



Consenso de Infecciones Perinatales

Comité de Infectología

Secretario: Dr. José Marco del Pont

Prosecretaria: Dra. Angela Gentile

CEFEN

Secretaria: Dra. Carmen Vechiarelli

Prosecretaria: Dra. Cristina Bocaccio

INDICE

I Infecciones perinatales bacterianas

1. Sífilis congénita

2. Infección por estreptococo beta-hemolítico grupo B
3. Listeria monocytogenes

II Infecciones perinatales virales (I)

1. Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)
2. Virus de la hepatitis (VHB)
3. Virus de hepatitis C
4. Herpes simple

III Infecciones perinatales virales (II)

1. Infección por citomegalovirus

2. Rubéola
3. Varicela zóster

IV Infecciones perinatales parasitarias

1. Toxoplasmosis
 2. Enfermedad de chagas
-

Introducción

En la década del 70 se incorporó el término TORCH para agrupar a aquellos agentes que producen infección intrauterina. Con el correr de los años, nuevos agentes han sido incorporados por ej. Chagas, Hepatitis B, C, HIV etc., por lo que se debe tener en cuenta que la sigla Torch no debe ser utilizada simplemente como el término para solicitar un estudio.

El trabajo en conjunto con los obstetras es de fundamental importancia, ya que la mayoría de los recién nacidos infectados son asintomáticos y sólo se sospechará el agente causal a partir de los estudios maternos. La ausencia de éstos genera confusión y un alto costo económico. Cada agente debe ser estudiado en forma particular. Debe recordarse que las IgG maternas atraviesan placenta y que su detección en el recién nacido no implica infección. La detección de anticuerpos de tipo IgM e IgA es diagnóstico pero su sensibilidad no siempre es elevada. Ciertos agentes deben buscarse por métodos directos siendo de escasa utilidad la búsqueda de anticuerpos.

El manejo de los niños infectados requiere la intervención oportuna de equipos médicos especializados y de laboratorio con experiencia en el diagnóstico de estas infecciones.

El objetivo de este consenso es señalar los aspectos más destacados de los agentes causales de infecciones perinatales, proponiendo una estrategia diagnóstica específica y jerarquizando a aquéllos con posibilidades terapéuticas y de mayor prevalencia en nuestro país.

Arch. Argentinos de Pediatría/1999/ Vol 97:3

I Infecciones perinatales bacterianas

Coordinadores: Dr. Raúl Ruvinsky, Dra. Miriam Bruno y Dra. María Rial

Participantes: Dra. R. Corazza, Dra. M. Janes, Dra. T. S. de Rotmen, Dra. M. Rodriguez, Dra. M. Serján, Dr. H. Freilij y Dra. I. Kurlat

1. Sífilis congénita

2. Infección por estreptococo beta-hemolítico grupo B

3. Listeria monocytogenes

Sífilis congénita

El agente etiológico es una espiroqueta: el *Treponema pallidum*.

La infección se transmite por contacto sexual, por vía transplacentaria, por transfusiones o por contacto con lesiones húmedas habitadas.

La sífilis congénita se adquiere a partir de una madre infectada que no haya recibido tratamiento adecuado. El pasaje por vía transplacentaria puede producirse en cualquier momento de la gesta o durante el parto. La tasa de transmisión es de un 80-90% durante la fase secundaria de la infección con un 40% de abortos o mortinatos y disminuye lentamente en etapas más avanzadas de la infección materna. El riesgo de transmisión es mayor en el tercer trimestre de embarazo.

La sífilis adquirida se contagia principalmente por contacto sexual con una pareja infectada. Las lesiones húmedas de la etapa primaria y secundaria son contagiosas por presentar alta concentración de espiroquetas. La vía transfusional es poco frecuente dado el control de la sangre y hemoderivados por los servicios de hemoterapia.

Epidemiología

La sífilis es una enfermedad de distribución mundial con una mayor prevalencia en zonas urbanas. En nuestro país, la prevalencia de infección en mujeres embarazadas que se asisten en hospitales públicos varía de un 1 a 3%. En el área pediátrica, la población de riesgo son los recién nacidos de madres infectadas y los adolescentes. La epidemia por HIV ha incrementado la aparición de nuevos casos y el riesgo de mayor morbilidad.

Clínica

Sífilis adquirida

Se divide en 3 estadios:

- Fase primaria: es expresión del ingreso del *Treponema pallidum*. Se manifiesta por úlceras indoloras (chancro de inoculación) en piel y mucosas, que se localizan con mayor frecuencia en la zona genital.
- Fase secundaria: se caracteriza por alta espiroquetemia. Clásicamente se presenta con lesiones maculopapulares (sífilides) en piel, con afectación de palmas y plantas. En la zona genital y anal pueden observarse condilomas planos. En pocas oportunidades se manifiesta un compromiso sistémico con fiebre, adenopatías, hepatoesplenomegalia y artralgias.
- Período de latencia: se caracteriza por ausencia de lesiones y puede presentar recurrencias de lesiones de la fase secundaria.

- Fase terciaria: es expresión de lesiones por mecanismos inmunológicos en pacientes adultos no tratados, muy comœn en la etapa preantibiótica, de rara observación en la actualidad. Se expresa clínicamente por vasculitis a nivel de grandes vasos (aortitis), compromiso del SNC (neurosífilis), gomas en piel, SNC o lesiones óseas.

Sífilis congénita

El pasaje transplacentario del *T. pallidum* puede producir diferentes daños. En los pacientes sintomáticos, se observan con mayor frecuencia las lesiones mucocutáneas, siendo las más precoces el pénfigo ampollar palmoplantar con descamación y formación de colgajos epidérmicos, las lesiones maculopapulosas (sífilides) que pueden ulcerarse en las zonas periorificiales, lesiones ulcerosas en mucosa nasal (coriza sífilítica), onixis, perionixis y alopecia.

Lesiones óseas: osteomielitis, periostitis y osteocondritis se registran infrecuentemente en la actualidad; estas lesiones pueden expresarse con impotencia funcional del miembro afectado (pseudoparálisis de Parrot).

El compromiso sistémico se expresa por hepatoesplenomegalia, hepatitis neonatal, síndrome nefrítico o nefrótico, neumonitis, anemia, hidrops no inmunológico.

Compromiso del SNC: estos neonatos pueden presentar meningoencefalitis con aumento de células o proteínas en el LCR. No existe un método diagnóstico que permita descartar compromiso del SNC en pacientes asintomáticos.

La infección cercana al parto genera un neonato asintomático, inclusive con VDRL negativa, que presentará síntomas en meses posteriores o permanecerá asintomático y sólo será detectado por estudios serológicos en años posteriores.

Las manifestaciones tardías clásicas se producen en los niños no tratados con afectación del SNC, hueso, dientes, ojos y piel. Son de muy rara observación en la actualidad.

Diagnóstico

El diagnóstico de certeza se alcanza con la visualización del agente, el que puede ser detectado en lesiones habitadas en la fase primaria y secundaria de la infección mediante el microscopio de campo oscuro o mediante pruebas de inmunofluorescencia directa del material de la lesión. Estas técnicas presentan poca sensibilidad, por lo que el diagnóstico suele basarse en los estudios serológicos.

Aislamiento: El *T. pallidum* no se cultiva *in vitro*; la œnica forma de multiplicación es la inoculación en testículo de conejo, prueba costosa y de poca utilidad práctica.

PCR: La técnica de reacción en cadena de polimerasa ha demostrado su utilidad, especialmente para el estudio del compromiso del SNC en pacientes inmunosuprimidos y en neonatos. Por el momento, son técnicas que requieren un equipamiento no siempre disponible y su utilización está restringida a centros de referencia.

Pruebas serológicas

Utilizan antígenos treponémicos y no treponémicos.

Pruebas no treponémicas: VDRL y RPR. Detectan anticuerpos anticardioliipina. Siempre deben solicitarse pruebas cuantitativas. Estas pruebas presentan falsos negativos en la fase primaria de la infección, en la infección perinatal reciente y ante un exceso de complejos antígeno anticuerpo (fenómeno de prozona). Se observan falsos positivos en colagenopatías, enfermedades autoinmunes, TBC, mononucleosis, endocarditis, abuso de drogas, embarazo. En general, las reacciones falso positivo se producen con títulos bajos.

Toda prueba positiva debe ser confirmada por pruebas treponémicas. Estas pruebas son útiles para el diagnóstico y seguimiento postratamiento.

Pruebas treponémicas: Detectan anticuerpos específicos contra el *T. pallidum*. Son altamente sensibles y se mantienen reactivas en un alto porcentaje de pacientes, luego del tratamiento antibiótico. Las técnicas más utilizadas son: FTA-Abs (inmunofluorescencia) y TPHA (hemaglutinación). Falsos positivos se observan en otras enfermedades por espiroquetas: leptospirosis, enfermedad de Lyme, fiebre por mordedura de ratas, frambesia y pinta.

Otras técnicas

Western-blot: El estudio mediante esta técnica ha permitido la identificación de Ac IgM específicos contra un antígeno de 47 kDa. Estos estudios se han realizado en un pequeño número de pacientes.

ELISA: La purificación de diferentes proteínas específicas del *T. pallidum* ha permitido desarrollar esta técnica que presenta una alta sensibilidad y especificidad.

El dosaje de Ac de tipo IgM específicos por cualquiera de las técnicas anteriormente mencionadas presenta alrededor de un 20-40% de falsos negativos.

Pruebas diagnósticas en LCR

La evaluación del compromiso del SNC es difícil. Varias publicaciones han demostrado la presencia del *T. pallidum* en ausencia de alteraciones bioquímicas y reactividad de las pruebas serológicas habitualmente utilizadas. También ha sido demostrado el pasaje pasivo de anticuerpos de tipo IgG maternos a través de la barrera hematoencefálica generando una interpretación errónea de las pruebas serológicas en LCR. Dado que no se cuenta con pruebas diagnósticas que descarten fehacientemente el compromiso del SNC, todo neonato debe recibir la medicación antibiótica en dosis, vía y tiempo suficientes como para obtener niveles treponémicas en LCR.

Se recomienda el examen del LCR en las siguientes situaciones:

- Sífilis congénita con manifestaciones clínicas, títulos no treponémicos más de 4 veces los maternos.
- Sífilis congénita con diagnóstico posterior al período neonatal.
- Sífilis con más de un año de evolución.
- Pacientes HIV positivos.
- Cuando no se observe una disminución en los títulos de VDRL.
- Cuando hayan recibido tratamiento previo no penicilínico.

Diagnóstico de sífilis durante el embarazo

Deben solicitarse pruebas no treponémicas a toda embarazada como mínimo en el primero y al final del tercer trimestre.

Criterios diagnósticos en sífilis congénita

Caso confirmado:

1. Identificación del *T. pallidum* por microscopía de campo oscuro, fluorescencia directa u otra tinción especial que permita su identificación en lesiones del neonato, placenta, cordón umbilical o material de autopsia.
2. Niño > 7 meses: pruebas treponémicas y no treponémicas reactivas.

Caso probable:

1. VDRL reactiva.
2. Madre con VDRL y pruebas treponémicas reactivas.
3. Tratamiento no adecuado durante la gesta.A
4. Ausencia de seguimiento serológico que certifique la respuesta terapéutica.
5. Signos clínicos de infección congénita.B
6. Alteraciones radiológicas en huesos largos.
7. Títulos de VDRL mayores en el niño que en la madre.C
8. IgM específica reactiva.D

Comentario

A Tratamiento no adecuado: tratamiento no penicilínico o tratamiento penicilínico no finalizado 1 mes antes del parto.

B Los neonatos con infección muy cercana al momento del parto pueden ser asintomáticos y presentar VDRL negativa.

C La presencia de títulos mayores en el niño en relación a los de la madre no siempre está presente. Un 50% de los niños infectados presenta títulos iguales o menores a los maternos.

D Los Ac IgM específicos presentan un 20-40% de falsos negativos.

Estudios para el diagnóstico de sífilis congénita

Serología materna (VDRL y pruebas treponémicas)

Pruebas no treponémicas al neonato (VDRL o RPR)

Examen clínico

Rx de huesos largos

Punción lumbar (citoquímico y serología)*

Hemograma y recuento de plaquetas

Hepatograma

Orina completa

Rx tórax

Valoración visual y auditiva

Serología HIV materna

* En las situaciones descritas anteriormente

HIV y sífilis

La asociación epidemiológica de estas entidades va más allá de la transmisión conjunta de enfermedades de transmisión sexual. La presencia de lesiones ulcerosas, como los chancros genitales, favorecen la transmisión sexual del virus de HIV. Los pacientes HIV reactivos presentan mayor número de complicaciones y progresión a la neurosífilis. La evaluación serológica de estos pacientes con pruebas no treponémicas se ve dificultada por un estímulo policlonal asociado a la infección por HIV con la posibilidad de resultados falsos positivos. Estos pacientes requieren un seguimiento muy cercano evaluando el compromiso del SNC debiendo recibir igual tratamiento que la población general.

Tratamiento

Sífilis en la embarazada

Penicilina G benzatínica 2.400.000 U por vía IM semanal, 3 dosis.

Alternativas terapéuticas: Eritromicina por 14 días, tetraciclina o doxiciclina por 14 días, ceftriaxona por 10 días.

Sífilis congénita

Caso confirmado o presuntivo (según edad al diagnóstico).

Edad < 7 días Penicilina G cristalina 100.000 U/kg/día vía IV en 2 dosis por 10 días.

Edad 7-28 días Penicilina G cristalina 150.000 U/kg/día vía IV en 3 dosis por 10 días.

Edad > 28 días Penicilina G cristalina 200.000-300.000 U/kg/día vía IV en 4 dosis por 10 días.

En niños con bajo riesgo de sífilis congénita (hijos de madre adecuadamente tratada, con controles serológicos y HIV negativa) y que no se asegure seguimiento adecuado.

