo más importante es el diagnóstico precoz ecográfico de **anemia fetal**, de preferencia en fase pre-hídrops.

7.5.1. Seguimiento ecográfico:

El **Doppler** de la velocidad sistólica de la arteria cerebral media (**VS-ACM**) es el método principal de control y seguimiento. Es un marcador sensible y específico de anemia fetal que permite una intervención precoz en caso de sospecha diagnóstica. La periodicidad del control será semanal a partir de las 18 s hasta completar 12 s desde la posible infección materna, sobretodo cuando ésta se ha producido entre las 12 y las 22 s. En infecciones del 3er trimestre, el control puede ser más espaciado (quincenal), ya que el riesgo de anemia fetal es mínimo.

Se debe valorar ecográficamente también la presencia de signos de hidrops (exceso de líquido en 2 o más cavidades y/o edema subcutáneo). En general predomina la ascitis.

Otros signos ecográficos descritos menos específicos son la hiperecogenicidad intestinal aislada o de aparición previa a peritonitis meconial y la alteración del LA (oligoamnios o polihidramnios).

Se solicitará una **ecocardiografía fetal** para descartar una miocardiopatía dilatada

7.5.2. Terapia fetal:

El incremento de la VS-ACM >1.5 MoM o los signos de hidrops indicarán la realización de una cordocentesis en gestaciones de más de 18-20 s para valorar el grado de anemia fetal, e indicar transfusión intraútero si el Hto $< 30\%$ ($< - 2$ SD) (ver guías clínicas específicas: "Procedimientos invasivos" e "Isoinmunización").

Puede ser necesaria más de una transfusión antes de que se resuelva la anemia. Hay casos descritos de anemia aplásica congénita persistente tipo Diamond-Blackfan.

7.6. Seguimiento neonatal:

Cuando ha habido sospecha o diagnóstico de infección intrauterina por PV B19 es aconsejable realizar una analítica del recién nacido antes del alta que incluya: hemograma e IgG, IgM PV B19 y PCR de PVB19.

Citar en el Dispensario de infecciones neonatales para el resultado y valoración por el pediatra al mes de vida. Es aconsejable hacer un seguimiento neurológico de los neonatos que han presentado hídrops y/o transfusión.

7.7. Estudio de PVB19 en el feto muerto:

Además de determinar la serología materna (IgG i IgM), en el estudio del feto muerto > 22 s se obtendrá un fragmento placentario (1 cm^3) para el estudio de PVB19 (DNA-PCR) de la zona placentaria próxima al cordón umbilical y que incluya membranas fetales. Debe remitirse la muestra a microbiología en un bote de urinocultivo con suero fisiológico.

Responsables de la actualización del protocolo: Anna Goncé y Marta López

Fecha de actualización: Enero 2011

Anexo 1: ESTUDIO SEROLÓGICO MATERNO EN CASO DE MARCADORES ECOGRÁFICOS SUGESTIVOS DE INFECCIÓN FETAL

Se solicitará el estudio serológico materno en presencia de marcadores ecográficos asociados a infección fetal:

(ej: Hidrops, ascitis, hiperecogenicidad intestinal, calcificaciones intrahepáticas o intracraneales, microcefalia, hidrocefalia, lesiones destructivas del SNC, Doppler VS-ACM sugestivo de anemia fetal, polihidramnios de causa desconocida (ILA > 25), o placenta engrosada).

Serologías a solicitar:

- Toxoplasmosis (sólo IgG, la IgM la cursa el laboratorio)
- CMV (IgG e IgM) (también si oligoamnios (ILA < 5) de causa desconocida)
- Rubéola (sólo en ausencia de serología materna previa o si era no inmune)
- Sífilis (VDRL y Treponémicas)
- PV B19 (IgG e IgM) (en los casos de sospecha de anemia, ascitis, hídrops o hiperecogenicidad intestinal)

NO PEDIR:

Herpes virus 1-2

Epstein-Barr

Enterovirus...(sólo Coxsackie en casos seleccionados de miocardiopatía fetal)

En caso de obtener una confirmación o sospecha de infección aguda (IgG e IgM positivas) o en caso de coexistir más de un marcador ecográfico y una IgG positiva (especialmente para CMV, aunque IgM negativa) → remitir a la paciente a la Unidad de Infecciones para evaluar el caso y valorar la necesidad de realizar un procedimiento invasivo.

