

## **CRIBADO SEROLÓGICO EN LA GESTANTE: CONTROVERSIAS Y CONSIDERACIONES SOBRE ALGUNOS PATÓGENOS DE TRANSMISIÓN VERTICAL**

**Isabel García Bermejo**

**Servicio de Microbiología, Hospital Universitario de Getafe. Madrid**

La prevención de la infección congénita y perinatal es un problema de salud pública reconocido en todo el mundo y ha dado lugar a la implantación de programas de control por parte de las autoridades sanitarias de diferentes países. Entre las acciones concretas relacionadas con estos programas se encuentran los estudios serológicos, procedimientos no invasivos que proporcionan la información necesaria para adoptar acciones preventivas o terapéuticas y han demostrado su utilidad en la asistencia preconcepcional y prenatal de la mujer. La realización de determinaciones serológicas sistemáticas en la embarazada necesita la definición de unos objetivos que proporcionen la posibilidad de ejercer acciones de prevención primaria, secundaria o terciaria y los medios necesarios y disponibles para alcanzarlas. Es de destacar que el objetivo del control serológico en la gestante no es diagnosticar la infección aguda sintomática en el embarazo, ni la infección congénita y perinatal, ya que estas situaciones requieren planteamientos técnicos diferentes. En definitiva, se pretende que la realización de las pruebas de cribado serológico en la mujer embarazada derive en acciones beneficiosas en la futura descendencia y, en consecuencia, supongan una fuente de promoción de salud para el recién nacido.

### **CRITERIOS PARA APLICAR UN PROGRAMA DE CRIBADO**

Los requisitos para considerar si un programa de cribado es útil y aplicable a la población fueron expuestos por Wilson y Jungers en el año 1968 y han sido aceptados desde entonces. En la tabla 1 se recogen los principios básicos a considerar. Al analizar teóricamente cada uno de los puntos, parece evidente que son procedentes, pero al estudiar su aplicación en la práctica son pocos los programas que los cumplen en su totalidad. Desde el punto de vista de la salud pública, un programa de cribado debe instaurarse analizando las necesidades sanitarias y la evidencia científica que concurren en cada caso, por lo que sería deseable el consenso entre todos los profesionales sanitarios implicados en la toma de decisiones. Otro requisito fundamental a tener en cuenta, es la disponibilidad de medios para hacerlo extensivo a la población general.

**Tabla 1. Principios básicos del cribado poblacional.**

- 
- El proceso que se pretende diagnosticar tiene que ser un problema sanitario importante.
  - Debe conocerse correctamente la historia natural de la enfermedad.
  - Debe existir un estadio precoz de la enfermedad en el que ésta sea detectable.
  - El tratamiento de la enfermedad en esta etapa precoz debe producir más beneficio neto que si dicho tratamiento se iniciase en una etapa más tardía.
  - Debe existir una prueba de cribado eficaz de la enfermedad y ser aceptable para la población.
  - Deben existir recursos adecuados para el diagnóstico y tratamiento correcto de las anomalías detectadas.
  - La posibilidad de daño físico o psicológico en aquellos en que se practica el cribado debe ser menor que la posibilidad de beneficio.
  - El programa de cribado tiene que ser coste-efectivo.
-

## **CONSIDERACIONES CLÍNICAS**

La prevención de la infección congénita y perinatal mediante la realización de pruebas de cribado serológico en la gestante requiere tener en cuenta una serie de factores:

- Mecanismos patogénicos del microorganismo causante de la infección en la madre, y las posibles vías de transmisión al feto o al recién nacido. Es de destacar que algunos microorganismos pueden tener varias vías de transmisión, aunque generalmente una de ellas es la que se produce con mayor frecuencia y eficacia.
- Momento en el que la transmisión del agente infeccioso supone mayor riesgo para el feto o el neonato.
- Circunstancias que pueden influir en la transmisión: rotura prematura de membranas, parto prematuro, coinfección con otros microorganismos.
- Posibilidades disponibles para evitar o tratar la infección.

El conocimiento de todos los aspectos mencionados permitirá evaluar el riesgo de transmisión de la infección y el momento más eficaz para ejercer la prevención o instaurar el tratamiento. La importancia de estos factores es tal que la misma infección puede producir muerte fetal, anomalías congénitas, retraso del crecimiento intrauterino, con o sin retraso neurológico, o un recién nacido sano y viable.

Los microorganismos que pueden producir infección en el feto o en el neonato son numerosos. No obstante, sólo para algunos de ellos disponemos de pruebas serológicas que contribuyen de forma útil a la puesta en marcha de actuaciones dirigidas a la prevención o tratamiento de la infección en la embarazada, el feto o el recién nacido. En la tabla 2 se relacionan los principales microorganismos que causan infección de transmisión vertical en humanos, asociados a las posibles vías de transmisión, patogenicidad, influencia de la edad de gestación en la aparición de la infección, así como, las posibilidades de tratamiento y prevención mediante la inmunización activa.

## **OBJETIVOS DEL CRIBADO SEROLÓGICO EN LA GESTANTE**

La estrategia a adoptar para prevenir las infecciones que pueden transmitirse al feto o al neonato varían según el microorganismo y las vías de transmisión. La realización de pruebas serológicas de cribado se realizan para detectar:

- a) Mujeres susceptibles de adquirir la infección primaria. La actuación preventiva es la adopción de medidas higiénico–sanitarias para evitar la infección durante la gestación. Finalizado el embarazo, se procederá a la inmunización activa, en el caso de que se disponga de vacuna.
- b) Mujeres que padecen la infección, independientemente del estadio clínico de la misma. La actuación, en este caso, es la adopción de medidas destinadas a prevenir la transmisión o a instaurar un tratamiento específico que elimine o reduzca el riesgo de transmisión o la gravedad de las secuelas en el recién nacido.