Sífilis congénita de diagnóstico tardío y/o retratamiento

En niños se recomienda penicilina G acuosa 200.000-300.000 U/kg/día (50.000 U/kg cada 4 a 6 horas) por 10-14 días (dosis máxima 24 millones U). Algunos autores sugieren indicar a continuación 1 dosis de penicilina G benzatínica.

Reacción de Jarisch-Herxheimer: episodio febril que se acompaña de mialgias y cefaleas y que aparece en las primeras 24 horas del tratamiento. Se indicará tratamiento sintomático.

Estudio de seguimiento

Deberá realizarse un correcto seguimiento de la embarazada y del niño para verificar una adecuada respuesta terapéutica. Se realizará el seguimiento clínico y serológico al mes, 2, 4, 6 y 12 meses postratamiento, solicitándose pruebas no treponémicas. Una disminución sostenida en el título de estas pruebas es indicador de una adecuada respuesta terapéutica.

Un repunte en los títulos es indicación de nuevo tratamiento, previa evaluación del compromiso del SNC y descartar infección HIV. En los pacientes con sífilis congénita, esta prueba se negativizará a los 12-18 meses postratamiento.

En general, las pruebas treponémicas se mantendrán positivas.

En los lactantes no infectados que presenten serología reactiva al nacimiento, por pasaje de anticuerpos maternos, los títulos de anticuerpos detectados por pruebas treponémicas y no treponémicas deben disminuir hacia los 3 meses y ser negativos a los 7 meses de edad.

En los neonatos con compromiso clínico y citoquímico del SNC deberá realizarse el estudio del LCR a los 6 meses postratamiento. Hallazgos anormales justificarán un retratamiento.

Otros estudios incluirán valoración auditiva y visual a los 6 y 12 meses.

Medidas de control

Un adecuado diagnóstico, tratamiento y seguimiento serológico de la embarazada evitarán la aparición de casos de sífilis congénita.

Todas las embarazadas deben evaluarse, como mínimo, con pruebas no treponémicas (VDRL o RPR) al comienzo de la gesta y en el momento del parto.

Se debe investigar con pruebas serológicas a todo el grupo familiar del caso índice (incluyendo a los hermanos) para descartar infección asintomática.

Todos los contactos sexuales recientes de una persona con sífilis adquirida deben ser estudiados mediante pruebas no treponémicas e indicarse tratamiento adecuado.

Aislamiento

Aislamiento de secreciones las primeras 24 horas de tratamiento. Se deberá utilizar guantes si el lactante o niño presenta lesiones abiertas y húmedas o sangrantes.

Infección por estreptococo beta-hemolítico grupo B

Agente etiológico

El estreptococo b-hemolítico grupo B (EGB) o *Streptococcus agalactiae* incluye 9 serotipos, el serotipo III predomina en las infecciones neonatales.

La infección se transmite previamente o durante el parto. El contagio puede ser también interhumano en el período posterior al nacimiento; esta forma de contagio directo con otros niños o personal colonizado es poco probable.

Epidemiología

El EGB forma parte de la flora habitual del aparato gastrointestinal y genitourinario, colonizando menos frecuentemente la faringe. La colonización durante el embarazo puede ser constante o intermitente y oscila entre el 5% y 35%. La incidencia de enfermedad neonatal en EE.UU. es de aproximadamente 1 a 4 por 1.000 recién nacidos vivos mientras que datos de nuestro país informan una incidencia de 0,6 a 1 por 1.000 recién nacidos vivos. La infección es más frecuente en el recién nacido pretérmino con peso menor a 2.000 g. Se presenta como sepsis precoz en aproximadamente el 75% de los casos. El riesgo de sepsis es de alrededor de 1 cada 100 a 200 madres colonizadas. El factor más importante es la exposición del recién nacido al microorganismo en el aparato genital materno, pero otros factores como el parto pretérmino, corioamnionitis materna, rotura de membranas más de 18 horas antes del nacimiento y la exposición a un alto inóculo por una cepa virulenta de EGB, pueden modificar en forma adversa la evolución del lactante. Otro factor importante es la concentración materna de anticuerpos séricos contra el polisacárido capsular de la cepa colonizante de EGB.

En los últimos 20 años se ha producido un incremento en el número de casos en diversas partes del mundo.

Manifestaciones clínicas

Es uno de los gérmenes que producen con mayor frecuencia infección bacteriana perinatal. En la embarazada, puede ser causa de infección urinaria, que se relaciona con un nivel alto de colonización genital, y es importante como microorganismo involucrado en la corioamnionitis y endometritis subclínica o clínica. El riesgo de fiebre posparto y endometritis es mayor en las pacientes colonizadas con EGB cuando se realiza cesárea. En algunos estudios se ha relacionado con bajo peso al nacer, parto prematuro, rotura prematura de membranas y muerte fetal. En el niño puede manifestarse como infección localizada o sistémica desde el nacimiento hasta los 3 meses, raramente después (excepto en pacientes con infección por HIV donde puede aparecer más tardíamente). La mayoría de los casos de inicio precoz y casi todas las infecciones mortales suceden en el primer día de vida. La enfermedad invasiva en los neonatos se clasifica basándose en el momento de comienzo. En la sepsis temprana, los síntomas aparecen dentro de la primera semana de vida y se caracteriza por distrés respiratorio, apnea, shock, neumonía y, menos frecuente, meningitis. En la sepsis tardía, los síntomas se presentan generalmente en la 3ª o 4ª semanas de vida y, menos frecuentemente, hasta los 3 meses como bacteriemia oculta o

meningitis. Pueden también presentarse infecciones localizadas como osteomielitis, artritis séptica y celulitis . La profilaxis intraparto y el tratamiento neonatal han mejorado las tasas de supervivencia específica en la enfermedad de inicio temprano.

Criterios diagnósticos

Desarrollo del germen en materiales habitualmente estériles. La serotipificación se realiza mediante la utilización de antisueros específicos. Pueden utilizarse pruebas rápidas como la de aglutinación de partículas de látex en suero, LCR y orina.

El 20% de los EGB presenta tolerancia a la penicilina.

Quimioprofilaxis intraparto

Penicilina G EV:

5.000.000 U iv en el inicio del trabajo de parto, seguida de 2.500.000 U cada 4 horas hasta el período expulsivo.

Alternativa:

Ampicilina: 2 g seguida de 1 g cada 4 horas.

En pacientes alérgicas a betalactámicos:

Clindamicina 900 mg iv cada 8 horas.

Listeria monocytogenes

Agente etiológico

Bacilo grampositivo pequeño, aeróbico, móvil, que produce una pequeña zona de hemólisis en agar sangre.

La infección se transmite por vía transplacentaria, vía ascendente o durante el parto.

Epidemiología

Se encuentra ampliamente distribuido en el ambiente, especialmente en los alimentos (leche no pasteurizada, quesos blandos, carne no cocida adecuadamente, embutidos y vegetales crudos). La colonización asintomática fecal y vaginal en la embarazada puede causar enfermedad neonatal.

La magnitud no es conocida en nuestro medio, en especial en embarazadas y recién nacidos.

Tasa de prevalencia estimada en Europa y EE.UU.: 13/100.000 recién nacidos vivos.

Manifestaciones clínicas

La infección en la embarazada puede asociarse a:

- feto muerto
- parto prematuro
- sepsis del recién nacido

En el neonato, los síntomas se presentan generalmente en forma tardía como resultado de la adquisición durante el canal de parto o del medio ambiente y posterior diseminación hematogena a partir del intestino.

El período de incubación para la transmisión por alimentos es de aproximadamente 21 días. No es considerada causa de aborto en la actualidad.

Las manifestaciones clínicas pueden ser similares a las manifestaciones por estreptococo grupo B. La depresión respiratoria, apnea, letargia y fiebre son los signos más frecuentes.

Formas clínicas habituales

- Comienzo temprano: Neumonía / Sepsis

Grupo de riesgo: RN con depresión neurológica

- Comienzo tardío: Meningitis

Criterio diagnóstico

Desarrollo del microorganismo de muestras de hemocultivo, LCR, meconio, aspirado gástrico, placenta, líquido amniótico u otros sitios infectados.

La serología es de escaso valor dado que la listeria comparte antígenos con otras bacterias.

Anatomía patológica de placenta: microabscesos y hallazgo de bacilos en los granulomas placentarios.

En casos de brotes epidémicos se han propuesto técnicas moleculares.

Tratamiento

Ampicilina más aminoglucósido como tratamiento inicial en infecciones severas.

Ampicilina o penicilina G con buena respuesta clínica y en infecciones no severas.

Alternativa: Trimetoprima-sulfametoxazol

En meningitis, la dosis recomendada es:

Penicilina G Edad < 7 días 250.000-450.000 U/kg/d cada 8 hs

Edad > 7 días 450.000 U/kg/d cada 6 hs

Ampicilina Edad < 7 días 200 mg/kg/d cada 8 hs

Edad > 7 días 300 mg/kg/d cada 4-6 hs

Duración del tratamiento

Infección invasiva (excepto meningitis): 10-14 días

Meningitis: 14-21 días

En el tratamiento empírico inicial para infecciones graves se recomienda la asociación con aminoglucósidos (gentamicina).

Las cefalosporinas no son activas contra *Listeria monocytogenes*.

Recomendaciones para la prevención de la infección neonatal

Tratamiento si se diagnostica la infección durante el embarazo.

Evitar durante el embarazo el consumo de productos lácteos no pasteurizados, quesos

blandos, carnes no cocidas adecuadamente, comidas rápidas que permanezcan a

temperatura ambiente por tiempo prolongado. Lavar exhaustivamente los vegetales crudos.

II Infecciones perinatales virales (I)

Coordinadores: Dra. E. Bogdanowicz y Dr. J. Marcó del Pont

Participantes: Dr. S. López Papucci, Dra. D. Liberatore, Dra. M. Martínez y Dra. G. Califano

1. Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)
2. Virus de la hepatitis (VHB)
3. Virus de hepatitis C
4. Herpes simple

Virus de la inmunodeficiencia humana (HIV)

Epidemiología actual de la infección por HIV en la población femenina y en Pediatría

Cabe destacar que la epidemia SIDA reconoce prevalencia en las poblaciones con conductas de riesgo, es de localización urbana y afecta más a los sectores marginales y pauperizados.

Las cifras que se muestran permiten apreciar con claridad la feminización de la epidemia y como consecuencia de este fenómeno, el aumento en la velocidad de crecimiento de los casos de transmisión vertical de la infección.

Drogas antirretrovirales

ITRN (Inhibidores de transcriptasa inversa nucleósidos)

Sólo hay estudios farmacocinéticos con AZT y 3TC en el embarazo.

Todos los ITRN han sido clasificados en categoría C por la FDA, excepto el ddI que es categoría B.

Todos los ITRN atraviesan la placenta en experiencias hechas en primates. Los que han demostrado mayor pasaje transplacentario son: AZT, d4T y 3TC.

ITR no N (Inhibidores de transcriptasa inversa no nucleósidos)

La nevirapina y la delavirdina han sido consideradas como drogas tipo C por la FDA. La nevirapina ha sido utilizada en una dosis única de 200 mg al comienzo del trabajo de parto junto con una dosis de 2 mg/kg al 2º o 3er día de vida del RN. Este podría ser un buen recurso terapéutico en mujeres con embarazos no controlados que no han recibido antirretrovirales en el curso de su gestación.

I de P (Inhibidores de proteasas)

Los estudios que combinan I de P junto con AZT y 3TC en el curso del embarazo están siendo evaluados.

Saquinavir, nelfinavir y ritonavir son clasificadas como drogas del tipo b y el indinavir como una droga tipo C.

Con ninguna de ellas hay demostración contundente de teratogenicidad.

El saquinavir tiene muy escaso pasaje transplacentario.

El indinavir podría tener mayor capacidad de producir cristalización de la droga en los riñones del RN.

Actualmente se conoce que los I de P son capaces de producir hiperglucemias, empeorar el manejo de la diabetes en pacientes con esta alteración metabólica de base y producir cetoacidosis diabética.

Si bien el embarazo es una condición diabetógena para la mujer, no hay datos que permitan aseverar que el uso de I de P en el embarazo incrementa los riesgos de desarrollar diabetes durante su curso.

Drogas como adefovir, abacavir, efavirenz y amprenavir son de reciente aparición, por lo cual no hay datos preliminares disponibles sobre estudios en embarazadas.

Protocolo ACTG 076:

Protocolo ACTG 076: Población estudiada

Redujo la transmisión perinatal de un 22,6% a un 7,6%.

La población estudiada fue:

- embarazadas entre la 14 a 34 semanas de gestación

- con CD4 \geq 200 células/ml

- sin terapia antirretroviral previa

- libres de signosintomatología

relacionada con la infección viral.

Los resultados obtenidos fueron publicados en 1994 después de la evaluación de 419 niños enrolados en este estudio.

Protocolo ACTG 076: Implementación

AZT VO 500 mg/día desde la semana 14 hasta el inicio del trabajo de parto.

Durante el trabajo de parto: dosis inicial de AZT de 2 mg/kg EV y luego mantenimiento de un goteo continuo de AZT 1mg/kg/hora hasta el nacimiento.

Al RN, después de las primeras 8 horas de vida, AZT jarabe 2 mg/kg cada 6 horas durante seis semanas.

En la mujer gestante la administración del AZT en 2 o en 3 tomas diarias ha demostrado igual eficacia que las 5 tomas diarias.

La dosis de AZT en prematuros se desconoce.

Se aconseja en RN menores de 34 semanas:

1,5 mg/kg VO o EV cada 12 horas en las primeras 2 semanas de vida.

Entre la 2ª y 6ª semanas la dosis se aumenta a 2 mg/kg cada 8 horas.

Se cree que el AZT tiene una utilidad máxima por:

Su importante pasaje transplacentario.

