

PRESIDENTA DE LA NACIÓN
Dra. Cristina Fernández de Kirchner

MINISTRO DE SALUD
Dr. Juan Luis Manzur

SECRETARIO DE PROMOCIÓN Y PROGRAMAS SANITARIOS
Dr. Máximo Diosque

SUBSECRETARIO DE SALUD COMUNITARIA
Dr. Guillermo González Prieto

DIRECTORA NACIONAL DE MATERNIDAD E INFANCIA
Dra. Ana María Speranza

Guía de Prevención y Tratamiento de las Infecciones Congénitas y Perinatales

Autores principales

Fabiana García
Liliana Vázquez
María Alda Sarubbi

Revisada y consensuada por

Ministerio de Salud de la Nación:

Dirección Nacional de Maternidad e Infancia:

Ignacio Asprea
Natalia Basualdo
Susana Devoto
Ingrid Di Marco
Evelina Dipietrantonio
Carolina Nigri
Sergio Pacchioni
Silvina Paladino

Programa Federal de Lucha contra el Chagas

Héctor Freilij

Programa Nacional de Lucha contra los RH, SIDA y ETS

Carlos Falistocco

Comisión Asesora de Ginecología y Obstetricia:

Elsa Andina (Dirección Nacional de Maternidad e Infancia)
Roberto Sanguinetti (FASGO)
Mario Palermo (Hospital Nacional "Prof. Dr. Alejandro Posadas")
Lucas Otaño (SOGIBA)
Alicia Cilio (Consejo Superior de Obstétricas de la Provincia de Buenos Aires)

Hospital Nacional Posadas: Departamento Materno Infantil

Mario Palermo
Lucio Ríbola

Este libro se terminó de imprimir durante el mes de Noviembre de 2010
en Buenos Aires, Argentina.
1ª Edición, 2.000 ejemplares.

Índice general

Sífilis.....	9
Enfermedad de Chagas	25
Estreptococo beta hemolítico Grupo B (EGB)	31
VIH/SIDA perinatal.....	37
Hepatitis B en el período perinatal.....	57
Toxoplasmosis	65
Citomegalovirus.....	73
Herpes simplex	83
Varicela	93
Rubéola.....	101
Contacto con enfermedades eruptivas durante el embarazo	109
Tuberculosis	113
Malaria y embarazo	125
Infección urinaria en la embarazada.....	131
Vaginitis y embarazo	137
Cervicitis.....	145
Ruptura prematura y prolongada de membranas (RPPM)	151
Corioamnionitis.....	159
Fiebre en el puerperio.....	165
Vacunas en el embarazo y en la etapa preconcepcional	175
Profilaxis antibiótica	181
Viajes y embarazo.....	189
Dengue perinatal.....	201

Sífilis

Introducción

La Mortalidad Infantil y las Infecciones de Transmisión Sexual (ITS), particularmente el VIH/SIDA y la Sífilis, constituyen uno de los problemas más importantes para la salud mundial. La falta de fronteras geográficas y políticas que tiene la epidemia, junto con la concentración en grupos vulnerables (pobres, aborígenes, migrantes y adolescentes), en países o regiones con inestabilidad económica y política, hacen más difícil su control.

Los pacientes con Sífilis, al igual que con otras ITS, tienen mayor riesgo de infectarse por el VIH. Estas infecciones producen consecuencias con gran repercusión en la salud de hombres, mujeres y niños. Una mujer embarazada con Sífilis, tiene un riesgo mayor al 50% de que afecte al feto, dando como consecuencia un recién nacido con Sífilis, mortinato o aborto espontáneo.

La Sífilis congénita es prevenible, pero disponer de los recursos diagnósticos y terapéuticos no es suficiente para el control de la enfermedad.

La mujer embarazada o que planifica estarlo, debe tener la posibilidad de acceder al control preconcepcional y prenatal. Esta no debe ser una instancia de privilegio, sino la posibilidad de combinar la rigurosidad de las técnicas de pesquisa y la creación de un espacio donde las embarazadas y sus parejas puedan aclarar dudas con respecto a su cuidado y sexualidad, dentro del contexto psicosocial al que pertenecen.

El abordaje de las ITS requiere de un enfoque multicultural y de género. Es necesario involucrar al varón o a la pareja, teniendo en cuenta su rol influyente en la sexualidad y la reproducción, como parte esencial en el cuidado de la salud del embarazo.

El aumento de casos de Sífilis congénita, junto con la gran cantidad de embarazos en niñas adolescentes, son expresiones evidentes de inequidad en el acceso al sistema de salud. La Sífilis es uno de los signos de nues-

tras limitaciones en cuanto a las acciones de salud.

Las intervenciones sanitarias que planifiquemos deben orientarse a lograr una mejor accesibilidad, disponibilidad y calidad de los servicios de salud para las poblaciones más carenciadas.

Epidemiología

La Sífilis tiene mayor prevalencia en el África sub sahariana, sur y sudoeste de Asia y Sudamérica, donde ocurren más de 3 millones de casos anualmente, en comparación con los 100.000 que se dieron en EEUU durante 1999.

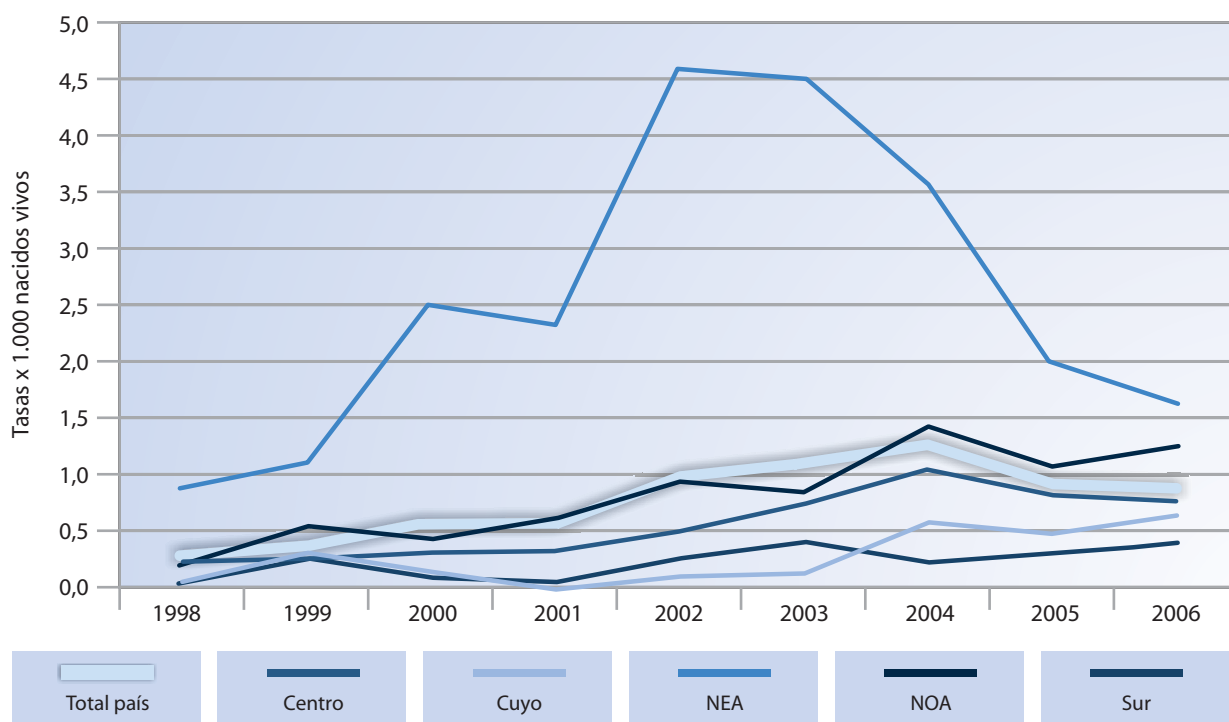
En América Latina y el Caribe, la Sífilis afecta a personas sexualmente activas y presenta prevalencias elevadas en grupos vulnerables.

En Centroamérica, el estudio Proyecto Acción SIDA de Centroamérica (PASCA) realizado en 2003, determinó que la prevalencia de Sífilis en varones que tienen sexo con otros varones, oscilaba entre un 5%, en Honduras, y un 13,3% en Guatemala, mientras que entre las trabajadoras comerciales del sexo osciló entre 6,8% en Honduras y 15,3%, en El Salvador. En Sudamérica, entre los consumidores de drogas en Argentina y Uruguay se estimó una prevalencia de Sífilis del 4,2% y 4,1% respectivamente. En embarazadas, la seroprevalencia de mujeres VDRL (+) oscila entre el 0,02% y el 4,5%, en países desarrollados; y entre el 3 y el 18%, en países más pobres.

La incidencia y prevalencia de Sífilis congénita en la Argentina varía significativamente entre las diferentes regiones y provincias (Gráficos 1 y 2). Estas diferencias reflejarían una variedad de factores de riesgo social, cultural y económico, que impactan especialmente sobre las provincias del Noreste.

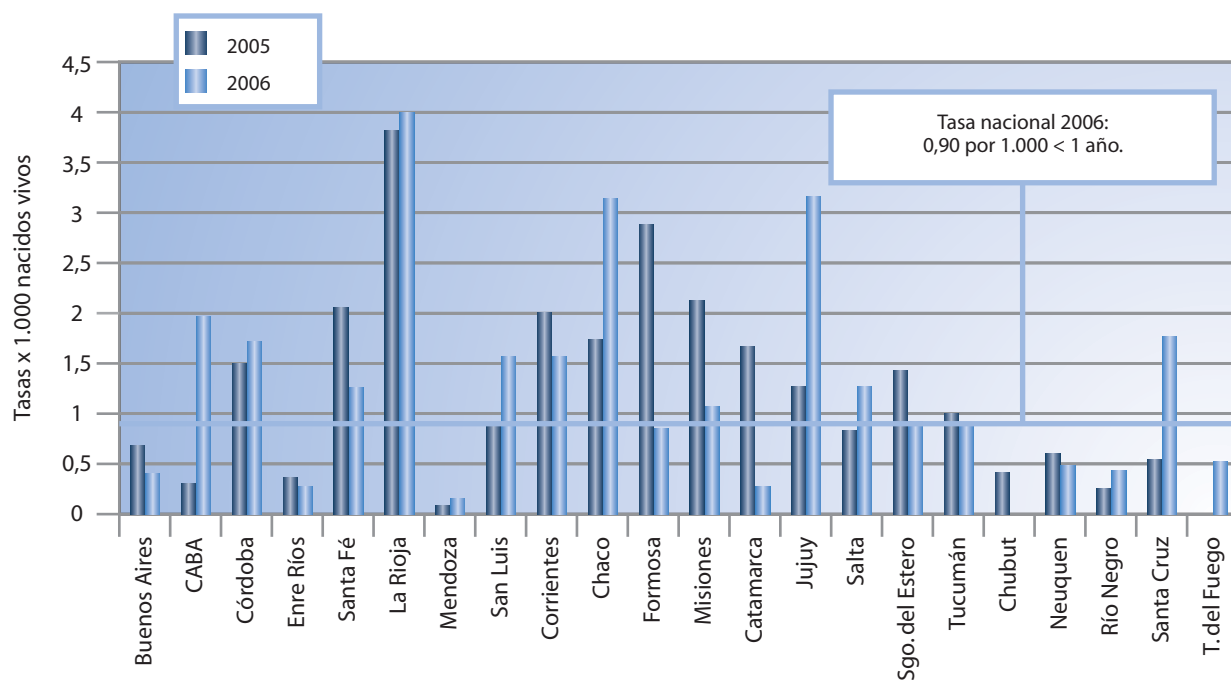
Se puede observar el aumento del número de casos en los últimos años y el incremento de su incidencia, particularmente en algunas regiones y provincias de la Argentina (Noreste), donde está naturalizada esta infección como una endemia regional.