## **¿CUÁNDO REALIZAR EL CONTROL SEROLÓGICO?**

### **Consulta previa al embarazo**

La asistencia preconcepcional forma parte de la asistencia prenatal efectuada por los ginecólogos-obstetras y por algunos médicos de Atención Primaria. Su principal objetivo es evaluar el riesgo reproductivo y emprender las acciones pertinentes en función de éste. Enfocando la actividad como medida de prevención de las infecciones de transmisión vertical, sería el momento de proceder a la inmunización activa o al tratamiento de las infecciones que pudieran afectar a la futura descendencia. Estas acciones facilitarían la

prevención y evitarían, en algunos casos, el planteamiento de estudios innecesarios durante la gestación, así como la ansiedad en la embarazada derivada de los resultados obtenidos. Del mismo modo, el conocimiento de la existencia de una infección crónica permitiría valorar el riesgo reproductivo e informar a la mujer al respecto, ayudándola en la toma de decisiones en relación con su futuro embarazo.

La consulta preconcepcional se debe realizar dentro del año que precede al comienzo de la gestación. No obstante, desde el punto de vista de la prevención de las infecciones de transmisión vertical, si con anterioridad a ese período se documenta la existencia de inmunidad permanente respecto a alguna de las infecciones a controlar durante el embarazo, estos estudios pueden ser igualmente válidos. De esta forma, algunas de las acciones efectuadas con anterioridad a la gestación, evitan la necesidad de su repetición en la primera consulta prenatal.

La Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) recomienda realizar y fomentar la implantación de la consulta preconcepcional en toda la población que posteriormente será objeto de control. Sin embargo, las dificultades para acceder a la población a controlar no permiten establecer esta pauta de forma sistemática.

### **Consulta prenatal**

La asistencia al embarazo comienza con la consulta prenatal, la cual debe realizarse en el primer trimestre de la gestación, lo más precozmente posible. Esta primera visita se considera el momento más adecuado para el inicio del estudio serológico respecto a los microorganismos considerados. Los resultados obtenidos proporcionarán, en la mayor parte de los casos, la información suficiente para adoptar medidas eficaces. La realización de estudios seriados sobre muestras tomadas en distintos momentos del embarazo puede ser de gran utilidad en situaciones muy concretas, lo que hace muy recomendable disponer de un sistema de conservación de muestras en el laboratorio.

### **Durante el parto**

En las situaciones en que no haya sido posible realizar un control serológico previo al embarazo o durante el mismo, todavía existe la posibilidad de evitar la transmisión de ciertas infecciones cuando comienza el proceso del parto. A efectos prácticos, las infecciones a controlar en este momento son la sífilis y las producidas por los virus de la hepatitis B (VHB) y de la inmunodeficiencia humana (VIH). Con objeto de adoptar las acciones preventivas oportunas, el resultado de la prueba del VIH es el más urgente, siendo recomendable disponer del mismo dentro de las dos horas de vida del neonato. En el caso del VHB se amplía el tiempo de actuación en torno a las 8-10 horas después del nacimiento y para el estudio de la serología de la sífilis 48-72 horas es margen suficiente.

## **INFECCIONES A ESTUDIAR EN EL CONTROL SEROLÓGICO DE LA GESTANTE**

La Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la SEGO han elaborado recomendaciones respecto a las determinaciones serológicas a realizar a la embarazada. Las publicadas por la SEIMC datan de 1993 y en estos momentos se encuentran en revisión, mientras que las realizadas por la SEGO fueron revisadas en el año 2002. Ambas sociedades están de acuerdo en realizar el cribado serológico prenatal de rubéola, sífilis, VHB y VIH, existiendo diferencias en el caso de la toxoplasmosis. Para prevenir la toxoplasmosis congénita, la SEIMC recomienda la investigación de anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma* lo antes posible, con objeto de detectar a las mujeres susceptibles y recomendar las medidas de prevención primaria. Según la SEGO, el estudio de la toxoplasmosis es opcional, dejando a criterio de sus facultativos la realización de esta determinación. El argumento expuesto al respecto es la falta de consenso entre los

miembros del grupo de trabajo. Incidiendo en el tema, esta sociedad en un documento reciente, publicado en el año 2003 y realizado por el Grupo de Consenso sobre la Toxoplasmosis, ha definido más su postura sobre el cribado prenatal de esta infección y concluye diciendo que “en el estado actual de conocimientos, el cribado prenatal de la toxoplasmosis no cumple los criterios necesarios para considerarlo eficaz”. Independientemente del tiempo que separa a ambas recomendaciones, la discrepancia surge porque existen motivos fundamentados para ello.

Realizado este planteamiento previo, en la presente revisión no se hará referencia a las infecciones en las que existe uniformidad de criterios respecto a su inclusión en el cribado serológico sistemático durante el embarazo. Sólo se analizarán aquellas en las que existen ciertos interrogantes sobre su inclusión o exclusión.

## **CONSIDERACIONES AL CRIBADO PRENATAL DE LA TOXOPLASMOSIS**

La toxoplasmosis es una infección con posibilidad de transmisión vertical. Sólo la infección primaria en la madre se ha asociado con esta vía de transmisión. El riesgo de transmisión global de la toxoplasmosis durante el embarazo se estima en un 30%, siendo más eficaz al final de éste, aunque las consecuencias o la gravedad de las secuelas son inversamente proporcionales a la edad de gestación. Las formas subclínicas y la ausencia de manifestaciones clínicas en el 90% de las gestantes con infección aguda supone que el diagnóstico prenatal de la toxoplasmosis congénita sea difícil y se apoye, fundamentalmente, en las pruebas de laboratorio y en técnicas de imagen.

La seroprevalencia de la infección por *Toxoplasma gondii* en la gestante y la incidencia de toxoplasmosis congénita, presentan grandes diferencias de unos países a otros, lo que condiciona las estrategias de prevención a adoptar. En España, la prevalencia de marcadores serológicos de infección previa en la población de mujeres en edad fértil ha disminuido en los últimos años, encontrándose en torno al 25-35%, aunque existen diferencias según las distintas áreas geográficas (15-40%). No hay datos respecto a la incidencia de la toxoplasmosis congénita.