Resultar trifosforilado en el tejido placentario, aumentando así su eficacia y reduciendo la transmisión intraútero.

Parecer eficaz aun habiéndose documentado resistencia viral.

Parecer eficaz aun en los casos en los que produjo escasos cambios en los niveles maternos de carga viral.

Una preocupación actual es el desarrollo de resistencia en mujeres gestantes infectadas

sometidas durante algunos meses a monoterapia durante el embarazo. Este hecho estaría relacionado con enfermedad avanzada en aquellas mujeres que manejan altos niveles de carga viral.

Conceptos actuales para el uso de antivirales en el embarazo

Los conceptos actuales que deben observarse para indicar antirretrovirales en el embarazo son:

- no considerar al embarazo como un hecho que limite la posibilidad de utilizar un régimen de antirretrovirales óptimo,
- asegurarle a la mujer gestante toda la información sobre el riesgo potencial de contagio y transmisión perinatal de la infección por virus de inmunodeficiencia humana, basándose para esto en el conocimiento del tipo de exposición o conducta de riesgo y el tiempo transcurrido del embarazo,
- asegurarle a la mujer gestante toda la información acerca del uso de antirretrovirales y el beneficio concreto que esta recomendación supone, puntualizando exactamente los efectos reales y potenciales sobre su propio organismo y sobre el feto,
- seguir las recomendaciones de uso de un régimen básico habiendo consensuado con la mujer gestante la necesidad de utilizarlo y los beneficios concretos de esta recomendación.

Situaciones clínicas

a) Mujer embarazada HIV+ que no ha recibido hasta el momento terapia antirretroviral

Los pasos a seguir en estos casos son:

- Finalizar la secuencia diagnóstica que confirme la infección por HIV si es que ésta no estuviera completa (2 pruebas de ELISA y WB).
- Después de la confirmación diagnóstica completar la evaluación materna realizando: conteo de CD4, cuantificación de carga viral y los estudios serológicos correspondientes para la exclusión de otras infecciones de transmisión perinatal.
- Considerar las medidas de prevención de las infecciones de transmisión perinatal correspondientes. Ej.: vacunación contra hepatitis B, pautas higiénicas y de alimentación para evitar la toxoplasmosis y recomendaciones para la práctica de sexo seguro.
- Proponer la iniciación de la terapia antirretroviral después de la 14ª semana de gestación.
- El AZT será la droga de elección (protocolo ACTG 076).
- En mujeres con enfermedad avanzada, CD4 muy disminuidos y carga viral elevada podrá considerarse la combinación de drogas (AZT + 3TC ± IP) por el alto riesgo de desarrollo de resistencia frente a la monoterapia.

b) Mujer embarazada HIV+ que está recibiendo terapia antirretroviral

Los pasos a seguir en estos casos son:

- Después de la confirmación del embarazo, se debe completar la evaluación materna realizando: conteo de CD4, cuantificación de carga viral y los estudios serológicos correspondientes para la exclusión de otras infecciones de transmisión perinatal.
- Considerar las medidas de prevención de las infecciones de transmisión perinatal correspondientes. Ej: vacunación contra hepatitis B, pautas higiénicas y de alimentación para evitar la toxoplasmosis y recomendaciones para la práctica de sexo seguro.
- Si la paciente tiene menos de 14 semanas de gestación se deben analizar los riesgos de mantener la terapia antirretroviral contra los beneficios de continuarla.

- Si se ha decidido la suspensión de los antirretrovirales, se deben discontinuar todos simultáneamente y restablecerlos de igual manera en el curso del 2º trimestre de la gestación.
- En mujeres con enfermedad avanzada, CD4 muy disminuidos y carga viral elevada podrá considerarse mantener la terapia combinada, aun en el 1er trimestre de gestación por el riesgo de un repique de la carga viral al suspender la terapia implementada, especialmente si ésta demostró utilidad, y que esto afecte negativamente a la madre y al feto.
- Si la paciente tiene más de 14 semanas de gestación podrá continuar con la terapia que está recibiendo hasta el momento actual.
- Es recomendable que si la paciente no tiene AZT en la combinación actual, aunque lo haya recibido antes, éste vuelva a ser utilizado.
- Si no pudiera utilizarse AZT por desarrollo de toxicidad severa en la madre, deberá indicarse la infusión EV del mismo en el momento del parto y la administración oral durante 6 semanas al RN.

c) Mujer embarazada HIV+ en trabajo de parto que no ha recibido terapia antirretroviral previa

Los pasos a seguir en estos casos son:

- Administrar AZT en infusión endovenosa en el momento del parto, que resulta ser de mayor riesgo para el feto. Resulta de vital importancia que existan niveles óptimos de AZT en sangre fetal en el momento del contacto con las secreciones cervicovaginales donde la concentración viral puede ser elevada.
- Evaluación posterior de la paciente realizando: conteo de CD4, cuantificación de carga viral con el fin de plantear el tratamiento óptimo que le permita tener controlada su infección viral.
- Completar el estudio de otras infecciones de transmisión perinatal si éstos no estuvieran hechos por tratarse de un embarazo sin control.

En la actualidad, se está estudiando si la administración de altas dosis de AZT VO (300 mg cada 3 horas) a la madre en el momento en que se la recibe, próxima a iniciar el trabajo de parto o en el curso del mismo, demuestra tener una eficacia comparable con la infusión venosa de AZT.

d) RN hijo de mujer HIV + que no ha recibido terapia antirretroviral previa en el embarazo o durante el trabajo de parto

- Ofrecer la administración de AZT oral al RN (2 mg/kg cada 6 horas) de preferencia en el curso de las primeras 12 a 24 horas de vida. Se considera que esta profilaxis es ineficaz después de las 24 a 36 horas de vida, aunque existen estudios que han demostrado reducción de la viremia en el RN.
- Completar el estudio de otras infecciones de transmisión perinatal si éstos no estuvieran hechos por tratarse de un embarazo sin control.
- Iniciar pasos diagnósticos para el diagnóstico de la infección perinatal por HIV.

Posturas actuales para el manejo de la mujer gestante HIV reactiva

Todas las mujeres deben ser estudiadas para descartar infección por HIV en el curso de la gestación, de preferencia en el curso del 1er trimestre, con el fin de implementar la terapia antiviral después de la semana 14, si fuera necesario.

Las mujeres con pruebas iniciales negativas y alto riesgo epidemiológico deben ser reevaluadas en cada trimestre de la gestación.

No hay consenso bibliográfico que recomiende taxativamente el parto por cesárea para la reducción de la transmisión perinatal de la infección por HIV.

El claro beneficio demostrado recientemente por los tratamientos que combinan inhibidores de la transcriptasa reversa e inhibidores de las proteasas ha llevado a replantear el tratamiento de la mujer infectada durante la gestación.

El tratamiento antirretroviral durante la gestación debe procurar resultar eficaz para la mujer adulta infectada y prevenir la infección del recién nacido

El embarazo no debe ser considerado un impedimento o una contraindicación para la utilización de un esquema antirretroviral óptimo, similar al utilizado en mujeres no embarazadas.

Manejo del RN hijo de madre HIV+

Las conductas a seguir son:

- Control de hemograma inicial antes del inicio de la administración de AZT.
- Administración de AZT 2 mg/kg cada 6 horas durante 6 semanas.
- Evaluación de la 1ra prueba de PCR a las 48 horas de vida (si esto fuera posible).
- Evaluación de la 2da prueba de PCR a las 2 semanas de vida (si esto fuera posible).
- Independientemente de los resultados obtenidos en las pruebas de PCR iniciales, el niño deberá ser sometido a la secuencia diagnóstica recomendada para el estudio de la infección perinatal por HIV.
- Administración de profilaxis con TMS a partir de la 6ª semana de vida, al finalizar la administración de AZT.
- Control de hemograma al finalizar la administración de AZT (lo común es encontrar anemia como manifestación de la toxicidad hematológica del AZT que habitualmente se corrige después).

Nuevo control de hemograma en la 12 semana de vida para certificar que la anemia por AZT se ha revertido (es habitual que en este control ya hayan desaparecido las evidencias de la toxicidad hematológica de este antirretroviral).

Virus de la hepatitis (VHB)

El virus de la hepatitis B (HB) causa un amplio espectro de manifestaciones nosológicas, desde la enfermedad asintomática, la enfermedad de curso subclínico con síntomas no específicos, la hepatitis clínica, la hepatitis fulminante y la enfermedad hepática de curso crónico con distintos grados de afectación hepática.

La condición de portador crónico (HBs Ag+ 6 meses después de la infección) ocurre en el 90% de los casos de los niños infectados por transmisión perinatal. El riesgo de portación disminuye con la edad, siendo del 5 al 10% en adolescentes.

Estos portadores crónicos tienen alto riesgo de padecer enfermedad hepática crónica con cirrosis, hepatitis crónica activa y hepatocarcinoma en edades tardías.

En el 50% de las mujeres embarazadas no se reconocen factores de riesgo para la infección por el virus de hepatitis B (VHB), al igual que en el 30% de los pacientes con infección crónica. La infección crónica aparece en el 70 a 90% de los hijos de madres HBs Ag+ y HBe Ag+.

En Argentina alrededor del 1% de la población es portadora crónica (HBsAg+).

Pesquisa serológica en el curso del embarazo

La búsqueda del HBs Ag y de Anti HBc debe ser realizada en el primer trimestre del embarazo.

Las mujeres gestantes de alto riesgo (drogadictas endovenosas, promiscuas, pacientes sin pareja estable, pacientes con otras enfermedades de transmisión sexual) deben ser vacunadas si no se demuestra infección previa en el curso del segundo trimestre de gestación. Por tratarse de una vacuna obtenida mediante ingeniería genética, su uso resulta seguro durante el embarazo.

Una nueva determinación buscando la presencia de HBs Ag y de Anti HBc debe ser realizada en el último trimestre de la gestación.

En embarazos sin control es necesario solicitar una determinación urgente de HBs Ag con el fin de identificar al recién nacido que requiera de la indicación inmediata de la profilaxis específica.

Manejo del hijo de madre HBs Ag+

La transmisión perinatal del virus de hepatitis B puede ser prevenida en el 95% de los niños hijos de madres HBs Ag+ mediante profilaxis activa-pasiva dada por el uso de gammaglobulina específica y vacuna.

Los niños nacidos de madres HBs Ag reactivas, incluyendo los pretérminos, deben recibir una dosis inicial de gammaglobulina específica Ig HB (0,5 ml) y una dosis de vacuna anti-hepatitis B (0,5 ml) por vía IM en sitios diferentes de inyección en las primeras 12 horas después del nacimiento.

Después de estas medidas iniciales se debe continuar con el esquema de vacunación habitual contra la hepatitis B: la 2da dosis al mes de vida y la 3ra dosis a los 6 meses de la 1ra.

La primera dosis de vacuna contra hepatitis B aplicada a niños de menos de 2.000 g no debe ser tenida en cuenta y se deben colocar las 3 dosis recomendadas en el esquema completo cuando el niño supere ese peso. El número total de dosis en estos casos será de cuatro.

Todos los pacientes, independientemente del peso de nacimiento, deben ser estudiados, efectuándose una determinación de HBs Ag y de Anti HBs 1 a 3 meses después de haber completado el esquema de vacunación.

Los niños HBs Ag- con títulos de Anti HBs de < 10 mUI/ml deben recibir un esquema adicional de vacunación y luego volver a ser testeados.

El incumplimiento de las dosis de vacunación o de revacunación en los tiempos sugeridos no implica la necesidad de recomenzar con todo el esquema nuevamente.

La lactancia materna del hijo de madre HBs Ag+ no tiene riesgo adicional, por lo que no debe ser suspendida.

Existen experiencias limitadas sobre el uso de vacuna sin gammaglobulina con eficacia comparable al esquema clásico en poblaciones de alto riesgo epidemiológico.

Virus de hepatitis C

El virus de la hepatitis C es un virus ARN de la familia de los Flavivirus, agente causal de una enfermedad crónica que compromete al hígado y que puede evolucionar en el tiempo a una cirrosis, con insuficiencia hepática y, en alguno de estos pacientes, desencadenar una enfermedad maligna primaria como es el hepatocarcinoma.

No hay gran experiencia en este virus y embarazo aunque es importante tenerlo en cuenta, dado el aumento lento y progresivo que se observa en la mayoría de los bancos de sangre.

Epidemiología

La prevalencia de hepatitis C en EE.UU. en la población general está estimada en 1,8%, la prevalencia en niños es de 0,2% hasta los 12 años y de 0,4% en mayores de esta edad. Estos valores pueden ser modificados de acuerdo a determinados factores de riesgo.

La seroprevalencia en mujeres embarazadas en EE.UU. es de aproximadamente el 2% y el riesgo de transmisión vertical (madre-hijo) es variable, con un amplio rango que oscila entre el 0 al 30%. Esto también relacionado a factores de riesgo ya estudiados como son los pacientes con enfermedades asociadas, como HIV, en los que hay un mayor riesgo de transmisión del virus, directamente asociado a la carga viral aumentada y a la persistencia de viremia.

La forma de contagio más importante es:

- Por transfusión de sangre o hemoderivados, 2-3 %.
- Exposición percutánea con material contaminado. Drogadictos EV, 40%.
- Hemodiálisis.
- Por mucosas, transmisión sexual, 10%.
- Contactos en la casa, aunque esta descripción es muy poco frecuente, 4%.
- Trabajadores de la salud.

Hay un porcentaje del 40% en el que no se puede determinar la forma de transmisión.

Se ha detectado la presencia de VHB en calostro, no pudiendo demostrarse hasta el momento la transferencia del virus por leche materna.

Tampoco se ha demostrado una relación directa con un mayor riesgo de transmisión a: la edad materna, raza, cigarrillo, alcohol, uso de antirretrovirales (AZT) o enfermedad de transmisión sexual.