Gráfico 1. Evolución de las tasas de notificación por 1.000 nacidos vivos de Sífilis congénita. Argentina, 1998-2006



Fuente: SNVS. Dirección de Epidemiología. Ministerio de Salud de la Nación

Gráfico 2. Tasas de notificación de Sífilis Congénita por 1.000 nacidos vivos según provincias. Argentina 2005 - 2006



Fuente: SNVS. Dirección de Epidemiología. Ministerio de Salud de la Nación

En la embarazada

El curso de la enfermedad se divide en cuatro estadios:

Sífilis primaria: se caracteriza por la aparición del chancro, úlcera indolora que sale aproximadamente a las 3 semanas del contacto y dura de 2 a 6 semanas. En la mujer, esta úlcera se localiza más frecuentemente en el cuello del útero o en la vagina, y produce adenomegalias intrapélvicas. Este período suele pasar inadvertido en la mayoría de las pacientes.

Sífilis secundaria: comienza de 4 a 10 semanas después de la aparición del chancro. Es una enfermedad sistémica que se produce por la diseminación multiorgánica del *Treponema pallidum*. En el 70 al 80% de los casos no produce síntomas. Cuando es sintomática se caracteriza por la aparición de lesiones cutáneas maculo papulosas o pustulosas, que comienzan en el tronco y las extremidades y que involucran característicamente palmas y plantas, y en las zonas húmedas condilomas. El paciente puede presentar también algunos síntomas inespecíficos como febrícula, astenia, pérdida de apetito y adenomegalias. Un 40% de las pacientes tienen compromiso del sistema nervioso central.

Sífilis latente temprana: es un período asintomático, involucra a los primeros cuatro años de enfermedad, pueden existir recidivas, y por lo tanto posibilidades de contagio.

Sífilis latente tardía: en este período no hay recidivas, y por lo tanto no contagia. Ambos períodos latentes cursan asintomáticos y solamente se puede diagnosticar a partir de las pruebas serológicas. El hecho de que la mayoría de las mujeres afectadas son asintomáticas enfatiza la necesidad de incluir las pruebas serológicas para Sífilis entre los controles prenatales de rutina.

Sífilis terciaria: en las pacientes no tratadas, la enfermedad continúa como un proceso inflamatorio lento que puede afectar cualquier órgano y manifestarse años después de la infección inicial.

En el recién nacido

Igual que en el adulto, la Sífilis en el recién nacido se divide en temprana y tardía. Aquellos síntomas que aparecen en los dos primeros años de vida corresponden al período temprano y los que aparecen después de los dos años, generalmente cerca de la pubertad, corresponden a la Sífilis congénita tardía.

A pesar de que más del 50% de los recién nacidos afectados son asintomáticos al nacer, en la mayoría de los casos los síntomas aparecen durante el período perinatal. Los que nacen con síntomas pueden manifestar retraso en el crecimiento intrauterino, *Hydrops fetalis* no inmunológico, Neumonitis (Neumonía alba) con infiltrados intersticiales que producen dificultad respiratoria, Miocarditis, Síndrome «TORCH»: Hepatomegalia con aumento de las transaminasas, ictericia con hiperbilirrubinemia a predominio directo, acompañada o no de esplenomegalia, anemia hemolítica, leucocitosis y trombocitopenia, y proteinuria. Puede existir compromiso meníngeo aún en niños asintomáticos, que se manifiesta por la presencia pleocitosis mononuclear, aumento de las proteínas y/o una prueba de VDRL (+) en líquido cefalorraquídeo.

En ensayos clínicos donde se han utilizado pruebas más sensibles para el diagnóstico de Sífilis congénita (IgM específica, inoculación en conejo) se ha demostrado que el compromiso meníngeo en recién nacido con Sífilis congénita se correlaciona con el grado de compromiso clínico. En el 44% al 82% de los recién nacidos sintomáticos vs. el 10 al 20% de los asintomáticos, se documentó compromiso del sistema nervioso central.

Otros síntomas son las lesiones cutáneas conocidas como Pénfigo sifilítico. Estas lesiones son vesículas bullosas que producen Edema epidérmico, descamación en palmas y plantas, y son altamente contagiosas.

La Osteocondritis se caracteriza por la presencia de Epifisitis en el extremo distal del fémur y en el proximal de la tibia. Afecta con menor frecuencia otros huesos largos como el húmero. Cuando estos signos están presentes al nacer, se presume que el recién nacido se infectó temprano durante el embarazo.

Manifestaciones clínicas de Sífilis congénita

Distrofias, neumopatías, laringitis (llanto ronco y continuado), gastroenteritis, hepatoesplenomegalia, osteocondritis de huesos largos al examen radiológico, rinitis mucopurulenta, pseudoparálisis, ictericia y/o anemia, lesiones muco-cutáneas (pápulas, placas infiltradas rojizas en región peribucal, miembros, palmas, plantas, perianales y perigenitales, roseolas, ampollas palmoplantares).

La Sífilis fetal se puede diagnosticar por ultrasonografía. La presencia de *Hydrops fetalis* no inmunológico, engrosamiento (o edema) placentario, polihidramnios y hepato-esplenomegalia, son signos altamente sugestivos de Sífilis congénita. La serología materna confirma el diagnóstico.

Cuando no se detecta la Sífilis en los recién nacidos asintomáticos, semanas más tarde, estos niños presentan signos inespecíficos como rinitis, neumonía, mala progresión de peso, adenomegalias, fiebre, anemia, lesiones cutáneas y/o pseudoparálisis como expresión del compromiso óseo.

La rinitis es el primer síntoma de este período y se caracteriza por descarga nasal que contiene gran cantidad de espiroquetas. Es inicialmente acuosa, luego purulenta y hemorrágica, e interfiere con la alimentación. En ausencia de tratamiento, se ulcera con necrosis y perforación del cartílago nasal que da lugar a la nariz «en silla de montar», característica de la Sífilis tardía. Si se extiende a la garganta produce laringitis y llanto disfónico.

Las lesiones cutáneas son redondeadas, inicialmente rosadas, luego se oscurecen dejando pigmentación residual. Se distribuyen en la parte posterior del tronco, en las extremidades, involucrando palmas y plantas. Son similares a las lesiones del secundarismo en el adulto. Es común la descamación generalizada o confinada a las áreas periungueales de manos y pies con atrofia ungueal.

Las lesiones óseas son la osteocondritis que aparece luego del primer mes de vida y la periostitis que se visualiza a partir del cuarto mes.

La nefropatía afecta al 5% de los pacientes, evidenciándose entre los 2 y los 3 meses de vida, pudiendo manifestarse como un síndrome nefrótico.

Las lesiones oculares, características de la Sífilis congénita, son: *coriorretinitis*, con lesiones en sal y pimienta, *glaucoma* que produce proptosis, blefaroespasma, opacificación de la

córnea, epifora, y *uveítis* como extensión de la coroiditis.

Los signos clínicos de la Sífilis tardía son consecuencia de los procesos inflamatorios crónicos de la Sífilis temprana. El tratamiento de la Sífilis en el período perinatal evita estas complicaciones.

La Sífilis congénita tardía corresponde al período terciario en el adulto y, por lo tanto, no es contagiosa. Las malformaciones más frecuentes son: Malformaciones craneofaciales, nariz en silla de montar, mandíbula prominente, deformaciones del paladar, cicatrices de la coriza sifilítica (regadíos), periostitis aguda recurrente, alteraciones dentarias, keratitis intersticial, neovascularización de la córnea, sordera neurosensorial, sinovitis, neurosífilis, hemoglobinuria, fenómeno de Raynaud, retardo mental e hidrocefalia.

Diagnóstico

El *Treponema pallidum* (TP) no puede cultivarse «*in vitro*» en el laboratorio, como ocurre con la mayoría de las bacterias; sólo puede multiplicarse inoculándolo en testículo de conejo, siendo ésta una prueba costosa y poco práctica para el diagnóstico de rutina. Sin embargo, por ser muy sensible y específica, sigue siendo considerada el «gold standard» y su utilización está destinada a laboratorios de investigación.

El diagnóstico a través de exámenes complementarios se basa en:

- Identificación del *T. pallidum*
- Estudios serológicos

Detección directa del *Treponema pallidum* (TP)

Microscopía de campo oscuro:

La observación del *T. pallidum* en úlceras genitales o extragenitales en Sífilis primaria (chancro) o de lesiones activas en Sífilis secundaria (ej. condilomas), constituye un diagnóstico de certeza.

Esta técnica es una gran herramienta en el período inicial de la Sífilis primaria, ya que la serología suele ser negativa debido al usual retardo que ocurre en la respuesta humoral.

Un resultado negativo no descarta infección.

El *T. pallidum* puede no ser detectado si la toma de muestra fue inadecuada, el paciente recibió tratamiento, o si la muestra se toma durante la resolución espontánea de la lesión, cuando hay menor concentración de espiroquetas.

Limitaciones: Las muestras de lesiones orales puede tener falsos positivos, ya que la flora normal contiene *T. dentícola* que no puede distinguirse del TP. En este caso se recomienda el **examen directo con anticuerpos fluorescentes** (DFA-TP), aunque lamentablemente su distribución comercial no se encuentra ampliamente difundida.

Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR):

Tiene alta sensibilidad y especificidad. Esta prueba es reservada para laboratorios de referencia, debido a su complejidad y alto costo.

Serología

La infección usualmente se detecta a través de estudios serológicos de rutina solicitados durante la gestación.

Pruebas no treponémicas:

Son muy sensibles pero poco específicas. Detectan anticuerpos (reaginas) IgM e IgG anti-cardiolipina, un componente de membranas y tejidos de mamíferos. Las pruebas más utilizadas son:

- VDRL (Venereal Disease Research Laboratory): Técnica microscópica. Desventaja: el antígeno debe ser preparado fresco diariamente. Se puede realizar en suero y en LCR. Para LCR, la VDRL es la única prueba validada.
- USR (Unheated Serum Reagin). Técnica microscópica. Tiene la misma sensibilidad y especificidad que la VDRL y es la más utilizada en nuestro país, pero usualmente se la llama VDRL. Técnicamente es más fácil. Se puede utilizar sobre plasma y suero.
- RPR (Rapid Plasma Reagin): Técnica macroscópica. El agregado de partículas de carbón permite observar la aglutinación a sim-

ple vista. Se puede utilizar sobre plasma y suero. Es especialmente útil en lugares que no tienen microscopio.