La prevención secundaria de la toxoplasmosis congénita se basa, principalmente, en el cribado serológico efectuado en la gestante. No obstante, en la actualidad, existe controversia respecto a la pertinencia de esta actividad, debido a las dudas surgidas en relación con el impacto sanitario de dichos programas y el coste derivado de los mismos. Estas dudas se fundamentan en una serie de ventajas e inconvenientes, según que el objetivo perseguido sea la detección de gestantes susceptibles o inmunes.

### **Ventajas e inconvenientes de la detección de gestantes susceptibles**

- a) **Inconvenientes.** El mayor problema es que no se ha desarrollado, por el momento, ninguna vacuna eficaz para inmunizar a las mujeres seronegativas contra la infección por *T. gondii*.
- b) **Ventajas.** Entre las ventajas hay que citar:
  - Su detección permite identificar a las gestantes con riesgo de contraer la infección y realizar la educación sanitaria oportuna. Existe consenso sobre la eficacia de la adopción de medidas higiénicas y hábitos culinarios para evitar la ingestión de ooquistes viables. Esta acción, disminuye el número de primoinfecciones durante la gestación, calculándose que sólo con la adopción de estas medidas durante el embarazo la incidencia de la infección por *T. gondii* disminuye en un 60%. Por esta razón, es imprescindible que las gestantes seronegativas reciban instrucciones precisas al respecto, ya que hay estudios que han demostrado que el riesgo de seroconversión es nueve veces mayor en las mujeres que no han recibido una

correcta información sobre las medidas de prevención a adoptar. Esta opción, representa la única forma de prevención primaria.

- La realización de estudios seriados durante el embarazo, permite detectar la seroconversión en la gestante (paso de ausencia a presencia de anticuerpos), única forma de realizar el diagnóstico definitivo de infección primaria mediante la utilización de técnicas serológicas.

### **Ventajas e inconvenientes de la detección de gestantes seropositivas**

#### **a) Inconvenientes.** Cabe mencionar lo siguiente:

- No existe un marcador serológico único que pueda diferenciar la infección aguda o reciente de la infección pasada. Asimismo, la combinación de varias pruebas, tampoco permite establecer con seguridad el momento en que se ha producido la infección, si es que ésta se produjo en el transcurso del último año. La justificación de este punto es la siguiente:
  - La presencia de IgM específica, no es sinónimo de infección reciente, debido a que puede detectarse desde seis meses hasta varios años después de la primoinfección. Aunque su negatividad descarta la infección en los seis meses previos, es importante resaltar que, dada la tendencia a disminuir la prevalencia de la infección en nuestra población, el valor predictivo positivo de este marcador será cada vez menos aceptable en el futuro.
  - La investigación de IgA, inmunoglobulina algo más específica que la IgM como indicador de infección reciente, tampoco aclara la situación. Puede persistir durante un año después de producirse la infección y su ausencia no excluye ésta, debido a que en un 5-15% de los casos no se detecta nunca.
  - La determinación de IgE como prueba complementaria para el diagnóstico de infección aguda, sólo se realiza en laboratorios especializados o de referencia.
  - La recomendación de efectuar, a toda gestante con una IgM positiva, la determinación en paralelo de IgG en dos muestras obtenidas con 2-4 semanas de diferencia para valorar la cinética de los anticuerpos IgG, no es siempre posible. En ocasiones, el seguimiento no se efectúa en el mismo centro y, en el caso de existir esta posibilidad, debe tenerse en cuenta, que sólo podrá observarse el incremento o el descenso del título de anticuerpos en aquellas gestantes en las que el control se haya realizado en la fase inicial de la infección, situación poco frecuente, por lo que el mantenimiento del título de IgG no descarta la infección durante ese embarazo.
  - En los últimos años, se ha utilizado el estudio de la avidéz de los anticuerpos IgG para diferenciar la infección primaria aguda de la respuesta IgM específica mantenida en el tiempo. La reacción se basa en investigar la avidéz o afinidad que tienen los anticuerpos de la clase IgG por su antígeno correspondiente. En la fase inicial de la infección (3-5 meses), la avidéz es baja, mientras que en la infección crónica se produce la situación contraria. Hasta el momento, es la mejor prueba disponible para documentar el tiempo de evolución de la infección y en una sola muestra, pero tampoco suministra resultados definitivos, dado que los anticuerpos de baja avidéz pueden persistir más de cinco meses e incluso un año después de haberse producido la infección. Asimismo, en una proporción considerable de sueros (aproximadamente, un 25%), los resultados de la avidéz de IgG son indeterminados y, por lo tanto, no son interpretables. Por otra parte, hay que tener en cuenta que la prueba no está estandarizada y que su realización no excluye la investigación de IgM debido a que algunos estudios han demostrado que más de un 16% de los casos, pueden existir simultáneamente baja avidéz de IgG e IgM negativa. Otro estudio demostró que el 40% de las mujeres con IgG anti-*Toxoplasma* demostrable en suero y ausencia de IgM presentaban baja avidéz de IgG o avidéz indeterminada.

Por lo tanto, como ya se ha mencionado, desde el punto de vista del diagnóstico serológico de la infección primaria por *T. gondii*, sólo la demostración de seroconversión en la gestante, supone el diagnóstico definitivo.

- No existe ninguna determinación serológica en la embarazada que demuestre la infección en el feto, siendo necesario recurrir a otros métodos, como el cultivo, las técnicas moleculares, e incluso se recomienda la inoculación al ratón, para detectar el parásito. La aplicación de cualquiera de estos métodos requiere la obtención de la muestra mediante procedimientos invasores que no están exentos de riesgo (1-2% de abortos inducidos en la amniocentesis y cordocentesis). Además, se debe considerar que los resultados que estos estudios proporcionan pueden no ser concluyentes, sólo se encuentran disponibles en determinados centros de la red sanitaria pública y privada y que una de las técnicas más utilizadas al efecto, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), carece de estandarización.
- No existe evidencia científica respecto a la efectividad del tratamiento farmacológico prenatal para disminuir la tasa de transmisión de la infección de la madre al feto. No obstante, sí parece influir en la reducción de la frecuencia y gravedad de las secuelas en el feto infectado.

b) **Ventajas:** en las personas inmunocompetentes, la identificación de mujeres inmunes a la infección, se considerará evidencia de protección al feto y no será necesario repetir la determinación en el presente embarazo ni en los futuros.