Algunos trabajos demuestran que el parto vaginal aumenta el riesgo de transmisión con respecto a la cesárea (6% vs. 0% $P=0,6$), aunque no es estadísticamente significativo.

El período de incubación de esta enfermedad es de 6 a 7 semanas, con un rango que oscila de 2 semanas a 6 meses.

Manifestaciones clínicas

El mayor porcentaje de los pacientes cursa la enfermedad en forma asintomática; la ictericia se observa en el 25% de los casos; la infección persistente se encuentra en el 85% y, dentro de éstos, el 65 al 70% evolucionan a una hepatitis crónica con un 20% de evolución cirrótica y el riesgo aumentado de desarrollar un carcinoma hepatocelular.

En los chicos, la enfermedad cursa en su comienzo en forma asintomática y la aparición de los síntomas es a largo plazo.

Métodos diagnósticos

Consiste en la búsqueda de anticuerpos específicos en sangre por enzimoimmunoensayo EIA o por RIBA-2 con un 95% de sensibilidad y especificidad. También se puede determinar la presencia de antígenos por técnica de PCR ARN de alta sensibilidad, aunque puede haber resultados falsos positivos o negativos por contaminación y requiere de personal entrenado.

Se puede comenzar a detectar la presencia de anticuerpos entre la 7ª a 9ª semana del ingreso del virus al organismo en el 80% de los pacientes.

Se deberán considerar como infectados a todos aquellos que presenten títulos de anticuerpos y PCR ARN positiva.

Conducta a seguir

La determinación de serología para hepatitis C en toda mujer embarazada no es recomendable, excepto que la madre manifieste factores de riesgo. En este caso, sí es justificable su realización.

Se recomienda el testeo de anticuerpos en los recién nacidos hijos de una madre con hepatitis C (+) luego de los 12 meses de edad, dado que es el tiempo estimado de permanencia de los anticuerpos maternos en el niño. La persistencia luego de ese lapso habla a favor de una infección. El testeo por PCR no está aún avalado ni es recomendado. Durante la evolución es conveniente realizar pruebas de funcionalismo hepático a través de un hepatograma a los 6 y 12 meses de edad para determinar si hay compromiso. En los niños hijos de madre HIV (+) hay que tener en cuenta que la seroconversión puede ocurrir más tardíamente.

Tratamiento

Se realiza con interferón alfa con limitada respuesta (20%) y una alta tasa de recaídas. Existe mayor experiencia en adultos y poca en niños. Trabajos recientes utilizando asociación del interferón con la ribavirina, logrando una respuesta del 35%.

Como medida de sostén se debe plantear un adecuado esquema de vacunas que incluya también protección contra las hepatitis A y B.

El uso de inmunoprofilaxis con gammaglobulina no está recomendado por el CDC como un mecanismo de bloqueo.

Medidas de control

Las medidas son todas aquellas que se deben tomar con sangre o hemoderivados.

Aunque no hay casos descriptos de transmisión por leche materna y no es indicación de suspensión de la lactancia, los padres deben recibir una adecuada información sobre esta situación.

En las unidades de internación neonatal, las medidas a tomar con estos niños son las estándar.

Herpes simple

El virus herpes simple es de distribución universal. Existen dos subtipos HVS1 y HVS2.

El HVS2 es el que está más relacionado a producir enfermedad congénita o perinatal (80%). Es además un virus de transmisión sexual, se observa con mayor frecuencia en los niveles socioeconómicos más bajos y su aumento es progresivo desde la adolescencia.

Epidemiología

La incidencia de infección neonatal por HVS, es baja, siendo su rango entre 3 a 13/100.000 recién nacidos vivos. La gran mayoría de los casos están relacionados al HVS tipo 2 y el 15% al 20% pueden estar relacionados al HVS tipo 1.

La infección de la madre al hijo puede ser dada en forma:

- a) Intrauterina por vía transplacentaria, que es muy poco frecuente.
- b) Por pasaje a través de canal de parto, que es la más frecuente (80%), describiéndose

también por vía ascendente, incluso con bolsa íntegra. En este caso, hay un contacto directo de lesiones o secreciones infectadas.

c) Posparto por contacto directo, tanto a través de los padres (en estos casos es más frecuente el tipo HVS1), de otros niños por transmisión horizontal, o por el personal relacionado a la salud por contacto directo a través de las manos.

Es importante tener en cuenta que el riesgo para que un niño se infecte en el canal de parto es mayor si se trata de una primera infección en la madre (33 al 50%) que si se trata de una recurrencia, en donde el riesgo es del 3 al 5%.

Es importante conocer la alta frecuencia de recurrencias en las mujeres con antecedentes de herpes genital en los sucesivos embarazos.

Manifestaciones clínicas

La infección puede pasar inadvertida en la mujer o presentar síntomas inespecíficos; el 20% de aquéllas que tienen historia de herpes genital presentan lesiones activas en el momento del parto.

Las manifestaciones clínicas en los niños están en relación directa al momento en que ocurre la infección: durante el primer trimestre de embarazo se describen, aunque en muy baja frecuencia, malformaciones fetales de tal magnitud que pueden llegar a detener el mismo, o llegar a producir distintas malformaciones en el feto. El otro momento crítico es en los últimos días del embarazo o en el posparto, donde la enfermedad se presenta como infección severa con una alta tasa de morbimortalidad, con secuelas neurológicas y oculares tardías de distinta magnitud.

Pueden observarse también recurrencias hasta 6 meses del episodio agudo.

En el período posnatal, los síntomas aparecen habitualmente entre la 2ª y 3ª semanas.

Puede manifestarse como una enfermedad sistémica con compromiso multiparenquimatoso o encefalitis de peor pronóstico (50-70% de mortalidad) o como una enfermedad localizada en piel, boca y ojos de comportamiento benigno.

El compromiso ocular puede manifestarse como una conjuntivitis, queratitis o coriorretinitis. El 22 al 25% de los recién nacidos sintomáticos desarrollarán enfermedad sistémica (hepatitis, CID, neumonitis, convulsiones, etc.) con pronóstico reservado.

Métodos de diagnóstico

Los métodos diagnósticos pueden ser por:

a) Cultivo. Buena sensibilidad y especificidad (100%).

b) Búsqueda de células multinucleadas con inclusiones intranucleares por el método de Papanicolaou; poca sensibilidad y especificidad (60%), bajo costo, personal entrenado.

c) Inmunofluorescencia (IF) o ELISA, detección de antígenos; método rápido con buena sensibilidad y especificidad (90%).

d) Microscopia electrónica, adecuada sensibilidad con mejor especificidad.

e) PCR ADN; buena sensibilidad, costo más elevado, necesidad de contar con personal entrenado, posibilidad de falso positivo por contaminación.

f) Serología IFI, ELISA; detección de anticuerpos, poca utilidad.

Las muestras pueden tomarse de lesiones visibles, hisopado de cuello uterino, de conjuntiva, piel, fauces, nasal, umbilical, anal, o de la presencia de vesículas, sangre.

Se recomiendan para el diagnóstico los métodos directos de identificación viral.

Medidas de control

a) Prevención durante el embarazo

Todas las madres deben ser interrogadas sobre antecedentes de infección por herpes, estudiar en este período toda lesión sospechosa e indicar las medidas de barrera si la pareja sexual padece la enfermedad.

No es necesario efectuar los cultivos en forma rutinaria.

b) En el parto

Interrogar a la madre sobre infección reciente o la presencia de síntomas y realizar un examen físico para la detección de lesiones compatibles.

Con estos datos se planteará la conducta a seguir y qué forma de parto efectuar.

Ante la evidencia de lesiones compatibles, evitar la instrumentación intrauterina que pueda favorecer la infección al recién nacido.

Se plantea la cesárea cuando hay lesiones macroscópicas en el canal de parto con bolsa íntegra o con < 4 a 6 hs de ruptura de la misma.

En aquellas madres que se presentan con evidencias clínicas de enfermedad en un embarazo pretérmino, se pueden llegar a plantear las siguientes conductas:

- Manejo expectante controlando el curso natural de su embarazo.
- Prolongar el embarazo e iniciar la maduración fetal.
- Plantear el parto por cesárea indicando surfactante al niño.

El uso de aciclovir a la madre en dosis de 15 mg/kg/día en tres dosis no está aún aceptado universalmente y busca disminuir la carga viral materna disminuyendo el riesgo de infección al recién nacido.

La madre que padece enfermedad grave durante el embarazo debe ser también tratada con aciclovir, aunque éste no disminuye el riesgo de malformación fetal.

c) Posparto

Es aconsejable que la toma de material para cultivo no se demore más de 24 a 48 hs para poder así diferenciar colonización de replicación viral.

Tratamiento

Realizados todos los estudios correspondientes, el recién nacido debe recibir tratamiento específico con aciclovir a 30 mg/kg/día por vía endovenosa cada 8 hs, presente o no sintomatología, durante 14 a 21 días. Algunos grupos plantean dosis de hasta 60 mg/kg/día. Cursos de más de 21 días de tratamiento pueden plantearse en algunos casos, como así también la necesidad de profilaxis por tiempo prolongado ante la posibilidad de un mayor riesgo de recaídas.

Prevención

En todo recién nacido se deberán tomar las siguientes medidas:

- Precauciones de contacto.
- Las medidas de aislamiento adecuadas.
- Cubrir las lesiones.
- Proteger al personal que presente lesiones en la piel.
- Reconocer como el mejor mecanismo de barrera el lavado de manos.
- Pueden ser alimentados con alimentación específica, bajo los resguardos correspondientes.

III Infecciones perinatales virales (II)

Coordinadores: Dra. A. Gentile, Dra. C. Russ, y Dr. A. Ellis

Participantes: Dra. N. Boucau, Dra. E. Asis, Dra. C. Cibau y Dra. G. Castro

1. Infección por citomegalovirus

2. Rubéola

3. Varicela zóster

Infección por citomegalovirus

Agente etiológico

El citomegalovirus (CMV) es un virus ADN de cadena doble que pertenece a la familia de los herpes virus. La primoinfección es aquella que ocurre por primera vez. Durante el embarazo conlleva mayor riesgo de enfermedad en el feto y el recién nacido. Estos virus pueden tener infecciones recurrentes, como ocurre con las otras infecciones por virus del grupo herpes. Si bien las recurrencias son más frecuentes por reactivación de una infección latente, también puede haber reinfecciones probablemente por la diversidad antigénica del CMV. En la mayoría de los casos, las infecciones son subclínicas, incluyendo las adquiridas en el útero o en el período neonatal. Cuando se considera la infección congénita y perinatal hay que tener en cuenta la infección en la mujer embarazada, que ocurre generalmente con escasa sintomatología. El mayor riesgo lo tienen aquéllas con serología negativa que desarrollan primoinfección en el curso del embarazo.

La transmisión vertical ocurre:

- a) Por vía transplacentaria.
- b) Al nacimiento, por ingesta de secreciones internas infectadas.
- c) Posnatal, a través de la lactancia o del contacto con secreciones.

La transmisión horizontal ocurre:

A través de transfusiones sanguíneas a pacientes seronegativos que reciben sangre de seropositivos a través de secreciones en unidades de cuidado intensivo neonatal y en la comunidad, especialmente en aquellos sectores de bajo nivel socioeconómico.

Epidemiología

La infección por CMV es la causa más frecuente de infección viral congénita, presentándose aproximadamente en el 1% de los recién nacidos. La relación es directamente proporcional a la prevalencia de infección materna, teniendo en cuenta que la mujer tiene la posibilidad de presentar reactivación de CMV durante el embarazo. El grupo que presenta mayor riesgo de desarrollar enfermedad sintomática es el que adquiere la infección transplacentaria como consecuencia de la infección materna primaria (40%). La infección materna previa que se reactiva durante el embarazo se transmite es el 0,2 al 1,8% de los casos. Estos niños presentan baja morbilidad debido al efecto protector de los anticuerpos maternos.

Los niveles de viruria comienzan a detectarse a partir de la 3ª semana posinfección y alcanzan su pico máximo durante los primeros 6 meses. Sin embargo, el virus puede eliminarse por orina más de 5 años y puede hallarse en nasofaringe durante 2-4 años.

La incidencia de infección congénita en la población infantil oscila entre el 0,2 al 2,2%. La transmisión es mucho mayor cuando ocurre primoinfección. Gráficos 1 y 2.

Manifestaciones clínicas

Infección congénita asintomática: dentro de este grupo se incluye el 90% de los niños con infección congénita cuyo pronóstico a largo plazo es más favorable. Sin embargo, entre el 5% al 15% pueden desarrollar alteraciones como hipoacusia sensorineural, alteraciones motoras, retraso mental, coriorretinitis y alteraciones dentales. Estas manifestaciones pueden presentarse en el largo plazo.

Infección congénita sintomática: Aproximadamente el 5% de los recién nacidos con infección congénita tiene enfermedad generalizada. La infección se caracteriza por el compromiso de múltiples órganos, principalmente el sistema reticuloendotelial y el sistema nervioso central. La hepatomegalia, esplenomegalia, microcefalia, ictericia y petequias son las manifestaciones más frecuentemente relacionadas con enfermedad por citomegalovirus. La coriorretinitis con o sin atrofia del nervio óptico es, a diferencia de la infección adquirida, menos frecuente. La neumonía intersticial se presenta en menos del 1% de los niños con infección congénita, a diferencia de la infección adquirida, en la que esta manifestación es más frecuente. La mortalidad puede ser del 30% en los niños con manifestaciones graves y puede presentarse en el período neonatal o tardíamente. La microcefalia puede asociarse a discapacidad mental o alteraciones en el desarrollo psicomotor en el 70% de los niños, pudiendo también presentarse convulsiones, parálisis y alteraciones motoras. Además puede observarse hipoacusia sensoriomotora unilateral o bilateral grave en aproximadamente 50% y alteraciones oculares en el 15% de los casos, que pueden manifestarse tardíamente en el desarrollo. Es por ello que, aunque las manifestaciones no sean en el recién nacido, estos pacientes deben ser seguidos durante los primeros 6 años de vida.