Limitaciones: Pueden ser negativas en Sífilis primaria y tardía.

Títulos muy altos pueden dar resultados falsos negativos debido al fenómeno de «prozona» (exceso de anticuerpos que impiden la reacción de floculación de las pruebas no treponémicas). Se evita efectuando diluciones seriadas del suero (prueba cuantitativa).

Entre el 1% y el 3% de la población general puede presentar resultados falsos positivos por enfermedades agudas (virales, parasitarias), enfermedades crónicas (colágenopatías, lepra, cáncer, enfermedades autoinmunes), vejez, embarazo, uso de drogas IV.

TODA prueba No Treponémica reactiva debe ser confirmada por una prueba Treponémica, independientemente del título obtenido.

Pruebas treponémicas:

Detectan anticuerpos específicos contra *T. pallidum*. En la mayoría de las personas infectadas se mantienen reactivas durante años o toda la vida, independientemente del tratamiento, por lo que **no** son útiles para el seguimiento. Se informan reactivas o no reactivas.

Las pruebas más utilizadas son:

- **FTA-Abs** (absorción de anticuerpos fluorescentes anti- *Treponema pallidum*)
- **TPHA** (hemaglutinación de *Treponema pallidum*)
- **MHA-TP** (microhemaglutinación para anticuerpos anti-*Treponema pallidum*)
- **TP-PA** (aglutinación de partículas para anticuerpos anti-*Treponema pallidum*)

La más sensible es la FTA-Abs. Esta prueba es la primera en dar reactiva, dentro de las pruebas treponémicas, y aún antes que cualquier otra prueba no treponémica.

Limitaciones: *Menos del 1% puede presentar reacciones con falsos positivos (lupus eritematoso, enfermedades por espiroquetas, etc.). Puede ser transitoria y de causa desconocida.*

En la embarazada

Se debe solicitar una prueba no Treponémica (VDRL, USR, RPR) en el primer control del embarazo y se aconseja repetir en el tercer trimestre y el puerperio.

Las pruebas **No Treponémicas reactivas** con pruebas **Treponémicas no reactivas**, deben ser interpretadas como falsos positivos, excepto cuando existan síntomas de infección primaria.

Las pruebas **No Treponémicas reactivas confirmadas** con pruebas **Treponémicas** son diagnósticas de Sífilis en la embarazada (Algoritmo 1). De no disponer de pruebas confirmatorias en las pacientes embarazadas, se deberá iniciar tratamiento antibiótico, sin más demora.

Otro punto muy importante es la citación de la pareja sexual para asesoramiento sobre ITS, estudio serológico y tratamiento antibiótico.

Los resultados de la pareja deben quedar registrados en la ficha de seguimiento de la embarazada, como parte del cuidado de la gestante, protegiendo a la embarazada y al feto de futuras reinfecciones.

Los controles serológicos post-tratamiento deben ser mensuales hasta el parto. La respuesta al tratamiento se evalúa por **pruebas No Treponémicas** (VDRL/USR/RPR). Los títulos de VDRL, pueden tardar en descender y evidenciarse sólo en el control de los 6 meses post-tratamiento. Los pacientes VIH (+) pueden tardar hasta 12 meses. El control mensual de VDRL se hará para pesquisa precoz de una reinfección.

Se tendrá en cuenta la evolución de los títulos cuantitativos, con la misma prueba y realizada preferiblemente en el mismo laboratorio.

El ascenso de uno o dos títulos exige repetir el estudio, ya que muchas veces esta diferencia tiene que ver con una distinta técnica del operador y no con reinfecciones de la paciente.

En el recién nacido

Al día de hoy, no se cuenta con métodos indirectos lo suficientemente sensibles ni específicos para la detección de niños con Sífilis congénita asintomáticos.

Se han desarrollado diversas tecnologías para la detección de anticuerpos IgM (no atraviesa la barrera transplacentaria) pero han mostrado una baja sensibilidad (menor del 50%) en niños asintomáticos. Estas pruebas requieren una técnica compleja y no se las utiliza de rutina. Entre ellas se pueden mencionar: IgM FTA-Abs 19s, IgM de captura por ELISA (CAPTIA), Western Blot y PCR.

En el caso de las IgG (pruebas **Treponémicas y No Treponémicas**) atraviesan la placenta, por lo que su positividad es de difícil interpretación en el lactante.

Las pruebas **Treponémicas** (FTA-Abs/TP-PA/MHA-TP) tienen valor diagnóstico si persisten positivas luego de los 15 meses de vida, pero su sensibilidad es del 30 al 50%.

En el recién nacido, una prueba **Treponémicos o No Treponémicos** positiva no confirma el diagnóstico. Tampoco una prueba **No Treponémica** negativa descarta la infección congénita.

El neonatólogo debe evaluar el tratamiento y seguimiento serológico que recibió la madre durante el embarazo y su pareja, para definir si es necesario tratar al recién nacido (Algoritmo 2).

El pedido de VDRL al recién nacido tiene como finalidad conocer el valor inicial para una adecuada interpretación de los controles serológicos posteriores.

Se recomienda **no usar sangre de cordón** para las pruebas serológicas de los recién nacidos, ya que pueden presentar falsos positivos, por contaminación con sangre materna. Todo resultado positivo de sangre de cordón debe ser confirmado con suero materno.

El **diagnóstico de certeza** de Sífilis congénita (SC) se efectúa mediante la identificación del *T. Pallidum* por microscopía de **campo oscuro** o anticuerpos fluorescentes en alguna de las siguientes muestras: placenta, cordón umbilical, líquido amniótico, material de autopsia o lesiones en piel o mucosas de los fetos o recién nacidos.

Por lo tanto, la mayor parte de las veces, el diagnóstico de la SC, dependerá de una combinación de resultados de exámenes físicos, radiológicos y serológicos.

Para el diagnóstico de neurosífilis, la VDRL en LCR es la única prueba **No Treponémica** recomendada para ser utilizada.

Una VDRL reactiva en LCR es altamente específica de Neurosífilis, pero poco sensible. La sensibilidad diagnóstica aumenta si se consideran, además de la VDRL en LCR, las características del citoquímico (células y proteínas) y las condiciones clínicas del paciente.

Un paciente asintomático con LCR con VDRL no reactiva y citoquímico normal, tiene una probabilidad menor del 5% de tener una neurosífilis.

Otras pruebas descritas en el diagnóstico de Neurosífilis:

FTA-Abs en LCR: sólo tiene valor en caso de ser negativa para descartar Neurosífilis. Tiene la desventaja de ser poco específica, por lo que puede haber falsos positivos. Si la utiliza, recuerde que los resultados positivos no confirman neurosífilis.

PCR: limitada a centros de referencia. La sensibilidad disminuye en recién nacidos con Sífilis congénita asintomáticos. Un resultado negativo no descarta neurosífilis.

Tratamiento

En la embarazada

La Penicilina G Benzatínica es la droga de elección para el tratamiento de la Sífilis en la mujer embarazada. Si bien el régimen recomendado por el CDC es igual al indicado para la mujer no embarazada, Fuimara documentó un menor índice de fracasos terapéuticos en embarazadas con Sífilis de menos de un año de evolución cuando se utilizaban dos dosis de Penicilina Benzatínica. Otro informe, publicado por el CDC en 1986, refiere que el 70% de los fracasos terapéuticos con Penicilina sucedieron cuando se utilizó una sola dosis.

Se recomienda en las mujeres embarazadas un régimen de dos dosis para la Sífilis de menos de un año de evolución, y de tres dosis, cuando es mayor de un año o se desconoce el momento de adquisición, en una dosis de Penicilina Benzatínica semanal de 2.4 millones UI, intramuscular (Tabla 1).

Tabla 1. Norma para el tratamiento de Sífilis en la embarazada:

Sífilis de ≤ 1 año de evolución: Penicilina G Benzatínica 2.4 mill UI IM x 2 dosis total, 1 por semana.

Sífilis de >1 año de evolución o desconocida: Penicilina G Benzatínica 2.4 mill UI IM x 3 dosis en total, separada por una semana cada dosis.

NeuroSífilis: Penicilina G Sódica 2 - 4 mill UI c/4 h x 10-14 días.

Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. MMWR August 4 / 55(RR11);1-94.

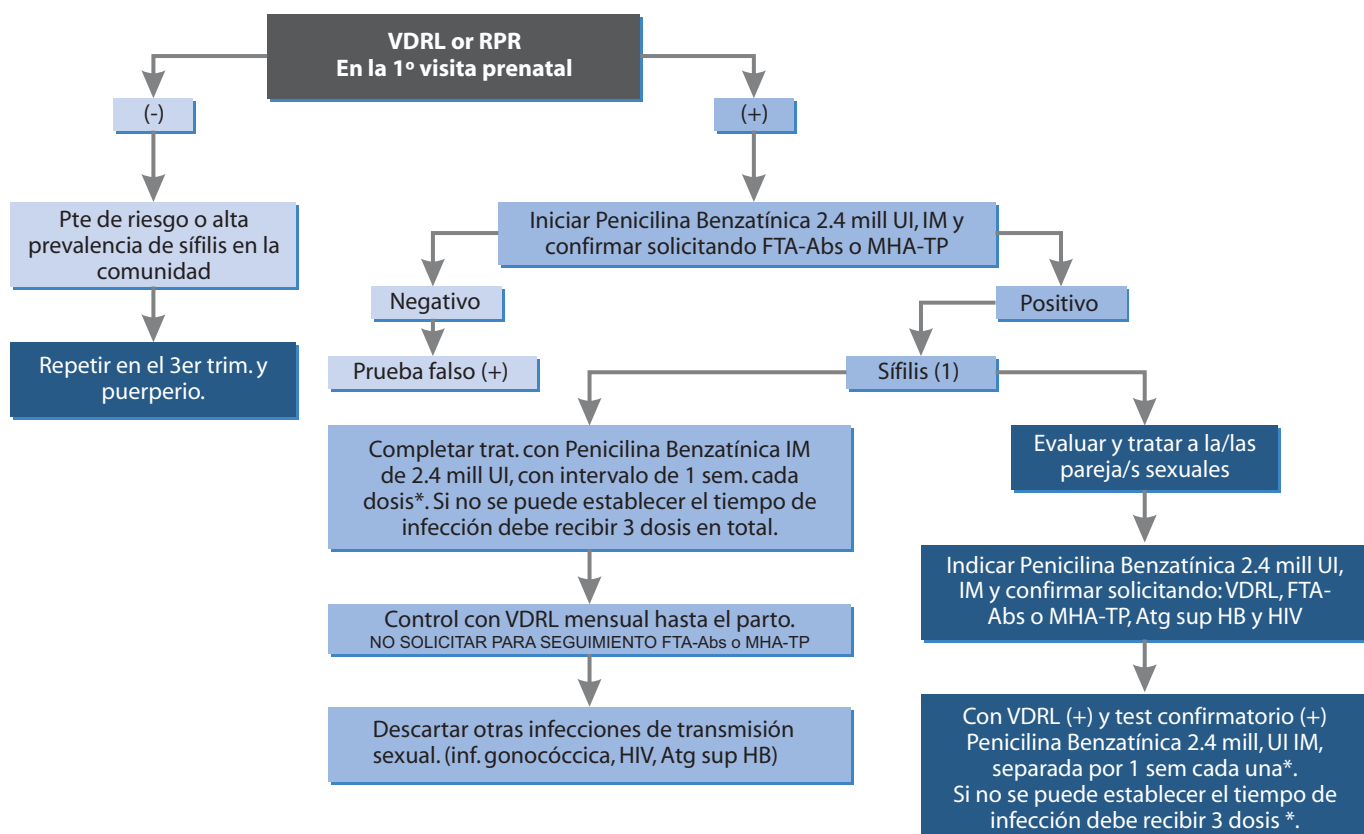
En el caso de diagnosticarse la Sífilis en el último mes del embarazo, se podrá instrumentar tratamiento ambulatorio si la paciente tiene ecografía fetal normal. En el caso de presentar hallazgos ecográficos compatibles con infección fetal, se aconseja la internación y tratamiento endovenoso con Penicilina G Sódica durante 10 días.