### **Otras posibilidades de prevención de la toxoplasmosis congénita**

La prevención terciaria está todavía en evaluación. Su realización se basa en la detección de IgM anti-*Toxoplasma* en la sangre del talón del recién nacido que se obtiene sobre papel secante para el cribado sistemático de enfermedades metabólicas. La utilidad real de esta forma de prevención necesita más estudios para demostrar las ventajas e inconvenientes de su aplicación y establecer cuáles son las cifras de seroprevalencia en donde su realización puede ser más coste-eficaz. Este cribado neonatal, lleva consigo asumir que no es posible realizar el tratamiento *in útero* del feto infectado, ni saber el número de gestantes con primoinfección durante el embarazo.

Por todo lo anteriormente expuesto, podría pensarse que la aplicación del programa de prevención primaria puede ser suficiente para prevenir la toxoplasmosis congénita en nuestro medio. No obstante, dado que la prevalencia de la infección por *T. gondii* varía según las diferentes áreas geográficas y, aunque su tendencia al descenso es un hecho, no se puede asumir todavía que la mayor parte de la población de mujeres en edad fértil es susceptible. Hasta disponer de más información o que se produzcan cambios epidemiológicos, puede ser recomendable continuar el cribado serológico de la toxoplasmosis teniendo como objetivo identificar a las mujeres susceptibles para aconsejar e incidir en los programas de prevención primaria y, al mismo tiempo, realizar periódicamente el seguimiento de las gestantes seronegativas para detectar la seroconversión producida por la primoinfección. Asimismo, sería conveniente incidir en la importancia de realizar el primer control serológico en la consulta preconcepcional.

### **OTROS MICROORGANISMOS DE TRANSMISIÓN VERTICAL EN LOS QUE NO ESTÁ JUSTIFICADO EL CRIBADO SEROLÓGICO SISTEMÁTICO**

En determinadas situaciones, puede plantearse ampliar el estudio serológico de ciertas infecciones que pueden transmitirse al feto o al neonato y que no están incluidas en el control serológico sistemático de la embarazada. Para realizar el estudio de estas

infecciones se deben tener en cuenta una serie de consideraciones. Entre ellas se encuentran los factores o situaciones de riesgo asociados a la gestante, los hallazgos clínicos o epidemiológicos que concurren y el beneficio obtenido por el feto, el neonato, e incluso la madre.

### **Virus de la hepatitis C**

La transmisión vertical del virus de la hepatitis C (VHC) ha sido demostrada, aunque no es frecuente. En España, el 90% de las infecciones pediátricas por el VHC se adquieren por esta vía. La viremia producida durante la infección es la causa de la infección fetal. La eficacia de la transmisión aumenta proporcionalmente con la carga viral, no encontrándose diferencias según el genotipo infectante. El porcentaje de transmisión estimado es un 5%, incrementándose hasta el 20-30% si existe coinfección con el VIH. La seroprevalencia de la infección por el VHC en la población general adulta se encuentra próximo al 2%, siendo 0,1-0,3% en la población pediátrica. El parto es el momento de mayor riesgo para la transmisión, produciéndose ésta por el contacto con la sangre de la madre. La adquisición de la infección a través de la leche materna es posible, aunque difícil de evaluar, desconociéndose aún el riesgo real. No obstante, parece existir una correlación entre los niveles de **RNA** del VHC en suero y la presencia de este virus en la leche materna.

Las pruebas serológicas disponibles para detectar la respuesta inmunológica producida por la infección del VHC han evolucionado y en estos momentos presentan buena sensibilidad con una especificidad aceptable. La detección de anticuerpos específicos frente al VHC (anti-VHC) indica una exposición previa al virus, pero no diferencia si la infección es aguda, crónica o resuelta. En la mayor parte de los casos (75-80%) se correlaciona con la presencia de RNA viral. En la gestante, la presencia de anticuerpos específicos frente al virus obliga a confirmar la infección. La detección de la viremia y la replicación viral suele efectuarse mediante la determinación cualitativa o cuantitativa del RNA vírico. Más recientemente, se ha incorporado la detección del antígeno del núcleo o *core* (VHCAg).

En la actualidad, **no está justificada** la realización sistemática de anti-VHC en la gestante por las siguientes razones:

- La detección de gestantes susceptibles carece de interés debido a que no se ha desarrollado, por el momento, ninguna vacuna eficaz para inmunizar a las mujeres seronegativas contra la infección por el VHC.
- La detección sistemática e indiscriminada de gestantes seropositivas tampoco es recomendable ya que: a) El tratamiento con antivirales durante el embarazo está contraindicado; b) No existen unas medidas claramente eficaces para prevenir la transmisión. En la actualidad, no existe una estrategia internacional consensuada (cribado serológico, tipo de parto, supresión de la lactancia materna ) respecto a las medidas a adoptar para prevenir la transmisión vertical del VHC. Las recomendaciones internacionales actuales no aconsejan explícitamente evitar el parto vaginal y realizar cesárea programada, ni retirar la lactancia materna; c) Las cifras actuales de prevalencia y el riesgo del 5% de transmisión vertical suponen que esta determinación, aplicada a la población general, no sea coste-efectiva.

Después de lo anteriormente expuesto, cabe comentar que pueden existir situaciones de riesgo definidas en donde podría ser conveniente la determinación de anticuerpos anti-VHC durante el embarazo (tabla 3). En estas circunstancias, el cribado permitiría identificar a los niños con riesgo de contraer la infección, realizar su seguimiento en el tiempo para diagnosticar precozmente la enfermedad y adoptar las medidas clínico-terapéuticas oportunas. Esta actuación también beneficia a la mujer que desconoce su infección, la cual puede adoptar medidas higiénico- sanitarias para el control de la misma y

recibir tratamiento si procede. Por tanto, esta opción podría influir positivamente en la epidemiología de la infección.