Anexo. 2 ESTUDIO DE INFECCIONES EN DIFERENTES PATOLOGÍAS:

A. Estudio de infecciones en el hidrops fetal:

1. Serología materna:

- Toxoplasmosis (IgG, *la IgM la cursa el laboratorio*)
- Lúes (VDRL y Elisa treponémico)
- Rubéola (IgG e IgM)
- CMV (IgG e IgM)
- PV B19 (IgG e IgM)

2. Estudio DNA viral/parásito en LA (PCR): (excepto cuando se haya podido obtener la serología materna previamente y alguna de estas infecciones sea negativa, tanto la IgG como la IgM)

- Toxoplasmosis
- CMV
- HSV-1 y 2
- PV B19

B. Estudio de infecciones en la muerte fetal anteparto:

1. Serología materna (en fetos muertos > 12 semanas):

- Toxoplasmosis (IgG, *la IgM la cursa el laboratorio*)
- Lúes (RPR/VDRL y Elisa)
- CMV (IgG e IgM)
- PV B19 (IgG e IgM)
- Rubéola (IgG e IgM) *sólo si serología previa negativa o desconocida*

2. Estudio DNA viral/parásito en tejidos fetales y placenta (PCR):

En todas las muertes fetales anteparto > 22 semanas, remitir fragmento de placenta (1 cm³) a Microbiología para estudio de **CMV y PVB19 (PCR) de zona placentaria próxima al cordón incluyendo corion frondoso y membranas fetales. Remitir la muestra en bote de urinocultivo con suero fisiológico.**

En casos seleccionados con antecedente de marcadores ecográficos específicos de alguna de las infecciones o de clínica materna compatible **debe constar en la petición de la necropsia** la sospecha de infección. Los tejidos los remitirá el patólogo directamente a Microbiología para estudio.

- CMV
- HSV1-2
- VVZ

- Toxoplasmosis
- PV B19

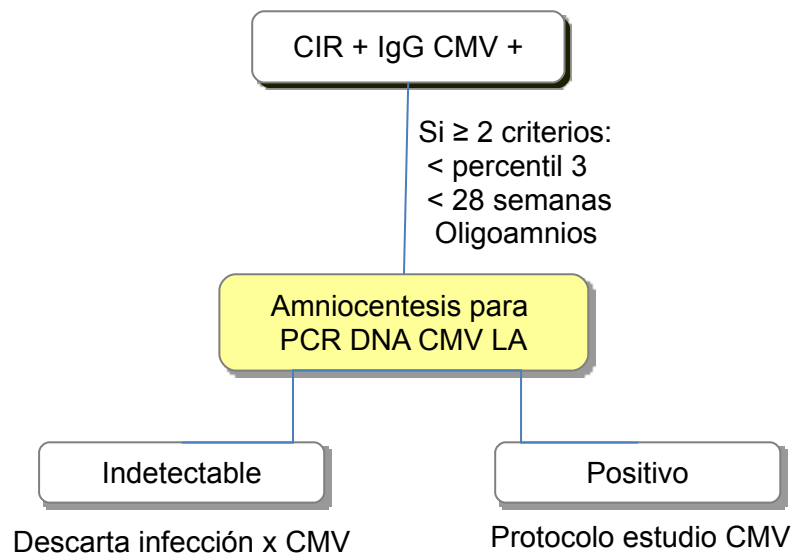
C. Estudio de infecciones en el feto CIR (no incluye PEG):

1. Serología materna:

- CMV (IgG e IgM)
- Rubéola (IgG e IgM) en ausencia de serología previa o inmunidad negativa en 1er trimestre

2. Estudio de DNA viral en LA (PCR):

En el feto CIR, en ausencia de otros marcadores ecográficos específicos de infección o de clínica materna compatible (HSV, VVZ...), se recomendará amniocentesis únicamente para el estudio del CMV y tan solo cuando coincidan 2 o más de los siguientes criterios: crecimiento < p3, < 28 semanas o oligoamnios. El estudio de CMV en líquido amniótico se realizará únicamente si la IgG materna es positiva.



D. Estudio de infecciones en el polihidramnios:

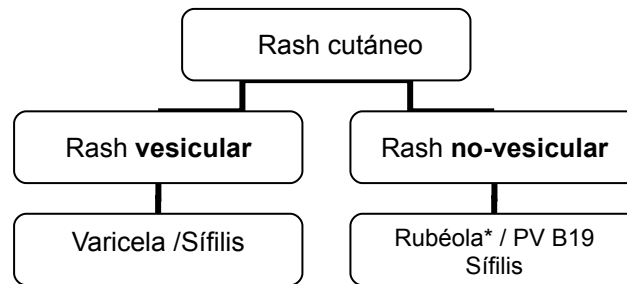
1. Serología materna:

- CMV (IgG e IgM)
- Toxoplasmosi (IgG, *la IgM la cursa el laboratorio*)
- PV B19 (IgG e IgM)
- Lues (VDRL y Elisa treponémico)

2. Estudio de DNA viral en LA (PCR):

En ausencia de otros marcadores ecográficos, la escasa asociación de polihidramnios aislado a las infecciones fetales no justifica este estudio.