Infección perinatal: Se presenta en el 25%-50% de los niños con contacto durante el parto con las secreciones maternas infectadas y en aproximadamente el 40%-60% de los que son amamantados más de un mes. El período de incubación es de 4 a 6 semanas. La excreción viral es prolongada, incluso puede persistir durante años. La mayoría de los niños con infección perinatal permanecen asintomáticos, aunque se ha descrito que puede asociarse a neumonitis intersticial transitoria.

La infección posnatal a partir de secreciones internas o la lactancia no se asocia a enfermedad clínica. En los prematuros que requieren transfusiones sanguíneas, éstas pueden ser una fuente de CMV. Puede presentarse enfermedad grave y aun mortal en aquellos niños con anticuerpos negativos que reciben sangre no controlada. La conducta más adecuada sería la utilización de filtros en la transfusión de sangre en el recién nacido. La excreción viral se produce entre 30 y 150 días después del contagio y la infección se asocia con deterioro rápido del estado general, apariencia tóxica, hepatoesplenomegalia, neumonitis o exacerbación de las alteraciones pulmonares.

Diagnóstico

La enfermedad por citomegalovirus tiene una distribución generalizada. Cabe destacar que la oportunidad del diagnóstico debe realizarse dentro de las 3 semanas de recién nacido. Si éste se realiza más allá de los 21 días de vida es difícil establecer el diagnóstico de infección congénita.

Método de elección

Aislamiento viral: el mejor método diagnóstico es el aislamiento del virus a partir del cultivo de orina o secreciones. La viruria es alta en la mayoría de los niños con infección congénita y puede ser fácilmente detectado en cultivo de fibroblastos. El efecto citopático puede verse en 3 a 7 días en los cultivos habituales pero puede acelerarse el diagnóstico en 18 a 48 hs con la utilización de anticuerpos monoclonales. La muestra debe ser recolectada en forma estéril y debe ser enviada al laboratorio de referencia en forma refrigerada. Debe coordinarse su envío con el laboratorio. La búsqueda de células de inclusión en orina es de escasa utilidad porque presenta una sensibilidad menor al 20%.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la detección de fracciones antigénicas están aún en fase experimental.

Pruebas serológicas

Son útiles en un número limitado de situaciones. La detección de anticuerpos puede realizarse por inmunofluorescencia, hemaglutinación indirecta, radioinmunoensayo, aglutinación de látex y enzimoimmunoensayo (ELISA). La detección de anticuerpos puede realizarse con IF, HAI, RIA, aglutinación de látex, ELISA.

Inmunoglobulinas G: los anticuerpos predominantes en el paciente infectado son IgG. Puede haber falsos positivos por reacción inespecífica.

Inmunoglobulinas M: pueden detectarse no sólo en la infección aguda sino también en las reactivaciones. El factor reumatoideo puede interferir en el diagnóstico dando resultados falsos positivos, especialmente con las técnicas de inmunofluorescencia. En ambos casos lo ideal es pedir técnicas de captura o doble sandwich.

En la embarazada, la infección se diagnostica por la seroconversión de negativa a positiva junto a la presencia de anticuerpos IgM. Los anticuerpos positivos en el embarazo definen infección.

En el neonato la detección de IgM dentro de las 2 primeras semanas sugiere infección congénita, especialmente utilizando técnicas de captura y descartando factor reumatoideo. Los niveles de anticuerpos IgG o totales en el cordón y los maternos son similares en el momento del nacimiento. Después del parto, los anticuerpos maternos descienden en el recién nacido no infectado.

Otros exámenes de laboratorio

En la infección congénita puede presentarse además linfocitosis atípica >5%, aumento de transaminasas, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia con predominio de Bi directa y aumento de proteínas en el LCR.

Tratamiento

- Uso de ganciclovir: el uso de ganciclovir está aún en etapa 2 de ensayo en el paciente sintomático grave con riesgo de vida.
- Estimulación precoz del lactante.
- Medidas generales de sostén.

El intento de estos tratamientos es reducir la afectación retiniana, hematológica y neurológica.

Cabe destacar que los niños que nacen con afectaciones graves relacionadas con la

infección congénita por CMV tienen un pronóstico vital limitado y muchos de ellos mueren por complicaciones agregadas a su condición en el curso del primer año de vida.

Medidas de aislamiento

Aislamiento del neonato hospitalizado: requiere medidas de cuidado universal.

Personal: es importante destacar el lavado de manos luego del contacto con secreciones, especialmente las mujeres embarazadas. Debe reconocerse que alrededor del 1% de los recién nacidos pueden presentar posibilidad de contagio en neonatología, por lo que se enfatiza en el personal técnico el lavado de manos y otras técnicas higiénicas. Los riesgos de transmisión fetal son mayores en la primera mitad del embarazo. En estos casos, la amniocentesis ha sido utilizada para detectar presencia de infección intrauterina.

Medidas de prevención y control

Prevención de la transmisión por transfusiones sanguíneas

En los lugares donde se implementa logra eliminar este tipo de vía. Algunas de ellas son: transfusión de sangre con donante con anticuerpos negativos, por enfriamiento de la misma en glicerol o filtración para remover la capa de glóbulos blancos.

Prevención de la transmisión por leche humana

Se utiliza la pasteurización o congelamiento de la leche. En aquellos neonatos seronegativos, debe administrarse sólo leche de mujeres seronegativas.

Vacuna

La vacuna para mujeres en riesgo de adquirir la enfermedad durante el embarazo está en fase de evaluación.

Conclusiones generales

Debido a que la infección congénita puede ser adquirida tanto en mujeres susceptibles o inmunes y ante la falta de tratamiento efectivo en dicha situación, se aconseja no pedir en forma rutinaria la serología en la mujer embarazada.

Las medidas para detectar una infección congénita por citomegalovirus tienen una oportunidad diagnóstica. Más allá de los 21 días de vida del recién nacido es difícil establecer el diagnóstico de infección congénita.

Si se diagnostica en el recién nacido infección congénita por citomegalovirus, el seguimiento del paciente debe realizarse a largo plazo (6 años).

El uso de filtro en la transfusión de sangre en el recién nacido evita la infección transfusional que acarrea graves consecuencias para el paciente.

Rubéola

Epidemiología

El hombre es el único huésped conocido para el virus de la rubéola. Esta se manifiesta como una enfermedad clínica autolimitada a fines de invierno y primavera principalmente, aunque ocurre en menor proporción durante todo el año. En los países donde no existen programas de vacunación obligatorios se producen epidemias cada 6 a 9 años, produciéndose al mismo tiempo un aumento de casos de rubéola en el embarazo con mayor cantidad de casos de rubéola congénita. En la actualidad, en países como los escandinavos

y Estados Unidos, la aplicación de la vacuna logró disminuir cerca del 99% la incidencia de rubéola en la población.

El agente infeccioso es un virus de ARN de 50-70 μm de diámetro, de la familia Togaviridae, género Rubivirus. La puerta de entrada es por el tracto respiratorio. El virus se disemina por vía linfática y sangre a los nódulos linfáticos donde ocurre la primera replicación.

Luego de 7 a 9 días posexposición se produce una viremia significativa, con invasión secundaria en diferentes tejidos y órganos, incluida la placenta. En el 11vo día se produce la excreción viral por nasofaringe, así como también por el árbol urinario, cérvix y tracto gastrointestinal. La viremia aumenta del día 10vo al 17vo posexposición, justo antes de la aparición de la erupción, que ocurre habitualmente entre los días 16 y 18. Desaparece la viremia y, en ese momento, es fácil detectar anticuerpos. El virus puede persistir en los ganglios de 1 a 4 semanas.

Hay un solo serotipo inmunológico. La virulencia de las epidemias no parece depender de diferentes cepas de rubéola sino de diferencias en la susceptibilidad de la población y el subregistro de casos de rubéola congénita. La última gran epidemia en Estados Unidos, en 1964, notificó 20.000 casos de rubéola congénita. En Argentina no se discriminaban hasta el presente casos de rubéola congénita, por lo que las estadísticas no son precisas. En la mayoría de los países de Sudamérica, entre los cuales se incluye la Argentina, la infección ocurre tempranamente en la vida, con el pico máximo de incidencia antes de la pubertad. Los porcentajes de seropositividad superan el 80% y en poblaciones cerradas como cuarteles, comunidades y población femenina con actividad hospitalaria, estos porcentajes pueden aumentar hasta el 95%. Esta última debe considerarse población de riesgo para la transmisión de rubéola congénita, sobre todo en países donde existe libre circulación del virus por falta de programas adecuados de vacunación.

Datos clínicos

Deben separarse los producidos por la infección adquirida de los producidos por la infección congénita.

Aquirida: Las manifestaciones son en general leves, aunque suelen ser más severas en adultos. Los primeros síntomas aparecen luego de 16 a 18 días de incubación, con un rango de 14-21 días. En los niños, el primer signo detectado es la erupción. En adultos, 1 a 5 días antes puede manifestarse con febrícula, cefaleas, malestar general, anorexia, conjuntivitis, coriza, faringitis, tos y linfadenomegalias.

La duración de la erupción es de aproximadamente 5 días y puede ser pruriginosa, especialmente en adultos. Pueden ocurrir artralgias o artritis con una duración de 5 a 10 días, aunque pueden ser más prolongadas y confundirse con enfermedades reumáticas, sobre todo en mujeres jóvenes .

Las complicaciones de trombocitopenia (1:3.000 casos) y encefalitis (1:6.000) ocurren entre 2 y 4 días de aparecida la erupción. Excepcionalmente puede causar miocarditis, síndrome de Guillain-Barré, neuritis óptica y aplasia medular. Aun en el huésped inmunocomprometido no hay mayor evidencia de riesgos de complicaciones.

Congénita: La infección congénita puede llegar a provocar el aborto en los primeros meses de embarazo, aunque, en ocasiones, no provoca ninguna manifestación clínica aparente, dando lugar a recién nacidos normales. Sin embargo, de acuerdo al momento de infección en el embarazo, los defectos pueden ser múltiples.

Es útil clasificar las manifestaciones clínicas de la rubéola congénita en tres categorías:

a) Manifestaciones transitorias: serían el reflejo de la infección viral persistente. Algunas de ellas incluyen la hepatoesplenomegalia, hepatitis, ictericia, púrpura trombocitopénica, lesiones dérmicas, erupción crónica, adenomegalias, neumonía intersticial, diarrea, miocarditis y meningoencefalitis. Son autolimitadas y ceden en días o semanas, aunque la mortalidad en los pacientes con trombocitopenia puede ser elevada, pues contribuyen a ello factores asociados: prematurez y cardiopatías, entre otros.

b) Manifestaciones permanentes: dependen de defectos en la organogénesis o destrucción de tejidos. La más frecuente de ellas en los pacientes que adquirieron la rubéola en los 2 primeros meses de embarazo es la cardiopatía congénita en el 50% de los casos: ductus arterioso, estenosis de la válvula pulmonar, estenosis de la arteria pulmonar. En ocasiones puede ocurrir estenosis aórtica y tetralogía de Fallot.

La retinopatía es el hallazgo ocular más importante; también se encuentran cataratas, microftalmía y glaucoma. En el sistema nervioso central, la microcefalia, el retraso motor y la discapacidad mental están asociados a la meningoencefalitis presente en el recién nacido. Se pueden manifestar trastornos psiquiátricos y autismo, incluso se han descrito casos de encefalitis crónica en niños y panencefalitis crónica en adolescentes.

La sordera es la manifestación más frecuente de la rubéola en cerca del 80% de los afectados y es la secuela más importante de la embriopatía.

c) Manifestaciones tardías en el desarrollo: incluye la sordera progresiva en el tiempo, endocrinopatías (hay mayor incidencia de diabetes, hipertiroidismo e hipotiroidismo), daño ocular y progresión del daño en el sistema nervioso central.

Diagnóstico

El diagnóstico de infección por el virus de la rubéola se realizaba por inhibición de la hemaglutinación (IH) y fijación de complemento. Debido a que la fijación de complemento no es útil como método de pesquisa y no detecta la aparición temprana de anticuerpos en la infección aguda, no se utiliza. Hoy en día métodos más sensibles reemplazaron en parte a la

IH: uno de los más utilizados en nuestro medio es el enzimoimmunoensayo. Han sido desarrollados métodos rápidos que en pocos minutos pueden ser utilizados con fines diagnósticos o de pesquisa, como aglutinación de látex y hemaglutinación pasiva. El patrón de comparación se realiza con la prueba de inhibición de la hemaglutinación.

Cabe destacar que el diagnóstico es imperativo debido a que no se puede constatar con los datos clínicos el diagnóstico de rubéola.

1) Infección materna: ante la sospecha de la posibilidad de adquisición de la rubéola durante el embarazo debe procederse como explica el Gráfico 1.

2) Infección congénita: el diagnóstico debe realizarse en toda madre que haya padecido rubéola durante el embarazo o en el recién nacido con algún estigma de la enfermedad aun sin historia en el embarazo. El virus puede aislarse de nasofaringe y, en menor proporción, de conjuntivas, líquido cefalorraquídeo u orina.

El monitoreo de anticuerpos IgG en el recién nacido que desaparezcan usualmente en 6 a 12 meses es un elemento útil para descartar rubéola congénita. Por lo que se deben hacer determinaciones a los 3, 6 y 12 meses, si fuera necesario en forma pareada. Esta metodología tiene sus limitaciones para el diagnóstico retrospectivo, sobre todo si en la comunidad hubo brotes de rubéola o el niño fue vacunado. La detección de IgM puede, en ocasiones, realizarse a partir del líquido cefalorraquídeo.