**Tabla 3. Situaciones especiales en las que podría considerarse la detección del VHC en la gestante.**

---

- Exposición a derivados sanguíneos con anterioridad a la identificación del VHC.
  - Historia de adicción a drogas por vía parenteral.
  - Inclusión en un programa de hemodiálisis.
  - Infección demostrada por el VIH o el VHB en la gestante.
  - Parejas sexuales de personas con infección por VHB, VIH o VHC.
  - Presencia o antecedentes de *piercing* o tatuajes.
  - Hipertransaminasemia no filiada
  - Gestantes procedentes de áreas geográficas con endemicidad alta.
  - Participantes de programas de reproducción asistida.
  - Personal sanitario.
- 

### Herpes Simple

El herpes genital está causado principalmente por el virus del herpes simple tipo 2 (VHS2) y, menos frecuentemente (5-15% de los casos, según datos en nuestro medio), por el herpes simple tipo 1 (VHS1). Las infecciones genitales producidas por uno u otro virus son clínicamente indistinguibles, pero las reactivaciones son 8-10 veces más frecuentes en el VHS2 que en el VHS1, por lo que el conocimiento del tipo de virus infectante puede tener interés desde el punto de vista del seguimiento futuro de la paciente. La complicación más importante de la infección genital producida por los VHS es el herpes neonatal, que se asocia con una gran morbilidad y mortalidad que sólo la introducción de antivíricos ha conseguido mejorar, de ahí la importancia de la prevención y diagnóstico. El riesgo de la infección en el neonato depende del tipo de infección materna (primaria o recurrente), la presencia o ausencia de anticuerpos específicos en la madre, la duración de la rotura de las membranas y el tipo de parto.

La primoinfección materna en los días que preceden al parto es la situación clínica asociada con mayor riesgo para la transmisión (85%), aunque ésta también puede ocurrir cuando se producen lesiones en la infección recurrente. Se asume que la transmisión es menos frecuente, aunque posible, y de aquí el mayor peligro para el control del herpes neonatal, cuando existe excreción asintomática del virus. Respecto al tipo de parto, el vaginal presenta riesgo mayor que la cesárea, siempre y cuando que ésta se realice antes de la rotura de membranas; sin embargo, esta operación no previene necesariamente el herpes neonatal. También están documentadas la transmisión intraútero (5%) y la postnatal (10%). Desde el punto de vista clínico, las consecuencias más graves para el neonato se producen por transmisión *in utero* en el transcurso de una primoinfección materna.

En los últimos años, se han desarrollado y comercializado métodos serológicos específicos de tipo que emplean como antígeno la glucoproteína G (gG) de VHS1 y VHS2 y que permiten diferenciar la respuesta específica frente a ambos virus. Desde el punto de vista técnico, es de destacar la importancia de elegir pruebas comerciales de detección serológica que utilicen antígenos recombinantes, debido a que algunas de las pruebas disponible pueden presentar reactividad cruzada entre ambos tipos de VHS.

A pesar de la distinta predominancia de ambos virus en los diferentes territorios anatómicos, la detección de anticuerpos específicos de tipo no permite distinguir la localización de la infección. En la población española se ha documentado que la seroprevalencia de VHS2 es inferior al 5%, no superando el 6% en las mujeres en edad



fértil, cifra muy inferior a la encontrada en otros países desarrollados. Estos datos coinciden con la escasa incidencia del herpes neonatal en nuestro medio. No obstante, las mujeres inmigrantes procedentes de países con mayor prevalencia de estas infecciones, pueden contribuir a modificar la actual situación epidemiológica. Con los antecedentes citados, y debido a que VHS2 es el virus principalmente asociado a la infección genital, sería éste el virus a controlar en la gestante. Sin embargo, teniendo en cuenta los estudios de coste-eficacia realizados en países con prevalencia baja de VHS2, como es nuestro caso, **no se justifica** la determinación sistemática de anticuerpos específicos frente a este virus durante el embarazo como estrategia de prevención del herpes neonatal por:

- **La detección de gestantes susceptibles** carece de interés, ya que no se ha desarrollado, por el momento, ninguna vacuna eficaz para inmunizar a las mujeres seronegativas contra la infección por los VHS. Además, la detección de gestantes susceptibles al VHS2, implicaría el estudio serológico del compañero sexual, y en el caso de ser positivo, realizar un seguimiento sistemático de la gestante a lo largo del embarazo para detectar la seroconversión. Estos controles son difíciles de efectuar en la práctica, incrementan los costes y no han demostrado un beneficio en la prevención del herpes neonatal..
- **La detección de gestantes seropositivas** al comienzo del embarazo tampoco garantiza la prevención de la infección en el neonato. Puesto que la profilaxis con antivirales no está aprobada, ni su eficacia demostrada, la única posibilidad sería identificar a las mujeres que experimentan la reactivación cuando se inicia el parto o en los días inmediatos, mediante técnicas de cultivo o amplificación. Este planteamiento es muy complejo y está técnicamente fuera del alcance de la gran mayoría de centros que atienden partos.

En conclusión, la educación sanitaria dirigida a utilizar métodos de barrera en las relaciones sexuales durante el embarazo o, principalmente, en el último trimestre del mismo, se reconoce como un método económico y eficaz para evitar la transmisión del herpes genital y por tanto útil para prevenir el herpes neonatal. Otra posibilidad de actuación es realizar un diagnóstico precoz mediante la detección directa del virus en los neonatos con sospecha de herpes neonatal, con el fin de instaurar un tratamiento específico lo antes posible. Esta opción, aunque plantea problemas de índole práctica, debe tenerse en cuenta a la hora de destinar los recursos que puedan ser consumidos por el cribado serológico sistemático de la infección durante el embarazo.