Si las pruebas treponémicas para confirmar la Sífilis tardaran alrededor de 1 semana, se propone comenzar el tratamiento con Penicilina Benzatínica y citar a la pareja. Si el resultado final no estuviera disponible a la semana, se aconseja que reciba la dosis correspondiente de Penicilina Benzatínica hasta completar el tratamiento (Algoritmo 1). Cuando el lapso entre cada dosis es mayor de 1 semana, se deberá comenzar nuevamente el tratamiento con Penicilina Benzatínica.

Cuando la pareja asiste a la consulta, es la oportunidad para:

- Asesorar a ambos, sobre la prevención de las ITS.
- Indicar (y de ser posible, aplicar en la consulta) la primera dosis de Penicilina Benzatínica.
- Solicitar los controles serológicos para Sífilis (VDRL y FTA-Abs o MHA-TP) y para el resto de las ITS (HIV y Atg sup hepatitis B). Si el paciente presenta síntomas de uretritis, descartar infección por *Chlamydia trachomatis* y *Neisseria gonorrhoeae*.

Algoritmo 1. Diagnóstico y tratamiento de la mujer embarazada



* Si el tratamiento es interrumpido, o sea no se cumple 1 dosis semanal, debe recomenzar el tratamiento y aplicar 1 vez por semana el número total de dosis correspondientes. En pacientes embarazadas que se pueda definir Sífilis de < 1 año de evolución recomendamos que reciba 2 dosis de Penicilina Benzatínica IM, con un intervalo de 1 semana entre cada dosis.

Seguimiento durante el embarazo

El seguimiento es el mismo para todos los pacientes con diagnóstico de Sífilis.

El resultado y el tratamiento de la pareja deben constar en la ficha de seguimiento de la paciente embarazada, como parte del cuidado del embarazo.

Para prevenir la Sífilis congénita es tan importante identificar y tratar a las pacientes embarazadas con Sífilis, como el tratamiento y el control de la pareja sexual. El tratamiento de la pareja infectada disminuye el riesgo de reinfección durante la gestación.

En pacientes que refieran alergia a la Penicilina, se realizará un exhaustivo interrogatorio para detectar las pacientes verdaderamente alérgicas (ver apartado correspondiente).

Tenga en cuenta que si el tratamiento es interrumpido (no se cumple 1 dosis semanal), debe ser reiniciado, aplicando 1 vez por semana el número total de dosis correspondientes.

Recuerde:

- Confirme toda VDRL (+), aunque los títulos sean bajos, con una prueba treponémica (FTA- Abs, MHA-PA, etc.).
- Realice el tratamiento con 3 dosis de Penicilina Benzatínica I.M. semanal, a menos que demuestre que la infección tenga menos de 1 año de evolución.
- Considere alérgica a la Penicilina sólo a quién haya tenido un fenómeno alérgico mayor (edema de glotis, broncoespasmo severo). En ellas se intentará la desensibilización (ver apartado correspondiente).
- Realice VDRL a todas las puérperas, aunque tengan embarazo controlado y VDRL (-) en el tercer trimestre.
- Revise, al ingresar una paciente al centro obstétrico, el resultado de VIH; si no lo tiene o no lo trajo, realice test rápido (previa firma del consentimiento de la paciente o familiar).
- Controle y certifique que la pareja de cada paciente con una ITS haya recibido

do tratamiento completo. **La falta de tratamiento de la pareja es la principal causa de reinfección durante el embarazo.**

- Planifique el seguimiento de las pacientes embarazadas con Sífilis con VDRL mensualmente para la pesquisa precoz de una reinfección.
- Investigue otras ITS en pacientes embarazadas y sus parejas con diagnóstico de Sífilis (hepatitis B, herpes genital, infección gonocócica, inf por *Chl. Trachomatis*, VIH).

En el recién nacido hijo de madre VDRL (+)

Para evaluar a un recién nacido hijo de una madre VDRL es necesario, en primer lugar, revisar el diagnóstico materno. La confirmación debe ser realizada con una prueba treponémica. En segundo lugar, se debe investigar si durante el embarazo recibió un tratamiento antibiótico y seguimiento adecuado. En la Tabla 2 se describen las condiciones de un «tratamiento y seguimiento adecuado».

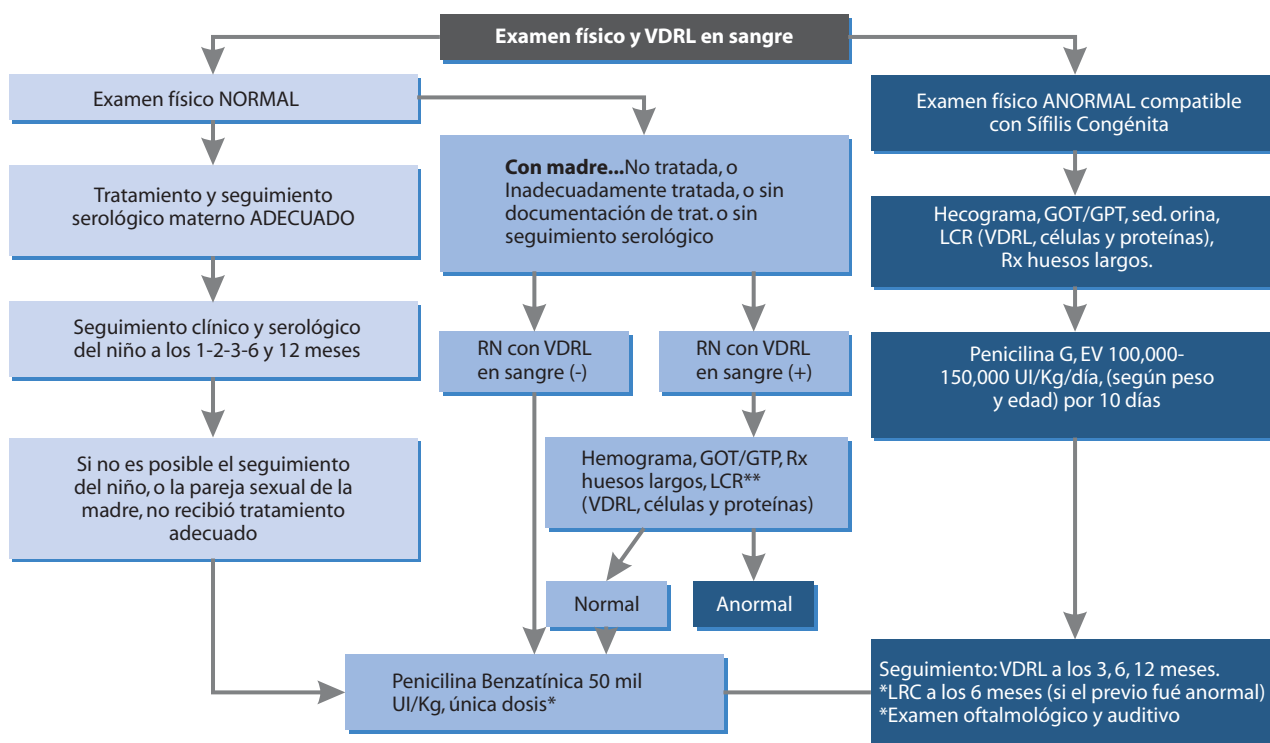
EL título de VDRL (+) en el recién nacido no confirma la Sífilis congénita, ni tampoco la descarta.

La evaluación y tratamiento del recién nacido asintomático dependerán de los antecedentes maternos y los resultados de la evaluación que se le realicen (Algoritmo 2).

Tabla 2. Se considera a la madre adecuadamente tratada y seguida, cuando:

- El tratamiento fue con Penicilina y
- Recibió 3 dosis separadas por 1 semana cada una (si la Sífilis tiene menos de 1 año de evolución, 2 dosis de Penicilina Benzatínica son suficientes (Algoritmo 1).
- Recibió la última dosis hace más de 1 mes.

Algoritmo 2. Seguimiento de RN hijos de madres con VDRL (+)



* Aplicar IM en cara anterolateral del muslo.

** Si no es posible realizar PL, o si la PL fue traumática, deberá recibir 10 días de tratamiento con Penicilina G, EV.

- Tiene VDRL materna luego del tratamiento, con títulos estables o en descenso. El cuadro se considera «normal» cuando los títulos de VDRL que permanecen estables durante los primeros 3 meses de tratamiento comienzan a descender.

Recuerde:

- Si el paciente debe ser tratado con Penicilina EV y recibía ampicilina endovenosa como parte del tratamiento de la sepsis precoz, no se descontarán de los 10 días de tratamiento con Penicilina endovenosa.
- En el caso de que la pareja sexual de la madre no haya recibido tratamiento antibiótico o no se encuentre documentado el mismo, el niño RN deberá recibir tratamiento antibiótico porque no se puede descartar una reinfección materna cercana al parto. Esto es especialmente importante para el niño que, según los antecedentes maternos y las condiciones clínicas del mismo, está exceptuado de recibir tratamiento antibiótico.
- En los pacientes que deban ser evaluados con punción lumbar, si el resultado es traumático, deben recibir tratamiento con Penicilina endovenosa durante 10 días.
- Si no es posible realizar punción lumbar, debe tratarse con 10 días de Penicilina endovenosa.
- Los pacientes tratados deben ser seguidos con VDRL trimestral, hasta el año. Los pacientes no tratados deben ser controlados con VDRL mensual los primeros tres meses de vida.