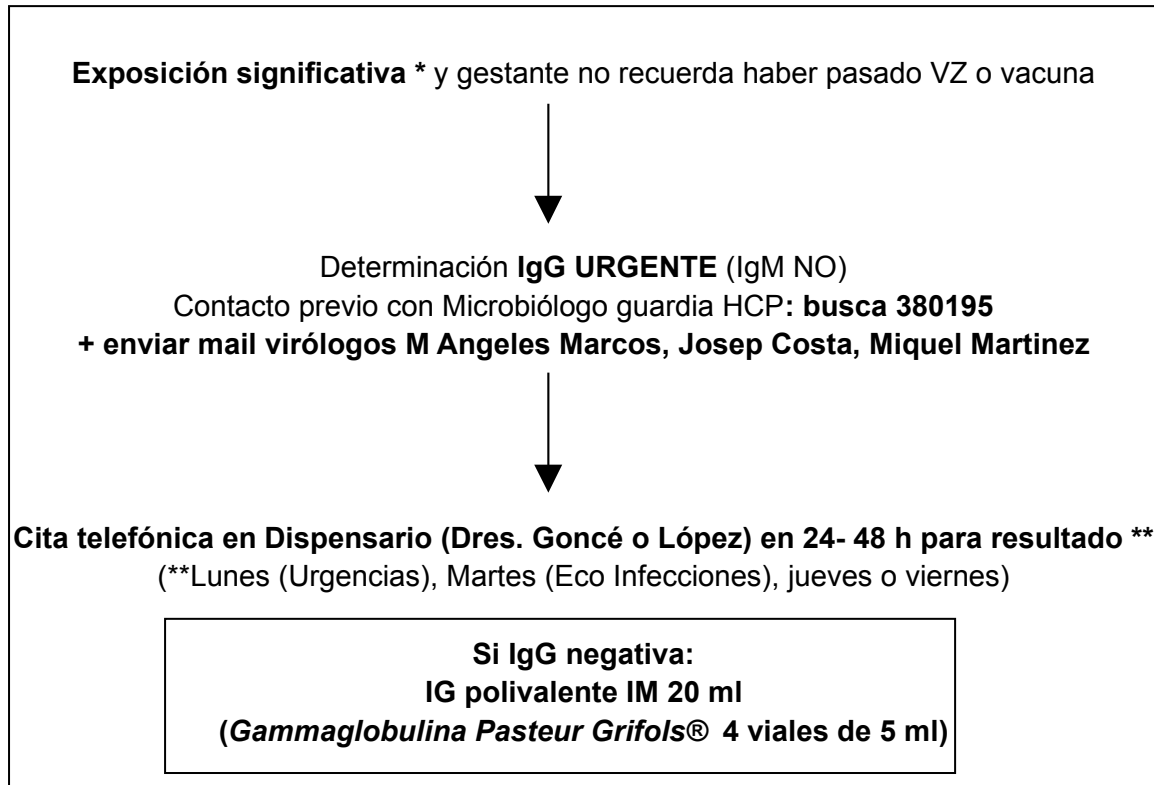
E. Estudio serológico materno en presencia de rash cutáneo:



*Solicitar serología también si inmunidad previa conocida

Pedir IgG e IgM, y en sífilis, reagínicas y treponémicas

Anexo 3.- CIRCUITO GESTANTES CON ANTECEDENTE DE CONTACTE CON VARICELA



*Se considera exposición significativa: contacto doméstico, contacto “cara a cara” con caso índice o misma habitación > 15 min.

**Si coincide con días festivos o Unidad cerrada, citar a la paciente en Urgencias para resultado, y en caso de seronegatividad, hacer receta Cat Salut de IG polivalente IM 20 ml disponible en la farmacia de C/Sabino de Arana y administrar a Urgencias. Derivar posteriormente a la paciente al Dispensario de Infecciones para seguimiento.

La administración de IG debe administrarse preferentemente en las primeras **72-96h**, pero tiene utilidad hasta **10 días post-exposición**.

El efecto de la IG tiene una duración de **3 semanas**. En caso de nuevo contacto de riesgo a partir de este período de tiempo, es conveniente administrar una nueva dosis.