Después de lo anteriormente expuesto, cabe comentar que pueden existir situaciones de riesgo clínicamente muy definidas en donde, junto con otras medidas de diagnóstico clínico, podría justificarse la determinación de anticuerpos anti-VHS2 específicos de tipo durante el embarazo, por ejemplo, a) cuando la pareja de la gestante padece herpes genital y se desconoce la situación inmunológica de la embarazada frente este virus, y b) en las mujeres embarazadas con prácticas de riesgo para adquirir infección por VHS2, con objeto de detectar tanto susceptibilidad como seropositividad. En ambos casos, el conocimiento del estado inmune de la gestante frente al virus permitiría elegir la estrategia de prevención más adecuada. Así, si existe susceptibilidad a la infección, aconsejar las medidas de prevención primaria antes citadas, y valorar la posibilidad de realizar un seguimiento serológico durante el embarazo para detectar la posible seroconversión. Si por el contrario, la gestante es seropositiva, una posible acción preventiva podría ser la observación de la mucosa genital antes del parto para buscar las lesiones características, detectar el virus si procede y decidir el tipo de parto a efectuar.

## **Virus varicela-zóster (VVZ)**

La varicela materna durante el embarazo supone un riesgo para el feto o el recién nacido, según se adquiera al principio o al final de la gestación, pudiendo producir el síndrome de varicela congénita o infección perinatal, respectivamente. Por el contrario, el herpes zóster durante el embarazo no se ha asociado a morbilidad fetal significativa. La primoinfección adquirida en el primer trimestre supone un riesgo de infección fetal (varicela congénita), mientras que, la adquisición de la infección entre las semanas 20 a 40 presenta escasos problemas para el feto. Sin embargo, entre los cinco días previos y los 2-5 días posteriores al parto aumenta el riesgo de padecer varicela neonatal. La transmisión varía con la edad gestacional; antes de las 28 semanas, el porcentaje de transmisión estimado se encuentra entre el 5-10%, aumentando al 50% a partir de la semana 36.

Estudios seroepidemiológicos recientes realizados en la población española indican que superados los 15 años de edad, el 95% de las personas han contraído la infección, sin que existan diferencias en cuanto a sexo, lugar de residencia, nivel de instrucción y clase social. Las recomendaciones de la SEIMC, todavía vigentes y publicadas en 1993, consideraban que, ante la inexistencia de una vacuna recomendable para la población general, la estrategia de prevención de la varicela congénita se debe basar en el diagnóstico de los casos de varicela en embarazadas a término, para establecer la terapia adecuada en el neonato. Recientemente se ha producido la autorización de una vacuna para adultos y adolescentes sanos mayores de 13 años que sean seronegativos al virus, pero el hecho de tratarse de una vacuna de virus vivos atenuados (cepa OKA) contraindica su empleo en las gestantes, por lo que a efectos prácticos, no modifica las recomendaciones existentes respecto al cribado serológico de esta infección en el embarazo.

En la actualidad, no existen datos reales disponibles respecto a la importancia de la infección congénita por el VVZ en nuestro medio, pero todo parece apuntar a que no constituye un problema importante de salud pública. Por lo que respecta a la transmisión perinatal, ésta se asocia siempre a infecciones sintomáticas en la gestante en los momentos inmediatamente previos y posteriores al parto, permitiendo adoptar en el recién nacido las medidas preventivas y terapéuticas oportunas: administración de inmunoglobulina específica o tratamiento antiviral, respectivamente. En consecuencia, hasta disponer de datos más concluyentes, **no se aconseja el cribado serológico** sistemático en la gestante.

Por lo tanto, la estrategia de prevención en mujeres sin historia clínica documentada de varicela o zóster se debe basar en la identificación preconcepcional de las que sean susceptibles de contraer la infección primaria, para determinar la presencia de anticuerpos anti-VVZ y recomendar la vacuna si procede (al ser una vacuna de virus vivos hay que evitar el embarazo en los tres meses siguientes). Esta recomendación se dirige especialmente a las mujeres en edad fértil cuya actividad profesional (personal docente, guarderías infantiles, sanitarios, trabajadores en residencias geriátricas o con personas en riesgo) implique el contacto directo con enfermos de varicela o herpes zóster.

Existe una excepción en la que podría considerarse la conveniencia de realizar la detección serológica de anticuerpos anti-VVZ. Se trata de aquellas gestantes que se encuentran en los tres primeros meses de embarazo o en los últimos días previos al parto, sin historia clínica o antecedentes de varicela o zóster y que se ven expuestas a un caso de varicela en el ambiente familiar o laboral. En esta situación, el conocimiento del estado inmune podría ser beneficioso en dos sentidos. En primer lugar, si la gestante resulta ser seropositiva frente al VVZ (situación muy habitual), el resultado permitiría evitar la angustia de ésta. Por el contrario, si finalmente el estudio serológico confirma que es susceptible a la infección, se podrían adoptar las medidas de control oportunas, como una vigilancia más estrecha de la madre y del recién nacido y, eventualmente, la administración de profilaxis o tratamiento en este último.

## Citomegalovirus

El citomegalovirus (CMV) es un herpesvirus con capacidad teratógena reconocida. En la actualidad, es la causa más frecuente de infección congénita de origen viral. La infección en el feto es consecuencia de la viremia en la gestante; por tanto, el mayor riesgo para la transmisión se produce con la infección primaria (40-50%), siendo mucho menor en las reactivaciones (0,3-0,5%). Parece que el porcentaje de transmisión aumenta con la edad gestacional. Es importante distinguir entre riesgo de transmisión y manifestaciones clínicas en el neonato, que no siempre son paralelos. A efectos prácticos, los casos graves de infección neonatal se limitan casi exclusivamente a la primoinfección materna adquirida durante el primer trimestre del embarazo. También existe la transmisión perinatal, a través del parto o inmediatamente después de éste, por lo general como consecuencia de la lactancia materna, pero la infección en el neonato suele ser inconsecuente desde el punto de vista clínico.