Los nuevos métodos con técnicas de biología molecular para el diagnóstico prenatal son promisorios pero por el momento no están disponibles.

Los criterios para la clasificación del síndrome de rubéola congénita se muestran en la Tabla 2.

3) Infección en el niño: la mayoría de las veces no es necesario realizar un diagnóstico serológico. En el sexo femenino es conveniente realizarlo durante la edad fértil, antes del primer embarazo. Las técnicas serológicas que se utilizan son las descritas previamente.

Tratamiento: no existe tratamiento para la enfermedad. En los casos de embriopatía rubeólica las medidas corresponden a la rehabilitación temprana de secuelas.

Medidas de control

A) Calendario Nacional

La principal medida de control es tener a toda la población infantil inmunizada para evitar que la mujer susceptible en edad fértil pueda contagiarse con los riesgos que implica. Para ello deben instituirse las diferentes políticas de salud que dieron resultados en varios países.

En la Argentina las propuestas figuran en el Consenso de Vacunas de la Sociedad Argentina de Pediatría publicadas en 1995 cuyas conclusiones fueron:

1. Reemplazar la vacuna antisarampionosa del Calendario Nacional a los 12 meses de edad por triple viral (antisarampionosa, antirrubéola, antiparotiditis) teniendo en cuenta:

a) La oportunidad: vacunas simultáneas en un único acto y con el mismo material.

b) El impacto sobre la morbilidad: reduciendo la morbilidad de otras enfermedades, como rubéola y parotiditis, que también pueden tener complicaciones.

c) La optimización de los recursos: todos los recursos destinados al control del sarampión (información, entrenamiento del personal, almacenamiento, distribución y aplicación de la vacuna) se aplicarán a la vacunación triple viral.

2. Revacunar a toda la población en el momento del ingreso escolar con la vacuna triple viral. Esta estrategia mixta es la que ha logrado éxito comprobado en los países en que fue implementada.

B) Recomendaciones particulares para el adolescente

Es función de todo pediatra recomendar la vacuna antirrubéólica al comienzo de la adolescencia, en aquellas niñas que no hayan recibido 2 dosis de triple viral después del año de vida.

C) Brotes en la comunidad

Si aparece un brote de rubéola en una comunidad, es útil tomar medidas mediante la vacunación de las posibles susceptibles en las que no haya contraindicaciones. Si bien no se conoce exactamente la eficacia de la vacuna aplicada en el período de incubación, no hay evidencias de que sea perjudicial. Las mujeres embarazadas susceptibles o sin conocimiento de su estado inmunitario deben aislarse del caso índice, especialmente aquellas con menos de 6 meses de gestación. La embarazada susceptible debe vacunarse en el puerperio inmediato.

El niño con rubéola adquirida debe aislarse durante 7 días; con el recién nacido con rubéola congénita deben tomarse precauciones durante 1 año.

El personal femenino en edad fértil con alto riesgo de contagio, debe realizarse estudios serológicos o vacunación previa como examen prelaboral (hospitales, escuelas, jardines maternos, centros de salud, fuerzas armadas). Estas medidas contribuyen a la posibilidad de disminución de la rubéola congénita. Se les debe advertir a las mujeres en edad fértil que se hayan vacunado evitar, en lo posible, el embarazo durante 3 meses posvacunación.

Las reacciones adversas relacionadas con la vacuna contra la rubéola incluyen erupción,

fiebre y linfadenopatía 5 a 12 días después de la aplicación. Se describe también dolor articular, habitualmente en las pequeñas articulaciones en un pequeño porcentaje de pacientes. Estas reacciones son más frecuentes en adultos. Asimismo las artralgiyas y artritis suelen presentarse más frecuentemente en mujeres pospúberes no vacunadas previamente. Su efecto es transitorio.

Varicela zóster

Epidemiología

La varicela es una enfermedad aguda, contagiosa, que ocurre sobre todo en la infancia. Habitualmente, en nuestro país es una enfermedad adquirida en el período escolar y, por su alta contagiosidad, la mayoría de los adultos es inmune.

En Argentina, es una enfermedad no notificable y dejada a su libre evolución ya que no se indica la vacuna antivariçela en el calendario nacional.

En 1997 se efectuó un estudio seroepidemiológico en el país en tres hospitales pediátricos: R. Gutiérrez y J. P. Garrahan, de Buenos Aires e Infantil, de Córdoba. La prevalencia global fue del 72,4%, no observándose diferencia entre las tres instituciones.

La prevalencia está directamente relacionada con la edad, siendo del 51,9% en la población de 1-5 años; a partir de esa edad, y en todos los grupos etarios, supera el 75%. La prevalencia no estuvo relacionada con el hacinamiento, nivel socio-económico o escolaridad.

En este estudio se observó que 47,8% de la población sin historia de varicela era en realidad inmune; la pregunta sobre el antecedente de enfermedad tiene baja especificidad y un bajo valor predictivo negativo.

El hombre es la única fuente de infección. La transmisión de persona a persona ocurre primariamente por contacto directo con pacientes con varicela o zóster; ocasionalmente ocurre por transmisión aérea de secreciones respiratorias y, muy raramente, por lesiones de zóster.

El virus varicela-zóster es altamente contagioso y una vez introducido en el medio familiar se traduce en infección de casi todos los susceptibles. Está documentado que la exposición de una persona susceptible a un paciente con zóster puede resultar en la aparición de varicela. Los fluidos vesiculares de pacientes con zóster producen varicela cuando se inoculan a niños susceptibles. Otros estudios confirman que una relación similar existe bajo condiciones de una exposición natural.

La inmunidad permanece de por vida; la reinfección sintomática es rara en personas sanas aunque pueden ocurrir formas asintomáticas. En el paciente inmunocomprometido está documentada la recurrencia.

Los pacientes contagian 1 a 2 días antes del comienzo de la erupción; la contagiosidad se prolonga hasta 5 días después del exantema. En los pacientes inmunocomprometidos con varicela recurrente (varios brotes), la transmisibilidad perdura durante todo el período de erupción de nuevas lesiones.

El período de incubación es de 14-16 días con un rango de 10 a 21 días poscontacto.

Con el uso de gammaglobulina específica se puede prolongar hasta 28 días.

Los niños nacidos de madre con varicela activa pueden desarrollar infección entre el día 1 y 16 de vida; el intervalo habitual entre el comienzo de la erupción en la madre al comienzo de ésta en el neonato es de 9 a 15 días.

Diagnóstico de laboratorio

El virus varicela zóster es un virus ADN que pertenece a la familia de los virus herpes. Gran número de pruebas serológicas permiten medir los anticuerpos contra el virus: inmunofluorescencia indirecta, a veces también llamada anticuerpos fluorescentes contra el antígeno de membrana (FAMA); aglutinación en látex; ELISA; radioinmunoensayo; neutralización. Todos estos métodos son más sensibles que la fijación de complemento. Estos anticuerpos aparecen pocos días después del comienzo de la varicela, persisten durante años y, a menudo, están presentes antes del comienzo de zóster.

El virus varicela zóster presenta al menos cinco antígenos glicoproteicos, denominados del I a V, que están presentes sobre la cubierta del virus y sobre la superficie de las células infectadas. Estas glucoproteínas estimulan la producción de anticuerpos neutralizantes y de otro tipo, así como la inmunidad celular.

Varicela en la mujer embarazada

Si la infección por varicela zóster ocurre durante el embarazo puede ser una enfermedad potencialmente letal.

La mortalidad está asociada con neumonía, en algunos casos con glomerulonefritis o fallo renal y miocarditis (después del 4^o mes de la gestación).

Los cuadros clínicos son tratados con aciclovir EV, fundamentalmente en los casos de complicaciones (dosis 30 mg/kg). No se han observado anomalías congénitas por la administración de esta droga en el embarazo.

Exposición prenatal

De la exposición al virus a través de la placenta durante el embarazo pueden aparecer complicaciones en el feto. La transmisión transplacentaria es del 2-5% principalmente si la infección se produce antes de la semana 16-18 de la gestación. Se manifiestan de tres maneras:

a) Síndrome de varicela congénita: en general suelen ser partos prematuros o de bajo peso al nacimiento. Este síndrome aparece cuando la exposición al virus ocurre en la primera mitad del embarazo. Las manifestaciones más frecuentes son: cicatrices coincidentes con los dermatomas, hipoplasia y paresia unilateral de las extremidades, dedos rudimentarios, microcefalia, atrofia cervical y cerebelosa, retraso psicomotor, convulsiones, coriorretinitis, cataratas, síndrome de Hosner y nistagmus.

b) Varicela en el periparto: Aproximadamente el 25% de los neonatos cuyas madres han tenido varicela durante las 3 últimas semanas del embarazo desarrollan infección clínica, adquirida presumiblemente por diseminación hematógena tras la viremia materna y la posterior viremia fetal. Si la infección materna se produce antes de los 5 días previos al parto, la infección neonatal aparece en los primeros días de vida y su pronóstico es favorable gracias a la producción y paso de la IgG antivariola de la madre al feto. Cuando la infección materna se produce entre 5 días antes y 2 días después del parto, la varicela neonatal aparece 5 a 10 días después de éste. El cuadro clínico puede llegar a ser grave con una letalidad de hasta casi el 30%.

El período de incubación en los neonatos es más corto que en los niños mayores (9-15 días) tras la infección intrauterina, debido a la gran cantidad de virus que atraviesan la placenta provocando viremia fetal sin tener que replicarse primero en la nasofaringe, como ocurre en la varicela posnatal. La letalidad es debida al compromiso pulmonar y visceral, fundamentalmente.

Los niños con infección posnatal adquirida por vía respiratoria no corren mayor riesgo que

los niños mayores, aunque algunos neonatos a término seronegativos pueden presentar una infección grave en el primer mes de vida. Los prematuros están más expuestos, ya que la IgG materna atraviesa la placenta a finales del tercer trimestre. Por consiguiente, muchos prematuros carecen de IgG protectora frente al virus.

Los neonatos con varicela congénita o posnatal tienen una gran incidencia de herpes zóster en los primeros 10 años de vida.

c) Herpes zóster en el primer año de vida:

Cuando el zóster ocurre en niños que no han tenido previamente varicela, hay generalmente una historia de exposición intrauterina al virus varicela-zóster. El zóster suele aparecer en los primeros meses de vida y es de curso benigno. Produce un exantema vesicular que tiene una distribución que sigue al dermatoma.

Medidas de control

A) Profilaxis preexposición

Es importante que la mujer susceptible en edad fértil se vacune antes de tener contacto con el virus varicela zóster.

La vacuna antivariela es una vacuna a virus vivos de alta efectividad que puede ser aplicada a partir del año de edad.

La historia previa de exposición en niños y adolescentes no es demasiado difícil de rescatar.

Si ésta fuera negativa para varicela, la recomendación es vacunar con el siguiente esquema:

Edad < 13 años 1 dosis.

Edad \geq 13 años 2 dosis con intervalo de 4 a 8 semanas.

En mujeres adultas, la historia previa puede ser dudosa y, en este caso, la rápida determinación de anticuerpos (IgG) es útil para establecer la susceptibilidad.

Si los anticuerpos son negativos, la indicación es aplicar la vacuna (2 dosis). Si los anticuerpos son positivos la paciente es inmune.

Sin embargo, en la mayoría de los casos, estas situaciones no son tan claras y el obstetra o neonatólogo se enfrenta a una madre que no conoce su estado inmunitario.

B) Profilaxis posexposición

1) En la mujer embarazada

Toda mujer embarazada susceptible se encuentra en alto riesgo de presentar un cuadro clínico grave. Si la exposición es en el primero o segundo trimestres del embarazo es necesario tener en cuenta la posibilidad de que el recién nacido tenga un síndrome de varicela congénita, aunque ésta es baja. En este caso, es útil la administración de gammaglobulina, tal como se expuso previamente. La mujer embarazada no debe recibir vacuna antivariela por ser ésta una vacuna viral atenuada. Cuando una mujer recibe esta vacuna debe evitar el embarazo por lo menos durante un mes. Por otra parte, el embarazo no contraindica la utilización de esta vacuna en niños a partir del primer año de vida, ya que no se comprobó transmisión del virus varicela vaccinal.

2) Perinatal

Se debe administrar gammaglobulina a los recién nacidos (RN) con riesgo de desarrollar varicela grave:

RN de término cuya madre presentó varicela entre los 5 días previos y los 2 días posteriores al parto. Aproximadamente la mitad de estos niños desarrollarán varicela a pesar de la gammaglobulina, pero la enfermedad se presenta modificada.

RN prematuros de 28 semanas de gestación o más cuya madre tiene historia negativa de varicela.

RN prematuros de menos de 28 semanas o peso menor de 1.000 g sin importar la historia materna de la varicela (debido a la baja transferencia de anticuerpos por vía transplacentaria).

La gammaglobulina específica disponible en nuestro medio, Varitect[®], es de alto costo. La aplicación es endovenosa a la dosis de 1 ml/kg por goteo lento. Otra posibilidad, de menor costo, es el uso de gammaglobulina endovenosa de pool a la dosis de 200 mg/kg, pero se carece de estudios que avalen su eficacia.

Esta gammaglobulina debe ser indicada en las primeras 96 horas del contacto (recordar que el virus contagia 48 hs antes de la aparición de la erupción), aunque en realidad para que su acción tenga máxima efectividad debe ser dada tan pronto como sea posible después de la exposición. No se conoce con certeza el tiempo de duración de la protección de la gammaglobulina. Si ocurre una segunda exposición más allá de las tres semanas de su administración en un paciente que no desarrolló varicela, es aconsejable repetir la dosis.