Seguimiento

En la embarazada

El seguimiento debe ser con VDRL mensual hasta el parto. Los títulos pueden permanecer estables durante los primeros tres meses de tratamiento y, luego de los 6 meses, comenzar a descender. En el caso de pacientes VIH (+) puede tardar hasta 1 año en descender; de cualquier manera los controles sirven para descartar ascensos que deben ser interpretados como reinfecciones.

La mayoría de las pacientes negativizan las pruebas no treponémicas, aunque pueden quedar con títulos bajos de VDRL a pesar de haber recibido tratamiento correcto; esto se describe como «cicatriz serológica».

Las pruebas no treponémicas habitualmente permanecen positivas de por vida y por esta razón no se las utiliza para evaluar la respuesta al tratamiento.

En el recién nacido

Los recién nacidos con diagnóstico presuntivo o confirmado de Sífilis congénita que recibieron tratamiento endovenoso con Penicilina, deben ser controlados serológicamente con VDRL a los 3, 6 y 12 meses de vida. Los títulos deberán descender hacia el sexto mes y negativizarse al año de vida. Los recién nacidos con neuroSífilis requerirán nuevas punciones lumbares cada seis meses, hasta que el citoquímico se normalice.

La VDRL en el líquido cefalorraquídeo (LCR) se debe negativizar a los seis meses y las alteraciones del citoquímico pueden persistir hasta dos años después de finalizado el tratamiento.

Todos los pacientes tratados deberán tener una evaluación oftalmológica y auditiva, y un minucioso seguimiento del desarrollo madurativo.

Al igual que con otros grupos etarios con diagnóstico de una enfermedad de transmisión sexual, todo recién nacido con Sífilis congénita debe ser evaluado para descartar otras infecciones que comparten la misma forma de transmisión.

El tratamiento se debe repetir en los pacientes con VDRL estable o en aumento a los seis meses, VDRL sérica que persiste (+) al año, LCR con VDRL (+) a los seis meses, o con persistencia de alteraciones en el citoquímico luego de dos años.

El control y seguimiento de estos pacientes impone un verdadero desafío para el sistema de salud, puesto que la evaluación completa requerirá un período de vigilancia de 12 a 24 meses.

Alérgicas a la Penicilina

En pacientes alérgicas a la Penicilina, las Tetraciclinas y Eritromicina no son recomendables como alternativa. Las primeras están contraindicadas durante la gestación y la segunda presenta un índice muy alto de fracasos terapéuticos debido al pobre pasaje transplacentario.

Estudios realizados con Ceftriaxona en pacientes adultas, no embarazadas, mostraron buenos resultados con regímenes de 250 mg, IM, por día, durante diez días, ó 500 mg, IM día durante cinco días. La Ceftriaxona podría ser una alternativa válida para el manejo de estas pacientes, pero son necesarios más estudios para confirmar estos resultados. También se han realizado estudios Azitromicina (2 gramos), que mostraron resultados promisorios, pero toda-

vía se requieren más estudios para recomendarla. Por el momento, la única droga para el tratamiento de la Sífilis durante el embarazo es la Penicilina.

Hay que tener en cuenta que todo régimen que no contemple el uso de Penicilina es considerado «inadecuado» para el tratamiento del feto.

Antes de considerar a una paciente alérgica a la Penicilina, se recomienda volver a interrogar a la paciente. Muchas veces la alergia está referida a manifestaciones menores como presencia de rash, o edema de párpados o labios, que no contraindican su utilización. El antecedente de haber tomado en algún momento de la vida Ampicilina o Amoxicilina, o el haber sido inyectada por vía intradérmica con Penicilina (en supuesta prueba de alergia), sin presentar manifestaciones de alergias mayores (edema de glotis), confirmarán que la paciente no es verdaderamente alérgica a la Penicilina.

En las pacientes verdaderamente alérgicas se recomienda la internación y la desensibilización a la Penicilina (Tabla 3).

Tabla 3. Desensibilización por vía oral de embarazadas alérgicas a la Penicilina

Penicilina V Suspensión Dosis	Cantidad* Unidades/ml	ml	Unidades	Dosis Acumulativa
1	1.000	0,1	100	100
2	1.000	0,2	200	300
3	1.000	0,4	400	700
4	1.000	0,8	800	1.500
5	1.000	1,6	1.600	3.100
6	1.000	3,2	3.200	6.300
7	1.000	6,4	6.400	12.700
8	10.000	1,2	12.000	24.700
9	10.000	2,4	24.000	48.700
10	10.000	4,8	48.000	96.700
11	80.000	1,0	80.000	176.700
12	80.000	2,0	160.000	336.700
13	80.000	4,0	320.000	656.700
14	80.000	8,0	640.000	1.296.700

* Cantidad a diluir en 30 ml de agua para administración oral.
NEJM 1985; 262, 1229-32

Los intervalos entre las dosis orales administradas deben ser de 15 minutos. El tiempo total del procedimiento: 3 horas y 45 minutos.

Debe realizarse bajo supervisión médica y teniendo corticoides y adrenalina a disposi-

ción, por si se presentara algún efecto secundario (que no es habitual).

Se recomienda dejar pasar 30 minutos de intervalo, con observación, entre el fin de las dosis orales y la administración parenteral.

Este esquema deberá repetirse antes de cada dosis inyectable semanal. Algunos autores recomiendan mantener dosis diarias bajas (500.000 UI por VO) de Penicilina hasta completar las 3 semanas.

Este método es seguro, simple y fácil de implementar según los autores. En nuestro medio no resulta una práctica habitual pero no habría motivos para no ponerla en práctica.

Debe ser realizado siempre bajo supervisión médica y en ámbito hospitalario (puede ser consultorio o guardia externa).

Reacción de Jarish-Herxheimer

Esta reacción ocurre en aproximadamente el 45% de las embarazadas tratadas para Sífilis, la mayoría de ellas cursando estadios tempranos de la enfermedad.

Puede ser vista entre las 2 y 24 horas de administrado el antibiótico. Se caracteriza por la presencia de fiebre, escalofríos, mialgias, cefaleas y, ocasionalmente, hipotensión. En las mujeres embarazadas, además, puede desencadenar contracciones uterinas, compromiso de la salud fetal, también se ha reportado muerte intrauterina.

La patogenia del Jarisch-Herxheimer no es clara, pero se cree que es secundaria a la liberación de antígenos treponémicos luego del tratamiento con Penicilina. Esto desencadenaría una intensa reacción inflamatoria, causando de los síntomas descriptos.

De ser posible, se recomienda una evaluación ecográfica fetal, antes del inicio del tratamiento antibiótico. Con signos ecográficos de infección fetal, se recomienda la internación y el monitoreo fetal durante las primeras 24 horas de tratamiento ya que la reacción de Jarisch-Herxheimer es más probable que ocurra.

Esta reacción no se modifica por el pretratamiento con antihistamínicos, ni el uso de dosis menores de Penicilina. El uso de corticoides previo a la dosis de Penicilina puede disminuir la respuesta inflamatoria, pero este dato no ha sido evaluado en forma prospectiva.

Prevención

La medida más importante para la prevención de la Sífilis congénita es el adecuado control prenatal, y la identificación y tratamiento de las embarazadas infectadas y de sus parejas sexuales

El tratamiento con Penicilina tiene una efectividad del 98% en la prevención de la Sífilis congénita. El obstetra debe estar atento a los signos y síntomas de la Sífilis activa durante el embarazo y buscar lesiones activas en cada visita prenatal.

El control serológico para Sífilis se deberá realizar en la primera consulta obstétrica, y repetirse en el tercer trimestre y postparto en las poblaciones con alta incidencia de la enfermedad.

La reiteración del análisis de VDRL resulta fundamental para detectar a las pacientes con Sífilis en incubación y en aquellas que se infectan durante el embarazo.

Si el diagnóstico de Sífilis se confirma, se deben investigar otras enfermedades de transmisión sexual como hepatitis B, VIH o infección gonocócica, y se debe citar a la pareja para control serológico y eventual tratamiento.

A las puérperas que no recibieron control adecuado durante el embarazo se les debe hacer control serológico postparto y los resultados deben estar disponibles antes del alta. De esta manera, se podrán instrumentar las medidas diagnósticas y terapéuticas necesarias tanto para la madre como para el recién nacido.

Cada centro asistencial debe plantearse como objetivos:

- Estimular la articulación interprogramáticas entre niveles de atención y laboratorios para la búsqueda activa y el tratamiento efectivo de las embarazadas infectadas, sus hijos y pareja.
- Favorecer cuidados integrales de la mujer embarazada y su hijo estimulando la captación temprana, las consultas prenatales, la consejería y el diagnóstico.
- Propiciar los procesos de comunicación dirigidos a vincular la acción clínica con la vigilancia epidemiológica.
- **Registrar el cumplimiento de la solicitud de VDRL al alta de la internación conjunta de una puérpera y su hijo recién nacido.**

Guía de gestión ante una embarazada con VDRL (+)

El compromiso con la eliminación de la Sífilis congénita implica considerar las intervenciones desde un concepto integral e intersectorial.

La organización de los servicios de salud, su estructura, procedimientos, comportamientos y la cultura como un todo, son componentes identificables de una gestión que se propone eliminar la Sífilis congénita. Para ello se requiere:

- Incorporar a las mujeres embarazadas que no acceden a los servicios.
- Mejorar la calidad en los procesos de atención para los cuidados.
- Involucrar a los profesionales, técnicos y auxiliares (laboratorio, servicios asistenciales y prevención) en una secuencia de acciones y organización que permita alcanzar el objetivo propuesto.

La siguiente secuencia es un recurso orientador para identificar y sistematizar las actividades y procedimientos que faciliten el proceso de gestión de los servicios de salud.

Hospitales y centros de salud

Embarazada

- Difundir información que favorezca conocer los derechos y los servicios de cuidado prenatal.
- Cumplir con responsabilidad en solicitar los estudios, con el cumplimiento del tratamiento y el seguimiento durante todo del embarazo.
- Registrar y especificar fechas, tiempo de embarazo, diagnóstico y conductas seguidas.
- Comprobar que se realice el tratamiento de manera inmediata, de acuerdo con la recomendación establecida.
- Interconsultar al especialista si se considera que el caso clínico lo requiere.
- Realizar conserjería y charlas con la pareja.

- Estudiar y tratar a la pareja sexual.
- Realizar el seguimiento serológico mensual hasta el parto de toda embarazada con serología reactiva.
- Revisar la historia clínica de todas las púerperas antes del egreso de la internación.
- Ubicar el domicilio de la embarazada, orientarla en su tratamiento y estimular el estudio y tratamiento de la pareja.

Recién nacido

- Verificar que todo recién nacido sea evaluado y tratar a aquéllos que lo requieran, antes del egreso de la maternidad.
- Valorar los antecedentes maternos y los datos epidemiológicos cuando no se pueda confirmar el diagnóstico de Sífilis Congénita, para decidir la conducta a seguir.
- Registrar el resultado de la serología, los estudios realizados y la conducta seguida en cada intervención.