En nuestro medio la seroprevalencia de CMV en mujeres en edad fértil es cercana al 75%, pudiendo aumentar con la edad, el *status* socioeconómico bajo y la existencia previa de hijos. En la actualidad, hay datos que sugieren un cierto descenso del porcentaje de la infección en la población general, probablemente relacionado con la mejoría de las condiciones sanitarias y socioeconómicas. Aunque existen pruebas serológicas fiables que permiten determinar el estado inmune frente al virus, la investigación de anticuerpos anti-CMV no suministra una información útil dirigida a la prevención de la transmisión vertical por este virus y **no se aconseja el cribado serológico** en la gestante por:

- **La detección de gestantes susceptibles carece de interés**, entre otras razones porque: a) no se ha desarrollado, por el momento, ninguna vacuna eficaz para inmunizar a las mujeres seronegativas; b) el CMV es endémico en la población, con prevalencia alta y con mecanismos de transmisión múltiples. Por este motivo, no es posible definir todos los factores o situaciones de riesgo que permitan adoptar medidas preventivas de tipo higiénico-sanitario para evitar la infección en las mujeres seronegativas; c) la infección en el individuo normal suele ser asintomática, con lo que no es posible identificar todas las posibles fuentes de infección en el entorno de la gestante seronegativa.
- **Tampoco la detección de gestantes seropositivas** al comienzo del embarazo, garantiza la prevención de la infección en el neonato puesto que no es posible administrar tratamientos antivirales, dada su embriotoxicidad. Además, en el supuesto de que ésta se produzca, hay que recordar que las infecciones neonatales adquiridas por reactivación de un virus latente o reinfección en la madre, como es el caso, son mayoritariamente asintomáticas. A lo mencionado, cabe añadir, que, las pruebas serológicas no permiten diferenciar ni la reactivación ni la reinfección, por lo que habría que recurrir a métodos directos (cultivo, técnicas moleculares, etc.) que, como es obvio, están fuera de todo planteamiento real.

En resumen, por todo lo expuesto, la prevención de la infección por CMV durante el embarazo se circunscribe a la adopción de las medidas higiénico-sanitarias de tipo general y la práctica de éstas de forma regular.

## Parvovirus B19

La infección por el parvovirus B19 (PVB19) contraída durante el embarazo puede ser causa de *hydrops foetalis* y pérdida fetal. No se ha establecido claramente su capacidad teratógena. La viremia producida durante la primoinfección es la causa de la infección fetal. El riesgo de infección de una mujer expuesta a un caso de eritema infeccioso varía según el tipo de exposición: 50% de seroconversión en caso de convivencia con un niño enfermo, 30% si el contacto se produce en centros escolares o guarderías y 20% si el contacto se

adquiere en la comunidad. El porcentaje de transmisión general es del 33%, variando y aumentando con la edad gestacional.

En el caso de que se produzca una primoinfección materna, la pérdida del feto no es frecuente (1-9%), como tampoco lo es la aparición de *hydrops foetalis* (1-3%). En general, la infección de la gestante por este virus conduce al nacimiento de un niño sano. Las consecuencias de la exposición del feto al PVB19 son diferentes según el trimestre de gestación. El primer trimestre y principios del segundo se asocian a un mayor riesgo de pérdida fetal (15-32%), dependiendo de la existencia o no de eritema infeccioso en la gestante. La aparición de *hydrops foetalis* es más frecuente en el segundo trimestre, aunque también se han descrito casos en el primero. En el tercer trimestre la infección fetal suele ser más benigna.

En España, la seroprevalencia de la infección en mujeres en edad fértil se estima en torno al 70%, aunque podría variar según la localización geográfica, aumentando con la edad y con la existencia previa de hijos. Existen métodos serológicos que permiten determinar el estado inmune frente al virus. No obstante, la investigación de anticuerpos anti-PVB19 no suministra una información útil dirigida a la prevención de la transmisión vertical por este virus y **no se aconseja el cribado serológico** en la gestante. Así, la detección de las mujeres que son seropositivas al comienzo del embarazo tan sólo tiene interés desde el punto de vista epidemiológico. Tampoco la posibilidad de detectar una gestante susceptible aporta información útil, por los siguientes motivos:

- No se ha desarrollado, por el momento, ninguna vacuna eficaz para inmunizar a las mujeres seronegativas contra la infección por el PVB19.
- No es posible prevenir la infección de la gestante. Aproximadamente, el 30% de las infecciones son asintomáticas y, en aquéllas que cursan con síntomas, los pacientes son infecciosos antes de presentarlos. En las gestantes que por su actividad laboral (personal docente, sanitario, guarderías infantiles, etc.) puedan estar más expuestas al virus, no se ha demostrado que sea eficaz retirarlas de su puesto de trabajo como medida para prevenir la infección.
- Las consecuencias de la infección en el feto no se pueden prevenir o tratar. No existe un tratamiento específico para la infección durante el embarazo. Asimismo, más del 90% de las pérdidas fetales son abortos o muertes *in utero* sin evidencia de *hydrops foetalis*, única forma de presentación que puede beneficiarse de una posible acción terapéutica, aunque sólo en el 30% de los casos en que se produce, la transfusión sanguínea intrauterina puede ser eficaz para prevenir la pérdida del feto.

## CONSIDERACIONES FINALES A MODO DE CONCLUSIONES

La prevención de la infección congénita y perinatal mediante la realización de controles serológicos en la gestante debe efectuarse según la situación epidemiológica de cada país y la evidencia científica existente respecto a las infecciones a controlar en cada caso. Con el conocimiento actual, está fuera de toda duda la conveniencia del cribado serológico de la rubéola, lúes, hepatitis B y VIH, y así lo reconocen grupos de expertos de las sociedades científicas implicadas en las infecciones neonatales, como es el caso de la SEIMC y la SEGO. Por el contrario, carece de interés la detección serológica en las gestantes para los virus de la hepatitis C, herpes simple, varicela-zóster, citomegalovirus y parvovirus B19, por lo que no se recomienda una estrategia sistemática con carácter general; sí que, en cambio, pueden existir circunstancias clínicas o epidemiológicas muy concretas que aconsejen la detección de anticuerpos frente a algunos de estos patógenos en determinadas pacientes. En nuestro país, el mayor punto de debate se sitúa actualmente en la conveniencia de realizar el cribado sistemático frente a la toxoplasmosis, existiendo razones a favor y en contra. Éste sería un buen ejemplo acerca de la oportunidad de crear grupos multidisciplinares que, a nivel estatal, coordinasen estudios y orientasen sobre la

política a adoptar al respecto, por ejemplo a instancias y en el seno de las sociedades científicas implicadas. No en vano, las infecciones de transmisión vertical representan un problema de salud pública de primera magnitud y su detección está sometida a un consumo de recursos no despreciable que podrían utilizarse para otros requerimientos del sistema.