3) Varicela nosocomial

Si bien la aparición de varicela nosocomial es poco habitual en las unidades de cuidados intensivos neonatales, en ciertos casos de recién nacidos expuestos conviene tomar medidas de control especiales. Esto es debido a la baja transferencia de anticuerpos maternos en estos casos. La conducta a seguir sería:

a. Identificación del personal expuesto susceptible a varicela y de los recién nacidos de riesgo.

b. Administración de gammaglobulina a:

- Recién nacidos según lo indicado en el punto anterior.

- Algunos trabajos aconsejan el uso de gammaglobulina en recién nacidos susceptibles con severas infecciones en piel.

- Mujer embarazada susceptible aunque no se conoce exactamente su prevención a nivel fetal.

c. Todos los pacientes susceptibles expuestos deben ser dados de alta lo más pronto posible.

d. Todos los expuestos susceptibles que no puedan ser dados de alta deben ser ubicados en aislamiento estricto entre los días 8 y 21 luego de la exposición al caso índice.

En aquellos que han recibido gammaglobulina específica, el aislamiento estricto debe continuar hasta el día 28.

e. Todos los trabajadores de salud susceptibles deben ser excluidos del contacto con pacientes entre los días 8 al 21 (28 días en caso de recibir gammaglobulina).

Si algún personal del equipo de salud tiene antecedentes de haber recibido vacuna antivariela con esquema completo (dos dosis con intervalo de 4 a 8 semanas) no es necesario excluirlo de la atención de los pacientes ya que la vacuna es altamente efectiva.

Es importante recordar que todo trabajador de la salud, susceptible a la varicela, debe ser vacunado. En el caso del contacto nosocomial, si éste no desarrolla varicela luego de la exposición, debe comenzar el esquema de vacunación.

f. No hay experiencia sobre el uso de aciclovir oral como profilaxis posexposición de los recién nacidos luego de un contacto nosocomial.

IV Infecciones perinatales parasitarias

Coordinadores: Dr. J. Altech y Dra. R. Moreno

Participantes: Dr. H. Freilij, Dr. G. Mariani, Dra. A. De Risso, Dr. M. Alvarez, Dra. A. Riarte, Dra. M. Higa, Dra. A. Pennisi, Dra. D. Bulstein, Dra. M. Ortiz de Zárate, Dr. S. Angel, Dr. E. Guarnera, Dr. C. Fritsches y Dr. J. Hirt

1. Toxoplasmosis

2. Enfermedad de Chagas

Toxoplasmosis

La toxoplasmosis es una zoonosis parasitaria causada por un protozoo del orden Coccidia, el *Toxoplasma gondii*. Está ampliamente difundida en la naturaleza afectando a numerosas especies.

Este parásito tiene un ciclo de reproducción sexuada en el intestino de los felinos y un ciclo asexual extraintestinal en aves y mamíferos. El hombre es un huésped intermediario, dado que sólo desarrolla el ciclo asexual.

Vías de infección: Las dos formas más frecuentes de adquirir este agente son por la ingesta de verduras contaminadas por ooquistes eliminados por los felinos o de quistes presentes en la carne de consumo habitual (cerdo, cordero, vacuna).

Otras vías de adquirir esta parasitosis son: el pasaje transplacentario de taquizoitos (sólo sucede si una mujer adquiere la infección aguda durante la gesta), el trasplante de órgano de un dador infectado y, muy excepcionalmente, por transfusiones.

Epidemiología

La toxoplasmosis es una zoonosis de distribución mundial.

La investigación de quistes en la carne que ingiere el hombre demostró que el ganado porcino y ovino presenta mayor índice de contaminación, siendo menor en el ganado vacuno.

El gato es el felino con mayor relevancia epidemiológica por su frecuente contacto con el hombre; entre el 25-45% son seropositivos y el 1% excreta ooquistes por un breve lapso en relación con la primoinfección.

En el ser humano se halló la infección en todas las latitudes, variando su prevalencia acorde a varios parámetros: mayor en los que ingieren carnes crudas y los residentes en zonas cálidas y húmedas. Las encuestas serológicas en la población general muestran cifras crecientes con la edad. Los mayores valores se registran en Centroamérica y Francia. En Latinoamérica se ha reportado la siguiente prevalencia en mujeres en edad fértil: Panamá, 63%; Guatemala, 45%; Santo Domingo, 47%; Santiago de Chile, 59%; San Pablo, Brasil, 50%; Venezuela, 46%; Costa Rica, 60%; Argentina, 55% y Perú, 45%.

En nuestro país se observa una lenta disminución en los índices de prevalencia, manteniéndose los de incidencia en forma estable.

Generalmente las infecciones se adquieren en forma individual, aunque se han comunicado pequeños brotes epidémicos.

Clinica

Toxoplasmosis aguda en la embarazada

La infección aguda en la embarazada cursa en forma asintomática en un 80 a 90% de los casos.

En los pacientes sintomáticos, la manifestación más frecuente es la linfadenopatía posterolateral del cuello. El cuadro ganglionar puede acompañarse de síntomas generales como astenia, fiebre, odinofagia y hepa-tomegalia, por lo que debe incluirse dentro del diagnóstico diferencial de los síndromes mononucleósicos con anticuerpos heterófilos negativos. Un 5% de los síndromes mono-nucleósicos son debidos a infección por T.gondii.

Excepcionalmente la infección aguda presenta síntomas de compromiso sistémico con hepatitis, miocarditis, neumonitis o encefalitis. La coriorretinitis está presente sólo en el 1% de los casos agudos.

La parasitemia que se produce en la etapa aguda permite la infección de la placenta para, posteriormente, invadir al embrión o al feto. La tasa de transmisión aumenta a medida que transcurren los meses de embarazo. Es de un 5-10% en el primer trimestre con alta morbi-mortalidad del embrión; en el segundo trimestre es de un 25-30% y en el último trimestre la transmisión alcanza un 60%. La gravedad del compromiso clínico es mayor cuanto más cercano a la concepción se produce el pasaje transplacentario del parásito.

Toxoplasmosis en la paciente inmunocomprometida

Algunos casos de transmisión transplacentaria han sido reportados a partir de la reactivación de una infección crónica en mujeres inmunocomprometidas. Existe el riesgo de reactivación en mujeres HIV durante la gestación. Sin embargo, un estudio prospectivo europeo, demostró bajo riesgo de transmisión en este tipo de pacientes.

Toxoplasmosis congénita

La toxoplasmosis congénita sólo es posible si una embarazada adquiere este parásito durante la gestación.

Su incidencia es variable en diferentes latitudes, oscilando entre 0,12 por mil (EE.UU.) al 7 por mil (Francia) de los nacimientos. En la ciudad de Buenos Aires, diversos estudios arrojan una probable incidencia del 2,4 al 3,5 por mil.

Aproximadamente el 70% de los recién nacidos infectados son asintomáticos. Estos neonatos pueden desarrollar manifestaciones clínicas tardías como: retinocoroiditis, alteraciones neurológicas o trastornos auditivos

Al examinar el LCR de los niños con infección subclínica, un 40% presentará aumento de proteínas y de células a predominio linfocitario. Las calcificaciones cerebrales están presentes en el 10% de los pacientes sin un patrón radiológico patognomónico.

Los pacientes sintomáticos pueden presentar afectación sistémica expresada por retardo de crecimiento intrauterino o un cuadro de sepsis. Alrededor de un 10% de los neonatos con infección severa fallecen y los que sobreviven sufren graves secuelas.

Otro grupo de pacientes presentará una o más de las siguientes lesiones como coriorretinitis, hidrocefalia, macrocefalia o microcefalia, hepatomegalia, esplenomegalia, hepatitis, anemia hemolítica, trombocitopenia, miocarditis, síndrome nefrótico, etc.

El compromiso auditivo es poco frecuente, siendo menor al 10% de los casos.

Diagnostico

Dado que la mayoría de los pacientes son asintomáticos, el diagnóstico se basa en el estudio de anticuerpos específicos y, en ocasiones, se recurre a técnicas parasitológicas.

Estudio serológico:

En aquellos pacientes con serología de pesquisa reactiva se recomienda la realización de dos técnicas serológicas en forma cuantitativa midiendo anticuerpos contra antígenos citoplasmáticos y de la pared parasitaria. Los anticuerpos contra la pared externa son de aparición precoz y los citoplasmáticos lo hacen en forma tardía. Por esta razón, no se recomienda utilizar la hemaglutinación y algunos equipos comerciales de ELISA que detectan anticuerpos citoplasmáticos, para pesquisa en la embarazada.

El estudio del neonato se ve dificultado por el pasaje transplacentario de anticuerpos maternos (IgG) y porque las técnicas que detectan anticuerpos IgM presentan una baja sensibilidad.

Al solicitar el estudio debe indicarse que el suero sea guardado por si es necesario para un análisis posterior. Al realizar una curva de anticuerpos, el procesamiento de las muestras debe realizarse en forma pareada en el mismo laboratorio y por la misma técnica. La interpretación de títulos de anticuerpos por diferentes técnicas suele presentar dificultades. Ante la duda diagnóstica debe consultarse a un laboratorio con mayor experiencia, por lo que se requiere implementar una red de diagnóstico en el ámbito nacional.

Diagnóstico parasitológico

Aislamiento del parásito

Método al alcance de pocos laboratorios. Muestras de sangre, LCR, líquido amniótico y tejidos se inoculan en ratones o se siembra un cultivo de tejidos. El primero es más sensible pero el resultado tarda de 4 a 6 semanas.

Anatomía patológica

La visualización de trofozoitos o quistes en la placenta se considera indicador de infección congénita; sin embargo, un estudio negativo no la descarta.

Deben emplearse técnicas de inmunomarcación que aumenten la sensibilidad y especificidad.

Reacción en cadena de polimerasa (PCR)

Esta técnica permite la detección de pequeños segmentos de ADN parasitario. En estudios de líquido amniótico presentó una sensibilidad variable del 60 al 97,4%. Esta técnica aún no está adecuadamente estandarizada, por lo que debe ser evaluada en forma cautelosa.

Estudio de toxoplasmosis en el embarazo

La infección aguda de la embarazada suele ser asintomática. La única forma de demostrarla es mediante el estudio serológico.

Debe solicitarse IgG específica en la primera consulta obstétrica. En las madres seronegativas (susceptibles) se repetirá el estudio cada 2 a 3 meses y se indicarán medidas de profilaxis primaria. Estas medidas incluyen:

1. Comer carne bien cocida.
2. Lavar vegetales y comer frutas peladas.
3. Usar guantes durante la preparación de los alimentos y al realizar tareas de jardinería.

4. Evitar el contacto con deyecciones de gatos y efectuar limpieza diaria de su lugar de defecación con agua hirviendo.

5. Evitar comer huevos crudos y leche no pasteurizada.

El hallazgo de una seroconversión, de no reactivo a reactivo, es indicativo de infección aguda.

La presencia de IgM o IgA en concentraciones significativas, junto al aumento en los títulos de IgG sugiere infección reciente. Se tendrá en cuenta que la IgM e IgA pueden persistir reactivas 12 a 24 y 7 meses, respectivamente, según la técnica empleada. Por lo que su hallazgo en forma aislada debe interpretarse adecuadamente.

Frente a un primer resultado de IgG reactiva, se solicitará el estudio de muestras pareadas con un intervalo de 15 a 20 días por dos técnicas. El incremento en 4 veces de los títulos es sospechoso de infección reciente.

Por la persistencia prolongada de anticuerpos en valores elevados luego de una infección aguda, estudios realizados por primera vez en meses avanzados de la gestación no permiten determinar si la infección es preexistente a la concepción o posconcepcional con riesgo para el feto.

Luego de la infección aguda, los títulos de anticuerpos descienden lentamente persistiendo reactivos toda la vida.

Manejo del RN con sospecha de infección congénita

El estudio deberá iniciarse con el par serológico (IgG) madre-hijo. Los anticuerpos maternos elevados sugieren una infección reciente.

El diagnóstico en el niño se establece cuando podemos afirmar que los anticuerpos detectados son propios y no por pasaje transplacentario de anticuerpos maternos, para lo cual debemos:

- a) confeccionar una curva de anticuerpos de tipo IgG en los primeros meses de vida;
- b) demostrar la presencia de IgM o IgA específicas en las primeras semanas o meses de vida. Estas técnicas presentan falsos positivos y falsos negativos por lo que deben ser interpretadas en forma cuidadosa. Según la técnica empleada, el 75% de los recién nacidos infectados presenta IgM no reactiva por IFI y un 25% por ISAGA IgM.

Frente a títulos maternos o del recién nacido elevados se iniciará tratamiento hasta poder realizar curva serológica. Si los títulos aumentan se continuará con el tratamiento. Si los títulos descienden, probablemente se deba a pasaje de anticuerpos maternos.

Se confirma el diagnóstico de infección intrauterina si los anticuerpos IgG específicos persisten más allá de los 7 meses de edad.

Evaluación inicial ante sospecha de infección congénita

Examen físico completo.

Estudio serológico (IgG) madre-hijo por dos técnicas cuantitativas, IgM e IgA al niño.

Examen ocular por oftalmólogo especializado.

Hemograma, hepatograma.

Ecografía cerebral.

Evaluación neurológica.

Evaluación auditiva.

Tratamiento

Fundamento: El tratamiento precoz de la embarazada con infección aguda reduce la transmisión transplacentaria en un 50-60% y disminuye la morbilidad fetal.

En la infección congénita existe una relación directa entre la duración del tratamiento y la evolución clínica de los recién nacidos infectados. El tratamiento precoz disminuye la aparición de complicaciones a distancia como la reactivación de las lesiones oculares, especialmente en los niños con infección subclínica.

Diversas drogas se han ensayado pero la combinación de pirimetamina y sulfadiazina ha demostrado ser la más efectiva.

La decisión terapéutica y la realización de procedimientos invasivos en la embarazada (amniocentesis) debe basarse en la evolución clínica y estudios adicionales realizados en centros con experiencia en el diagnóstico de toxoplasmosis.