Laboratorio

- Confirmar todas las VDRL reactivas.
- Informar diariamente las serologías reactivas en embarazadas.
- Mantener actualizados los registros del sistema.
- Identificar los casos correspondientes a embarazadas, aclarando el trimestre correspondiente.
- Confeccionar un listado de embarazadas a las que se les realizó serología en el parto.

Epidemiología

- Participar en la discusión del caso con los profesionales, especialistas y funcionarios que participaron en la atención de la embarazada y el recién nacido.
- Analizar los datos del caso y remitir los resultados al nivel correspondiente del sistema de vigilancia epidemiológica.
- Mantener actualizados los registros de los sistemas estadísticos locales.

Institucional

- Reunir a todos los profesionales, especialistas y funcionarios que participan en la atención de la embarazada y el recién nacido, para analizar los obstáculos y dificultades en la atención y proponer las medidas necesarias que eviten otros casos.
- Mejorar el diagnóstico etiológico y el proceso de vigilancia a través de la Red de Laboratorios.

Definición de casos de Sífilis Congénita

(Denuncia obligatoria, MSAL)

- **Recién nacido o mortinato cuya madre tuvo Sífilis no tratada o inadecuadamente tratada**, independientemente de la presencia de signos, síntomas o resultados de laboratorio.
- **Niño con prueba no treponémica (USR, VDRL o RPR) positiva y** evidencia clínica de Sífilis congénita **o**, alteraciones en Rx de huesos largos **o**, LCR con prueba no treponémica positiva o aumento de las proteínas sin otra causa que lo justifique.
- **Todo niño con aislamiento de material positivo** obtenido de cordón umbilical, lesiones, necropsia, etc., en campo oscuro, TIF u otra prueba específica.

- 1.** *Boletín epidemiológico anual 2007*. Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud SNVS –MSAL.
- 2.** Centers for Disease Control and Prevention. *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines*, 2006. MMWR August 4 / 55(RR11);1-94.
- 3.** Fiumara NJ, Fleming WL, Downing JG, Good FL. *The incidence of prenatal syphilis at the Boston City Hospital*. N Engl J Med. 1952 Jul 10; 247(2):48-52.
- 4.** Wendel G.D., Sheffield J.S., Hollier L.M., et al. *Treatment of Syphilis in Pregnancy and Prevention of Congenital Syphilis* Clin. Infect. Dis. 2002; 35 (Supl. 2).
- 5.** Zhou P, Gu Z, Xu J, Wang X, Liao KA *Study evaluating Ceftriaxone as a treatment agent for primary and secondary syphilis in pregnancy*. Sex Transm Dis. 2005 Aug;32 (8):495-8.
- 6.** Wendel G.D. Jr. et al: *Penicillin allergy and desensitization in serious infections during pregnancy*. N. Engl. J Med., 312: 1229, 1985.
- 7.** Klein VR, Cox SM, Mitchell MD, Wendel GD Jr. *The Jarisch-Herxheimer reaction complicating syphilis therapy in pregnancy*. Obstet Gynecol 1990; 75: 375-9.
- 8.** Vázquez L. *Prevención de las infecciones en la embarazada*. En: Stamboulia D. Infectología para la Práctica Diaria I. Buenos Aires: Ediciones FUNCEI; 1995:157-93.
- 9.** Michelow IC, Wendel GD Jr, Norgard MV, Zeray F, Leos NK, Alsaadi R, Sánchez PJ. *Central nervous system infection in congenital syphilis*. N Engl J Med. 2002 Jun 6;346(23):1792-8.
- 10.** Alexander JM, Sheffield JS, Sanchez PJ, Mayfield J, Wendel GD Jr. *Congenital syphilis after maternal treatment for syphilis during pregnancy*. Am J Obstet Gynecol. 2002 Mar;186(3):569-73.
- 11.** Sánchez PJ, Wendel GD *Syphilis in pregnancy*. Clin Perinatol. 1997 Mar;24(1):71-90.
- 12.** Peeling RW, Ye H. *Diagnostic tools for preventing and managing maternal and congenital syphilis: an overview*. Bull World Health Organ. 2004 Jun;82(6):439-46.

siones de sangre, la transplacentaria, trasplante de órganos, oral (por ingesta del parásito) y accidental de laboratorio (por la inoculación con material contaminado). En este capítulo nos ocuparemos de la vía transplacentaria, como producto de la transmisión del parásito intraútero, a partir de una mujer gestante chagásica crónica.

Enfermedad de Chagas

Introducción

La enfermedad de Chagas o *Tripanosomiasis americana* se produce por la infección con el *Trypanosoma cruzi*, parásito unicelular que se transmite a través de un insecto hematófago que difiere según el área geográfica. En la Argentina, el *Triatoma infestans*, popularmente llamado **vinchuca**, es el vector responsable del ciclo domiciliario.

Es una enfermedad endémica que se encuentra distribuida en la mayor parte de América, desde el sur de los Estados Unidos, hasta el sur de Argentina y Chile (paralelo 42).

El ser humano puede adquirir la infección por la vía clásica que es la vectorial, producida por el contacto e inoculación del parásito con las deyecciones de vinchucas infectadas, o la no vectorial como son las asociadas a transfu-

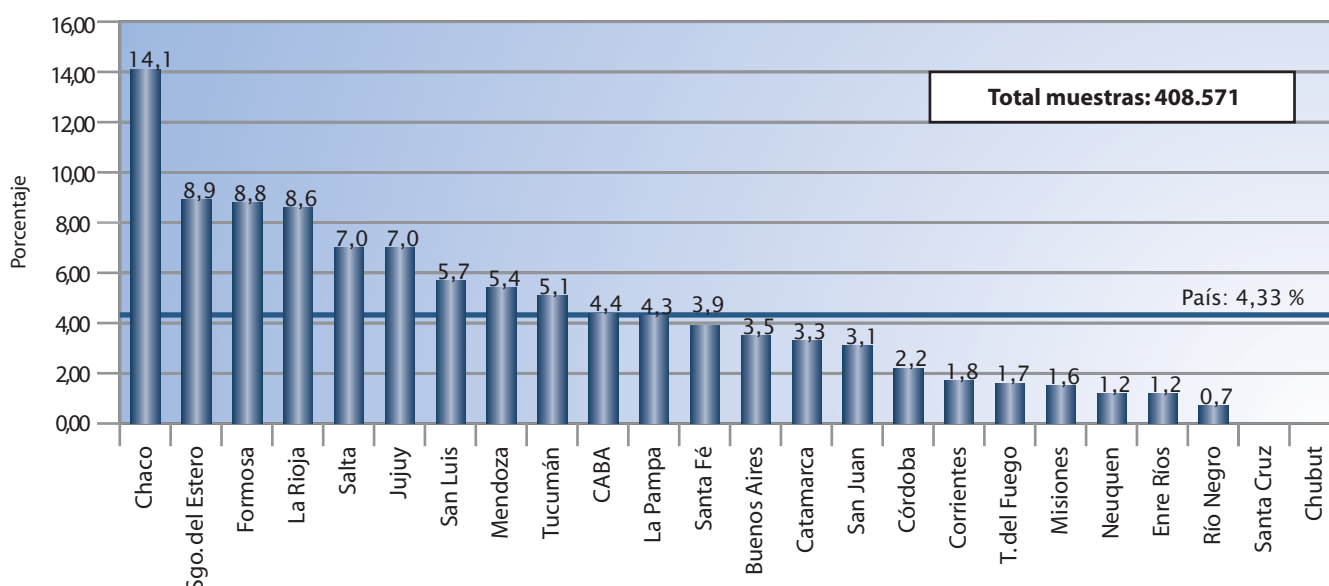
Epidemiología

En nuestro país, se calcula en un 5-6% la tasa de prevalencia de infección en la población general. Para 36.000.000 de habitantes, serían alrededor de 1.600.000 a 1.800.000 infectados, y de esta cantidad, el 10% menores de 20 años (censo 2001).

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

La prevalencia de esta infección en mujeres gestantes que se asisten en hospitales públicos varía entre un 3% y un 17%, de acuerdo a la región geográfica y a las condiciones socio-económicas de los grupos estudiados. Chaco registró la prevalencia más alta de Chagas en embarazadas en el año 2006 (14,1%), seguida por Santiago del Estero (8,9%), Formosa

Gráfico 1. Prevalencia de Chagas en embarazadas por provincia. Argentina, 2006



Fuente: SNVS. Red provincial de Laboratorios de Chagas

(8,8%) y La Rioja (8,6%) (Dirección de Epidemiología - Ministerio de Salud de la Nación. Boletín Epidemiológico Anual 2006).

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, por lo general asintomática. En algunos pocos casos puede producir fiebre, adenopatías y una reacción inflamatoria en el sitio de inoculación, llamada chagoma.

b) Fase crónica indeterminada: el sistema inmune controla la infección pero no la elimina, es asintomática, con baja parasitemia y presencia de anticuerpos específicos.

c) Fase crónica sintomática: en el 20-30% de los individuos aparecen lesiones a nivel cardíaco o tubo digestivo o del sistema nervioso periférico.

Chagas en la embarazada

La mayor parte de las mujeres embarazadas infectadas se encuentran cursando la fase crónica indeterminada de la infección. El *Trypanosoma cruzi* causa una infección persistente y esto determina que se pueda transmitir la infección en más de un embarazo.

El parásito llega a la placenta por vía hematógena, se diferencia en amastigote y permanece dentro de los fagocitos hasta que es liberado a la circulación fetal. A pesar de que la placenta resulta una barrera relativamente efectiva para el paso del parásito al feto, el pasaje puede ocurrir en cualquier momento de la gestación.

Si bien el riesgo de infección fetal es mayor en la fase aguda de la enfermedad, debido a la magnitud de la parasitemia, la mayoría de los casos de Chagas congénito son hijos de madres con infección crónica.

¹ No se utilizan en Chagas congénito.

² No se utilizan en Chagas congénito.

Chagas congénito

Se calcula que entre el 1% y el 7% de los hijos de madres con enfermedad de Chagas crónica, padecerán de infección congénita.

Estudios realizados en Argentina, Brasil, Chile y Paraguay demuestran que entre el 60% y el 90% de los recién nacidos infectados están asintomáticos al momento de nacer.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en los recién nacidos con Chagas congénito son: Bajo peso, nacimiento pretérmino, hepatoesplenomegalia, hipotonía muscular y fiebre. Se han registrado casos aislados de insuficiencia cardíaca y compromiso del sistema nervioso central, con meningoencefalitis, convulsiones y/o microcefalia.

Chagas y HIV

La coinfección por *Trypanosoma cruzi* y VIH provoca importante morbilidad del recién nacido, especialmente a nivel del SNC.

Diagnóstico

La visualización directa o el aislamiento del *Trypanosoma cruzi* es el método ideal para el diagnóstico de la enfermedad de Chagas congénita en las primeras semanas de vida.