## BIBLIOGRAFÍA

- ANÓNIMO. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Prevention of varicella: Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIPP). MMWR 1996; 45 (RR11):1-25.
- ANÓNIMO. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Control and prevention of rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome. MMWR 2001; 50 (RR12):1-23.
- ANÓNIMO. CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002; 51(RR-6):1-80.
- ANÓNIMO. SOCIEDAD ESPAÑOLA DE GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA. Asistencia prenatal al embarazo normal. Recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Madrid: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, 2002; número 2.
- ECHEVARRÍA JM, DELGADO A, FUERTES A, GUERRA L, GUTIÉRREZ C, PRIETO J. Serología de la embarazada. En: Picazo J (ed). Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 1993; número 4.
- FABRE E, BARTHA JL, DE MIGUEL JR *et al.* Grupo de consenso sobre toxoplasmosis. Prog Obstet Ginecol 2003; 46:319-332.
- FOULON W, NAESSENS A, HO-YEN D. Prevention of congenital toxoplasmosis. J Perinat Med 2000; 28:337-345.
- HADZIC N. Hepatitis C in pregnancy. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2001; 84:201-204.
- HANLIN RB. Congenital infections and preconception counseling. J S C Med Assoc 2002; 98:277-280.
- LEBECH M, JOYNSON DHM, SEITZ HM *et al.* Classification system and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15:799-805
- KIMBERLIN DW. Neonatal herpes simplex infection. Clin Microbiol Rev 2004; 1:1-13.
- ORTEGA-BENITO JM. Cribado prenatal de la toxoplasmosis congénita. Med Clin (Barc) 2001; 116:385-389.
- DE ORY F, PACHÓN I, ECHEVARRÍA JM, RAMÍREZ R. Seroepidemiological study of Herpes simplex virus in the female population in the autonomous region of Madrid, Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18:678-680.

- PUJOL-RIQUÉ M, QUINTÓ LL, DANÉS C *et al.* Seroprevalencia de la toxoplasmosis en mujeres en edad fértil (1992-1999). *Med Clin (Barc)* 2000; 115:375-376
- REMINGTON JS, THULLIEZ P, MONTOYA JG. Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. *J. Clin Microbiol* 2004; 42:941-945.
- REVELLO MG, GERNA G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 2002; 4:680-715.
- ROBERTS A, HEDMAN K, LUYASU V *et al.* Multicenter evaluation of strategies for serodiagnosis of primary infection with *Toxoplasma gondii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:467-474.
- ROBERTS EA, YEUNG L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002; 36(supl 1):S106-S113.
- SHELL FEAN W, CHANG FUNG Y, CINCOTTA RB, TILSE M. Human parvovirus B19 infection in pregnancy: Should screening be offered to the low-risk population?. *Aust N Zeeland J Obstet Gynecol* 2002; 42:347-351.
- SUÁREZ A, OTERO L, DE LA GUERRA GV *et al.* Inmunidad a varicela y parvovirus B19 en mujeres embarazadas de Gijón, España. *Med Clin (Barc)* 2002; 119:171-173.
- WILSON JMG, JUNGER G. Principles and practice of screening for disease. *Public Health Papers* (nº 34). Ginebra: Organización Mundial de la Salud, 1968.

**Tabla 2. Principales microorganismos que causan infección de transmisión vertical en humanos.**

Microorganismo	Formas de transmisión	Infección en la gestante asociada con riesgo de transmisión vertical	Patología en el neonato	Riesgo de transmisión		Tratamiento específico en el embarazo	Vacuna disponible
				Semana de gestación	Infección fetal%		
Rubéola	Transplacentaria	Primoinfección	Rubéola congénita	3-12 13-16 > 16	85% 35% Mínimo	No	Sí
<i>Toxoplasma gondii</i>	Transplacentaria	Primoinfección	Toxoplasmosis congénita	< 6 6-12 13-24 25-36 >37	1% 14% 29% > 60% 90%	Sí	No
<i>Treponema pallidum</i>	Transplacentaria Intraparto	Primaria o secundaria  Latente temprana Latente tardía	Sífilis congénita Sífilis	Muy eficaz después de la cuarta semana	75%  40% 10%	Sí	No
Virus de la hepatitis B	Intraparto	HBsAg (+) Mayor riesgo Ag-HBe (+)	Hepatitis neonatal	Parto	20% si Anti-HBe (+) 90% si HBeAg (+)	No	Sí
VIH	Transplacentaria Intraparto	Viremia (más riesgo si es elevada)	SIDA pediátrico VIH		25% sin tratamiento <5% con tratamiento	Sí	No
Virus de la hepatitis C	Intraparto	Viremia elevada Mayor riesgo si VIH +	Hepatitis C		< 5-10% VIH (-) 20-30% VIH (+)	No	No
Citomegalovirus	Transplacentaria	Primoinfección	CMV congénita <sup>a</sup>	12 24 >24	25-35% 35-45% 45-75% 0,5%	No	No
	Intraparto Postparto	Reactivación o reinfección	CMV perinatal <sup>b</sup>	Parto y lactancia	20-50%		
Virus herpes simple 1 y 2	Transplacentaria Intraparto	Primoinfección Reactivación Reinfección	Herpes neonatal	Próxima al parto	40-50% 1-3% 1-3%	No	No
Virus varicela zóster	Transplacentaria Intraparto	Primoinfección	Varicela congénita Varicela perinatal	< 28 28-36 >36	5-12 % 25 % 50 %	No	Sí
Parvovirus B19	Transplacentaria	Primoinfección	Pérdida fetal <i>Hydrops foetalis</i>	< 4 5-16 > 16	0 % 15 % 25-70 %	No	No

<sup>a</sup>Los cuadros graves se asocian con la primoinfección materna durante los tres primeros meses de gestación.

<sup>b</sup>La infección perinatal no se asocia con consecuencias graves para el recién nacido, al menos a corto y medio plazo.