Indicaciones

Infección aguda en la mujer embarazada

Infección congénita

Coriorretinitis activa

Infección aguda en la mujer embarazada

La infección permanece estacionada a nivel placentario antes de su pasaje al feto, por lo que se sugiere mantener el tratamiento durante toda la gestación.

Esquema: Espiramicina 3g/día en 3 dosis, hasta la semana 15-18 de gestación; luego pirimetamina, dosis de ataque 100 mg/d por 48 hs, mantenimiento: 25-50 mg/día y sulfadiazina 4 g/día en 2 dosis.

Durante el tratamiento con pirimetamina agregar ácido fólico 15 mg /3 veces a la semana. Esta dosis podrá modificarse según los controles semanales de hemograma y recuento de plaquetas.

Este esquema terapéutico es el que ha demostrado mayor eficacia en diferentes poblaciones.

Debe mantenerse un adecuado aporte de líquidos durante el tratamiento por la toxicidad renal de las sulfas.

Infección congénita

El tratamiento tiene como fundamento controlar la progresión de la enfermedad hasta que el propio sistema inmune del recién nacido madure y controle la infección. La duración del tratamiento es hasta el año de vida, independientemente de la edad al inicio del mismo.

Diversos esquemas terapéuticos han sido preconizados.

Drogas: Pirimetamina (P), dosis de ataque: 1 mg/kg/día por 3 días, mantenimiento: 1 mg/kg cada 2 - 3 días (en pacientes sintomáticos indicar dosis diarias), sulfadiazina (S) 75-100 mg/kg/día en 2 dosis. Espiramicina (E) 100 mg/kg/día en 2 dosis, ácido fólico 5-10 mg, 3 veces a la semana, prednisona 1,5 mg/kg/día en 2 dosis.

Esquemas terapéuticos

1. Infección sintomática: P+S por 6 meses seguida de ciclos de 1 mes de E alternados con P+S hasta el año de edad. Agregar prednisona mientras persistan signos de inflamación: coriorretinitis en actividad o alteraciones del LCR.

2. Infección asintomática: Alternar ciclos mensuales de P+S con E hasta el año de edad.

3. Infección dudosa: E o P+S por 30 días, luego replantear diagnóstico según curva serológica.

Durante el tratamiento con pirimetamina agregar ácido folínico 7,5 mg /3 veces a la semana. Esta dosis podrá modificarse según los controles semanales de hemograma y recuento de plaquetas, aumentándose si aparece anemia, leucopenia y plaquetopenia.

Retinocoroiditis

Sólo está indicado el tratamiento si hay lesiones oculares en actividad.

Esquema: P+S+ Ac.folínico + prednisona hasta la remisión del componente inflamatorio ocular en iguales dosis que la infección aguda. Mínimo 30 días.

El tiempo total de tratamiento depende del informe oftalmológico.

Como alternativa usar clindamicina + prednisona.

Estudios de seguimiento en el niño

Hemograma con recuento de plaquetas semanal.

Orina completa mensual por toxicidad de sulfadiazina.

Control serológico cada 3 meses hasta los 12 meses de edad.

Examen clínico con medición antropométrica.

Valoración neurológica y madurativa cada 6 meses.

Examen oftalmológico cada 6 meses o ante síntomas sospechosos de enfermedad ocular.

Evaluación auditiva anual.

Profilaxis primaria

En las embarazadas con serología no reactiva, susceptibles, deben indicarse medidas de profilaxis primaria que disminuyan el riesgo de adquirir la infección.

Enfermedad de Chagas

Enfermedad producida por un protozoo flagelado: el Trypanosoma cruzi. Presenta un ciclo vital complejo con un huésped intermediario o insecto vector: triatominos, y un huésped definitivo: mamíferos, incluyendo al hombre.

Se encuentra distribuida desde el sur de los Estados Unidos hasta el sur de Argentina y Chile.

La vía clásica de infección es la vía vectorial, actualmente en franca disminución. Otras vías de infección son la transplacentaria, la transfusional y por trasplante de órganos.

Ciclo evolutivo

El insecto vector (Triatoma infestans en nuestro país), luego de alimentarse sobre el mamífero, deposita con sus deyecciones las formas infectantes del parásito (tripomastigote metacíclico) que ingresa por pequeñas excoriaciones de la piel o mucosas. Al penetrar en el organismo, se aloja en células nucleadas dando, en algunas oportunidades, una reacción inflamatoria denominada chagoma de inoculación. El T.cruzi se diferencia y reproduce en la célula como amastigote (forma esférica sin flagelo) y es liberado como tripomastigote (forma elongada con flagelo) a la circulación para infectar nuevas células de diferentes órganos. Este ciclo se repite en forma indefinida produciendo una parasitemia persistente.

El ciclo se completa cuando el vector hematófago ingiere parásitos circulantes del huésped; en su intestino se transforma en esferomastigote, epimastigote y tripomastigote metacíclico que se eliminarán con sus heces.

En la transmisión madre-hijo, el *T. cruzi* se reproduce en la placenta y la atraviesa como tripomastigote, produciendo la infección generalizada del embrión o feto.

Epidemiología

En nuestro país se calcula en un 5-6% la tasa de prevalencia de infección en la población general. Para 32.000.000 de habitantes serían alrededor de 1.600.000 a 1.800.000 infectados, siendo el 10% menores de 20 años.

Las corrientes migratorias desde áreas endémicas han generado un problema importante en los grandes centros urbanos donde se concentra el mayor número de infectados

El índice de prevalencia de la infección chagásica en mujeres gestantes que se asisten en hospitales públicos varía entre un 3 al 17%, de acuerdo a la región geográfica y a las condiciones socio-económicas de los grupos estudiados.

La tasa de transmisión congénita oscila entre un 0,7% al 10% con un promedio del 3%.

En los servicios de medicina transfusional, la prevalencia de infección en donantes va de un 2 al 10% con un promedio del 4,4%.

Clínica

Independientemente de la vía de adquisición, la enfermedad de Chagas presenta generalmente 3 fases: a) fase aguda: caracterizada por alta parasitemia y donde sólo un 10% de los individuos presentará compromiso clínico, b) fase subaguda o indeterminada: el sistema inmune controla la infección pero no la elimina, es asintomática, con baja parasitemia y presencia de anticuerpos específicos y c) fase crónica: en 20-30% de los individuos aparecen lesiones a nivel cardíaco o tubo digestivo y afectación del sistema nervioso periférico, cursa con baja parasitemia y presencia de anticuerpos específicos. El mayor porcentaje de madres se encuentra en esta etapa.

Chagas en la embarazada

El *Trypanosoma cruzi* produce en el huésped una infección persistente, por lo cual este parásito puede hallarse en la sangre periférica, tanto en la fase aguda como crónica. Este hecho biológico determina que una madre gestante pueda transmitir la infección en cualquiera de estos dos períodos y en embarazos sucesivos.

Sólo se han descrito 7 casos de infección aguda durante la gesta con compromiso de los niños en un 50% de los casos.

La mayoría de las mujeres en edad fértil estarán cursando la fase indeterminada o crónica de la infección con escaso compromiso a nivel cardiovascular y digestivo. En esta fase, la transmisión es de un 0,7 al 10%. El pasaje transplacentario puede ocurrir en cualquier momento de la gesta.

Para un adecuado diagnóstico se deberá solicitar el estudio serológico por dos técnicas a toda embarazada en el primer control obstétrico. Deberá repetirse si existe riesgo de infección por haber recibido transfusiones o haber viajado a zonas de alta endemicidad (área rural del norte argentino, Bolivia y Paraguay).

Chagas congénito

Las manifestaciones clínicas en los recién nacidos infectados varían ampliamente desde los pacientes asintomáticos, que son la gran mayoría (70%), hasta aquéllos que presentan una importante signosintomatología.

Los niños pueden presentar compromiso del estado general expresado por retardo de

crecimiento intrauterino, cuadro de sepsis con alteraciones hematológicas y/o hepatoesplenomegalia, que es el signo clínico más frecuente. En casos aislados se presenta compromiso cardíaco y del sistema nervioso central. Se ha descrito el hallazgo de calcificaciones cerebrales, recién nacidos con microcefalia y signos de daño intrauterino temprano con abortos.

Chagas y HIV

La coinfección por estos dos agentes provoca importante morbilidad del recién nacido, especialmente a nivel del SNC. Debe testarse toda mujer embarazada HIV reactiva para la infección por T. cruzi.

Diagnóstico

La visualización directa o el aislamiento del T. cruzi es el método ideal para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas congénito.

Diagnóstico parasitológico

Métodos directos: a) gota fresca: emplea sólo una gota de sangre entre portaobjeto y cubreobjeto. Requiere una observación prolongada al microscopio por parte del operador (45 min); b) gota gruesa: se obtiene una gota de sangre por punción del hélix auricular y luego se tiñe con Giemsa; c) procedimientos de concentración como el Strout: estas técnicas son actualmente poco empleadas por su baja sensibilidad; d) técnica de microhematócrito: se toman 6 capilares de hematócritos de sangre heparinizada y se centrifugan a 3.000 rpm durante 40 seg; luego se cortan los capilares al nivel de la capa de blancos y se coloca esta última entre portaobjeto y cubreobjeto. Se visualiza al microscopio con un aumento de 400x en búsqueda del parásito que se identifica fácilmente por su tamaño y movimientos característicos. Esta técnica permite utilizar pequeños volúmenes de sangre (0,5 ml) y, por su buena sensibilidad, es la técnica más adecuada para su uso en pediatría.

Los métodos parasitológicos indirectos como el xenodiagnóstico, la inoculación en ratón lactante y el hemocultivo son métodos de alta sensibilidad en la fase aguda pero requieren una compleja infraestructura. Por otro lado, los resultados recién están disponibles entre los 15 a 60 días de obtenida la muestra.

Los métodos de detección de ADN parasitario por PCR se encuentran aún en etapa experimental.

Diagnóstico serológico

Existen diversas técnicas serológicas:

- Inmunofluorescencia indirecta
- Aglutinación directa
- Hemaglutinación indirecta
- Técnica de ELISA

La reacción de Machado-Guerreiro no es utilizada actualmente.

En todos los casos debe realizarse más de una prueba, con el fin de aumentar la especificidad y sensibilidad. Se confirma el diagnóstico con dos técnicas reactivas. Todas las técnicas deben realizarse en forma cuantitativa, contando con adecuados controles de calidad internos y externos.

La serología es el método indicado para el diagnóstico de la embarazada en la fase

indeterminada y crónica de la enfermedad de Chagas y del niño con infección congénita mayor de 6 meses.

El hallazgo de una seroconversión es marcador de infección aguda. La búsqueda de anticuerpos IgM específicos resulta de escaso valor, dado que no siempre es posible demostrar su presencia. Anticuerpos de la fracción IgG aparecen luego de un cierto tiempo y no suelen alcanzar títulos llamativamente elevados. Los títulos de anticuerpos no guardan relación con la gravedad de las manifestaciones clínicas.

En los recién nacidos de madres chagásicas, el estudio serológico rutinario detecta anticuerpos de clase IgG, lo que no nos permite distinguir los anticuerpos formados por el recién nacido de los transmitidos pasivamente por la madre a través de la placenta. Los anticuerpos maternos pueden permanecer hasta los 6 meses de vida en los lactantes no infectados.

Criterios diagnósticos

Embarazada: Debe solicitarse estudio serológico por dos técnicas cuantitativas. Se define infección con dos técnicas reactivas.

Infección congénita:

(ver esquema diagnóstico)

Niño < 6 meses: Solicitar búsqueda de Trypanosoma cruzi en sangre por técnicas parasitológicas directas (microhematócrito).

Niño > de 6 meses: Debe solicitarse estudio serológico por dos técnicas cuantitativas. Se define infección con dos técnicas reactivas.

Estudios en Chagas congénito al diagnóstico

1. Estudio serológico madre-hijo
2. Examen clínico
3. Hemograma y recuento de plaquetas
4. Hepatograma
5. Rx tórax
6. Valoración cardiológica
7. Valoración visual y auditiva

Tratamiento

Debe iniciarse tratamiento en todo niño con infección comprobada. No debe indicarse tratamiento en la embarazada por riesgo teratogénico de la medicación .

Las drogas que han demostrado probada eficacia son el nifurtimox (Lampit[®]) y el beznidazol (Radanil[®]).

Nifurtimox: dosis: 10-15 mg/kg/día en 2-3 dosis por 60 días. Iniciar a 5 mg/kg/día con valoración hematológica semanal aumentando paulatinamente hasta alcanzar dosis terapéuticas.

En general, la medicación es bien tolerada en los niños.

Efectos adversos: anorexia y pérdida de peso, irritabilidad, vómitos, leucopenia y plaquetopenia.

Beznidazol: se utiliza en una dosis de 5-10 mg/kg/día en 2 dosis por 30-60 días. Los efectos adversos son similares a los observados con el nifurtimox.

La medicación debe solicitarse a los centros de referencia o al Servicio Nacional de Chagas en cada provincia.

Seguimiento durante el tratamiento

1. Parasitemia por microhematócrito a los 15 días de tratamiento. Si persiste positiva evaluar: a) inadecuada administración (baja dosis), b) rechazo de la medicación (vómitos), c) presencia de cepa resistente. Ante esta última posibilidad debe cambiarse la medicación.

2. Control hematológico y hepatograma.

Control postratamiento

Control serológico: al finalizar el tratamiento y luego cada 3 meses, hasta observar su negativización en dos controles sucesivos.

Criterio de curación: negativización parasitológica y serológica en dos controles sucesivos postratamiento.

La negativización serológica está en relación directa a la edad al inicio del tratamiento. En los niños mayores puede evidenciarse recién más allá de los 9-12 meses postratamiento.

Prevención y control

Chagas congénito

- Evaluar a todas las embarazadas con dos técnicas serológicas cuantitativas.
- Estudiar a todo hijo de madre chagásica.