Diagnóstico parasitológico

Métodos directos:

- Gota fresca: emplea solo una gota de sangre entre portaobjeto y cubreobjeto. Requiere una observación prolongada al microscopio por parte del operador (45 min) y su sensibilidad es de 50 a 70%.
- Gota gruesa: se obtiene una gota de sangre por punción del hélix auricular y luego se tiñe con Giemsa¹.
- Procedimientos de concentración (método del Strout), tiene el inconveniente que requiere grandes volúmenes de sangre, entre 5 y 10 ml².
- **Técnica de microhematócrito:** se toman 6 capilares de hematocritos de sangre heparinizada y se centrifugan a 3.000 rpm durante 40 seg; se extiende la capa de blancos y se observa durante 30 mi-

nutos, en un microscopio (400x), en búsqueda del parásito. Esta técnica requiere entrenamiento del operador, utiliza pequeños volúmenes de sangre (0,5 ml) y tiene buena sensibilidad. Es la técnica más adecuada para su uso en pediatría.

Métodos parasitológicos indirectos:

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. Son ejemplo de esto:

Diagnóstico serológico

Existen diversas técnicas serológicas:

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

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 de elección indicado para el diagnóstico de la embarazada y del niño con infección congénita mayor de 9 meses de edad.

No se utiliza en los primeros 10 meses de vida, como parte de la evaluación de los recién nacidos de madres chagásicas, debido a que la presencia de anticuerpos IgG no diferencia los anticuerpos formados por el recién nacido de los transmitidos pasivamente por la madre (a través de la placenta). También hay que tener en cuenta que alrededor del 10% de los recién nacidos con Chagas congénito, tienen IgG negativa. Por lo que la serología negativa al nacimiento, no descarta la infección.

En niños no infectados, los anticuerpos maternos transmitidos pasivamente, pueden ser detectados hasta los 9 meses de vida.

La búsqueda de anticuerpos IgM específicos, tienen escaso valor diagnóstico por su baja sensibilidad, y aún no hay equipos comerciales.

Criterios diagnósticos

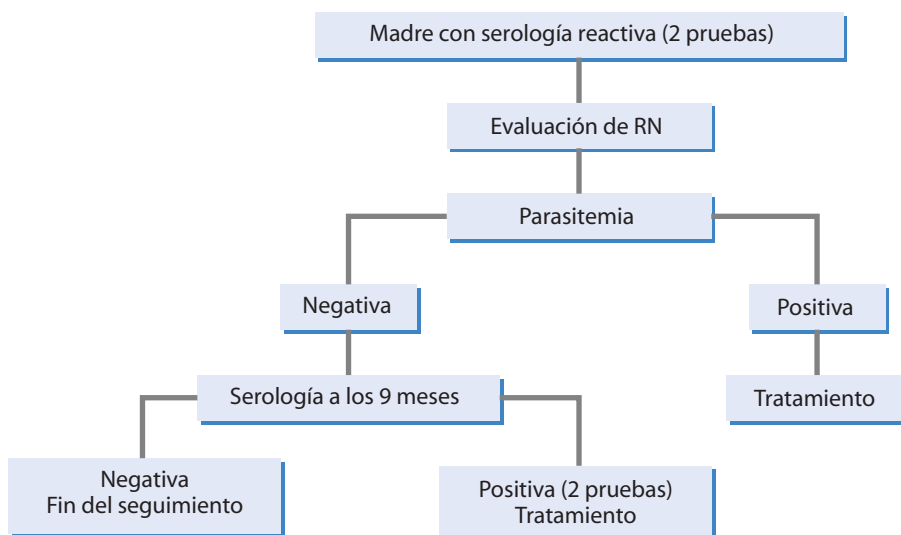
En la embarazada:

- Dos técnicas serológicas diferentes reactivas. (ELISA, IFI o HAI)

Infección congénita: (ver Algoritmo 1)

- Niño < 9 meses: presencia del *Trypanosoma cruzi* en sangre por técnicas para-

Algoritmo 1. Evaluación del niño hijo de madre con Chagas crónico



sitológicas directas (microhematócrito u otra).

- Niño > 9 meses: dos técnicas serológicas reactivas.

La negativización serológica está en relación directa a la edad en el inicio del tratamiento. En los niños mayores (5 a 15 años) puede evidenciarse recién más allá de los 3 a 12 años posteriores a la finalización del mismo.

Evaluación del niño con Chagas congénito

- Estudio serológico madre-hijo
- Examen clínico
- Hemograma y recuento de plaquetas
- Hepatograma

Tratamiento

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

El nifurtimox y el benznidazol son las drogas que han demostrado eficacia, con resultados comparables.

La parasitemia se suele negativizar a las 2 ó 3 semanas de iniciado el 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.
- **Control hematológico y de función renal**, a los 20 días de iniciado el tratamiento.

Control postratamiento

- **Control serológico**: al finalizar el tratamiento, luego cada 6 meses durante el primer año, y anualmente hasta observar su negativización en dos controles sucesivos.
- **Control hematológico de enzimas hepáticas y función renal**, una vez finalizado el tratamiento.

Criterio de curación:

Se establece así cuando hay negativización parasitológica y serológica en dos controles sucesivos postratamiento.

Algunas reflexiones

- Todas las mujeres embarazadas deben ser evaluadas para descartar enfermedad de Chagas, independientemente de sus antecedentes epidemiológicos.
- La evaluación serológica durante el embarazo se debe realizar con dos técnicas serológicas cuantitativas diferentes (ELISA e IFI o IHA).
- El diagnóstico en la embarazada de enfermedad de Chagas se confirma con dos técnicas serológicas diferentes positivas.
- Los hijos de madres con enfermedad de Chagas, deben ser evaluados para descartar infección congénita.
- Los niños menores de 9 meses de vida, deben ser evaluados para descartar infección congénita, por métodos diagnósticos directos (microhematócrito).
- Los pacientes con parasitemia positiva o serología positiva para Chagas (luego de los 9 meses de vida) deben recibir tratamiento antiparasitario.
- El tratamiento antiparasitario de los niños con Chagas congénito tienen alta eficacia en prevenir el paso a la cronicidad de la enfermedad.

Lecturas sugeridas

1. Chagas congénito. Infecciones Perinatales. Guía para neonatólogos y pediatras. Diagnóstico, tratamiento y prevención. SAP (Sociedad Argentina de Pediatría).
2. Freilij H, Muller L, Gonzalez Cappa SM. Direct micromethod for diagnosis of acute and congenital Chagas disease. J Clin Microbiol. 1983;18:327-30.
3. Blanco S, Segura E, Gürtler R. El control de la transmisión congénita de *Trypanosoma Cruzi* en la Argentina. Medicina (Buenos Aires). 1999;59 (Supl. II):138-42.
4. Biocca E, Sequeira A. Embarazo y Chagas congénito. Rev Arg Transf. 1985;11:209-16.
5. Blanco S, Segura E, Cura E y col. Congenital transmission of *Trypanosoma Cruzi*: an operational outline for detecting and treating infected infants in north-western Argentina. Trop Med Int Health. 2000;5:293-301.
6. Freilij H, Altchech J. Congenital Chagas' disease: diagnostic and clinical aspects. Clin Infect Dis. 1995 Sep;21(3):551-5.
7. Moya P, Paolaso R, Blanco S. Tratamiento de la enfermedad de Chagas con nifurtimox durante los primeros meses de vida. Medicina (Buenos Aires). 1985; 45:553-558.
8. Saleme A, Yanicelli G, Iñigo L y col. Enfermedad de Chagas-Mazza congénita en Tucumán. Arch Arg Ped. 1971;69:162-9.
9. Gürtler R, Segura EL, Cohen JE. Congenital transmission of *Trypanosoma Cruzi* infection in Argentina. Emerg Infect Dis 2003;9:29-32.
10. Gürtler R, Diotaiuti L, Kitron U. Commentary: Chagas disease: 100 years since discovery and lessons for the future. J Epidemiol. 2008 Aug;37(4):698-701.
11. Programa Federal de Chagas.

Estreptococo beta hemolítico Grupo B (EGB)

Introducción

El *Streptococcus agalactiae* o *Streptococcus beta hemolítico grupo B* (EGB) ha sido reconocido durante mucho tiempo como causa de mastitis bovina. En 1935, Rebecca Lancefield describió la portación vaginal asintomática del EGB.

Los primeros casos de infección EGB en humanos datan de 1938. Fry, en Estados Unidos reportó 3 casos de sepsis puerperal fatal por EGB y poco tiempo después, Hill y Buttler describieron casos fatales postparto.

En 1970 el EGB emergió como el principal patógeno causante de sepsis neonatal, y es en el año 1980 cuando se publica la primera estrategia efectiva de prevención de la sepsis neonatal que es el uso de la profilaxis antibiótica intraparto (PAI). A partir de 1990, muchos países replican esta experiencia logrando disminuir las infecciones perinatales por EGB, entre el 50% y el 80%.

El Estreptococo betahemolítico grupo B (EGB) tiene selectiva patogenicidad para la mujer embarazada y el recién nacido, y es una causa significativa de morbilidad materna y neonatal. Aunque la mujer embarazada puede sufrir infecciones invasivas, la mayoría de las veces es portadora asintomática del EGB.

Epidemiología

El EGB es un habitante primario del tracto gastrointestinal. Sin embargo también puede colonizar el tracto genitourinario y la faringe.

La colonización del tracto gastrointestinal y la vagina, tiene una gran variabilidad geográfica y aumenta con el número de partos previos y la actividad sexual. Estudios realizados en diferentes lugares del mundo han reportado tasas de colonización en mujeres entre el 7 y el 40%. En la Argentina, las tasas varían entre el 2 y el 16%.

La incidencia de infección invasiva neonatal depende de la prevalencia en mujeres colonizadas, y oscila entre el 0,3 y el 3% de recién nacidos vivos (RNv). En un estudio multicéntrico efectuado por FUNCEI, en centros públicos y privados de la ciudad de Buenos Aires, entre 1994 y 1998, el EGB fue el microorganismo más frecuentemente aislado en recién nacidos con sepsis precoz, con una incidencia global del 0,6% en RNv, y un rango entre los distintos centros del 0,3 al 1,3% de RNv. En la Maternidad Sardá, durante el período 1985-1997, se documentó una incidencia global de sepsis neonatal precoz por EGB del 0.9 %.

Se calcula que en la Argentina, con 700.000 nacimientos anuales, se presentan alrededor de 500 casos de recién nacidos con sepsis precoz por EGB, cada año.

De cada madre portadora de EGB, entre un 50 a 70% de sus hijos se colonizan intraútero por vía ascendente o en el momento del nacimiento por su pasaje a través del canal de parto; pero solo de 1 a 2% desarrolla un cuadro de sepsis.

Aumenta el riesgo de infección neonatal, el antecedente de:

- Hijo anterior con infección invasiva por EGB.
- Bacteriuria o infección urinaria durante el embarazo por EGB.
- Corioamnionitis o fiebre materna intra parto (> 38° C).
- Rotura de membranas de más de 18 horas, previas al nacimiento.
- Parto prematuro.

Manifestaciones clínicas

En la embarazada

La portación genital de EGB no tiene valor patógeno.

Durante la gestación, el EGB puede ocasionar bacteriuria asintomática, infección urinaria, corioamnionitis, endometritis y bacteriemia. En la mayoría de los casos, estas infecciones se resuelven con tratamiento antibiótico y sin secuelas. Aunque hay casos descritos de infecciones maternas más graves como

septicemia, meningitis y endocarditis, las mismas son excepcionales.

La incidencia de sepsis puerperal por EGB se estima en 2 por cada 1.000 partos. El riesgo de infección intra amniótica es superior cuanto mayor es el inóculo materno. El EGB ha sido aislado del 20% de las mujeres con endometritis postparto y es la causa del 20 al 25% de las bacteriemias luego de operación cesárea.

En la mayoría de los casos, estas infecciones se resuelven con tratamiento antibiótico sin dejar secuelas. Aunque hay casos descritos de infecciones maternas más graves como septicemia, meningitis y endocarditis, aunque éstas son excepcionales.

La detección de bacteriuria por EGB en la mujer embarazada es un marcador de colonización materna y una manera sencilla de identificar a las mujeres portadoras.

En el recién nacido

Existen dos síndromes clínicos de infección neonatal, precoz y tardía (Tabla 1).

El 85% de las infecciones neonatales son precoces. Aunque los síntomas pueden iniciarse hasta el séptimo día de vida, el 90% de los recién nacidos afectados enferma en las primeras 24 horas, debido a que la mayoría de ellos se infecta intraútero.

Los factores de riesgo obstétrico (FRO) como la rotura prematura o prolongada de membranas, fiebre intraparto, corioamnionitis, y el nacimiento prematuro, están presentes en las 2/3 partes de los casos de sepsis precoz por EGB.

La infección neonatal es más frecuente y más grave en RNPT. Sin embargo, dado que estos representan del 10 al 12% del total de nacimientos, la mayoría de los casos de sepsis precoz por EGB, se presentan en RNT.

Tabla 1. Infección neonatal por EGB. Síndrome clínico

Características	Infección precoz	Infección tardía
Rango de edad	0 a 7 días	7 días a 3 meses
Edad promedio al comienzo	1 hora	27 días
Nacimiento prematuro	Frecuente	Poco común
FRO	Presentes	Ausentes
Clínica Inicial	Síndrome de dificultad respiratoria	Sepsis-meningitis
	Bacteriana	Infección focal
Mortalidad	5 a 20 %	2 a 6 %

La forma de presentación clínica más frecuente es la sepsis, acompañada de síndrome de dificultad respiratoria, muchas veces indistinguible de la enfermedad de membrana hialina. Las complicaciones más severas son: shock séptico con neutropenia, coagulación intravascular diseminada, hipertensión pulmonar persistente, y del 5 al 10% de los pacientes padecen meningitis.

La mortalidad global es del 5 al 20%, y son signos de mal pronóstico el nacimiento prematuro, la neutropenia, la hipotensión, las ap-

neas y la acidosis metabólica persistente.

Las infecciones tardías se manifiestan a partir del séptimo día, pueden adquirirse en el pasaje a través del canal de parto o en forma horizontal, por contacto con la madre colonizada u otros recién nacidos afectados en la unidad neonatal. No se correlacionan con la presencia de FRO.

La forma de presentación más frecuente es la sepsis fulminante y hasta un 30% de los pacientes tiene compromiso meníngeo. Son frecuentes las infecciones focales como artritis

tis, celulitis y onfalitis, entre otras. Comparada con la sepsis precoz, la mortalidad es más baja, entre el 2 y el 6%, pero la morbilidad es más alta debido al mayor número de pacientes con meningitis.

Puede afectar a niños mayores de 3 meses de edad, pero es excepcional. Por lo general, tienen algún tipo de condicionante, RNPT internados por tiempo prolongado en unidades neonatales, niños con enfermedades inmunosupresoras como el VIH o leucemia, etc.

Diagnóstico

Colonización materna

El tracto gastrointestinal y el introito vaginal maternos son los principales reservorios del EGB.

Un urocultivo positivo para EGB durante el embarazo, es signo de colonización materna de alto inóculo.

La mitad de las embarazadas colonizadas tienen parejas colonizadas, y la mayoría se colonizan con cepas idénticas a las de sus parejas. La colonización de las parejas es probablemente la causa de que la colonización materna se caracterice por ser intermitente y transitoria. *Este es el fundamento de la ineficacia del tratamiento de las mujeres colonizadas durante el embarazo (antes del inicio del trabajo de parto o la ruptura de bolsa) y la razón para realizar el cultivo lo más cercano posible a la fecha probable de parto.*

La búsqueda de la colonización por EGB, luego de las 37 semanas, tiene una sensibilidad del 87% y una especificidad del 96%. La adecuada detección de colonización por EGB requiere, además de la toma adecuada de la muestra (vaginal y rectal), la utilización de medios selectivos de cultivo.

En los últimos años, se han tratado de desarrollar pruebas rápidas para detectar embarazadas portadoras de EGB tales como anticuerpos inmunofluorescentes, pruebas colorimétricas, aglutinación de látex y ELISA, aunque ninguna de estas pruebas tuvo suficiente sensibilidad y valor predictivo positivo para las muestras genitales.

Recientemente una prueba de reacción de cadena de polimerasa (PCR) ha mostrado resultados excelentes en la detección de EGB en muestras ano-vaginales. Se obtuvo una sensibilidad del 97%, una especificidad del 100 % y un valor predictivo negativo de 98.8% com-

parado con cultivos convencionales ano-vaginales. Esta prueba ya ha sido aprobada por la Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos y es posible que en poco tiempo esté en el mercado. La determinación lleva de 40 a 100 minutos. Con esta prueba se podrá optar por efectuar una toma de secreciones vaginales en la paciente que ingresa en trabajo de parto o con bolsa rota antes de comenzar con la profilaxis antibiótica intraparto y, con el resultado, determinar quien necesita seguir con el antibiótico.

Procedimiento para la toma de muestra y cultivo de EGB a las 35-37 semanas. (CDC 2002)

- Hisopar el introito vaginal y luego el recto introduciendo el hisopo en el esfínter utilizando uno o dos hisopos diferentes (no se recomiendan los cultivos endocervicales ni la utilización de espéculo).
- Colocar cada hisopo o ambos hisopos en tubo con solución salina, a temperatura ambiente o refrigerado.

Si el parto no ocurrió dentro de las 5 semanas de tomada la muestra y ésta era negativa, se deberá repetir nuevamente el estudio.

Solamente se recomienda efectuar antibiograma a las muestras de mujeres que refieren alergia a la Penicilina.

Las mujeres con antecedente de infección urinaria o bacteriuria en el actual embarazo, y aquellas con antecedente de un hijo anterior con infección invasiva por EGB no requieren nuevos cultivos. Se les indicará la profilaxis antibiótica intraparto con este antecedente.

La portación de EGB fuera del embarazo no produce enfermedad y por lo tanto no requiere tratamiento.

Tratamiento

El EGB permanece sensible a la Penicilina. Junto con la Ampicilina, son los antibióticos de elección para la profilaxis intraparto y el tratamiento de las infecciones maternas y del recién nacido. En los casos de pacientes con infecciones por EGB tolerantes a la Penicilina, se recomienda realizar tratamientos combinados con aminoglucósidos o cefalosporinas de tercera generación. Debido a lo inusual de esta situación, solo se recomienda la identificación de cepas tolerantes en caso de fallas terapéuticas.

El tratamiento de las mujeres portadoras de EGB, con el objetivo de descolonizar a las pacientes asintomáticas, ha mostrado un alto índice de fracaso, por lo que se desaconseja su realización. La documentación de portación por EGB solamente importa para identificar a las pacientes que deben recibir profilaxis antibiótica intraparto.

En la embarazada

En el caso de bacteriuria, cistitis o infección urinaria, el tratamiento antibiótico empírico con cefalosporinas de primera generación es adecuado.

En el caso de corioamnionitis, endometritis postparto o infección del sitio quirúrgico, teniendo en cuenta, la presencia de flora polimicrobiana, se deberá iniciar el tratamiento empírico con antibióticos de amplio espectro con cobertura para EGB, bacilos Gram (-) y anaerobios, tales como Cefalosporinas de tercera generación o Clindamicina más Gentamicina, o Ampicilina más Gentamicina más Metronidazol.

En el recién nacido

Cualquier recién nacido con sospecha de sepsis se trata empíricamente con Ampicilina y Gentamicina endovenosas, una combinación efectiva contra el EGB y otros gérmenes que afectan frecuentemente a los recién nacidos. Si los resultados de los cultivos documentan que el EGB es el único germen, el tratamiento se completará con Penicilina durante 10 días en total. En presencia de meningitis, por EGB, se recomienda el tratamiento combinado (ampicilina más gentamicina) hasta la esterilización del líquido cefalorraquídeo, y luego se continúa con Penicilina G durante 14 días más.

Las dosis y la duración del tratamiento para las distintas formas clínicas pueden verse en la Tabla 3.

Tabla 3. Desensibilización por vía oral de embarazadas alérgicas a la Penicilina

Tipo de Infección	Antibióticos (dosis)	Duración
Sospecha de meningitis	Ampicilina (300 mg/Kg/día) + gentamicina (5-7 mg/Kg/día)	Hasta esterilización de LCR
Sospecha de sepsis	Ampicilina (150 mg/Kg/día) + gentamicina (5-7 mg/Kg/día)	Hasta esterilización de cultivos
Meningitis	Penicilina G (400-500 mill UI/Kg/día)	14 días como mínimo
Bacteriemia	Ampicilina (150 mg/Kg/día) o Penicilina G (200.000 mill UI/Kg/día)	10 días
Artritis	Penicilina G (200-300 mill UI/Kg/día)	2-3 semanas
Osteomielitis	Idem	3-4 semanas
Endocarditis	Idem	4 semanas

Prevención

Profilaxis intraparto (PAI) de la embarazada colonizada

En 1973 se demostró que la administración de antibióticos por vía oral a la embarazada y/o a sus parejas con el objetivo de erradicar la colonización fuera del trabajo de parto era inefectiva, por lo que *se desaconseja esta conducta*.

La portación rectal puede contribuir a la importancia del EGB como patógeno urinario y a la imposibilidad de erradicar la colonización genital a través del tratamiento antibiótico durante el embarazo.

La interrupción de la transmisión vertical del EGB depende de que se efectúe el tratamiento materno antes de la colonización fetal. Se ha demostrado que la administración de Ampicilina o Penicilina por vía endovenosa durante las 4 horas previas al parto y hasta el alumbramiento, profilaxis antibiótica intraparto (PAI), interrumpe la transmisión madre-hijo.

El EGB permanece sensible a la Penicilina. Junto con la ampicilina, son los antibióticos de elección para la PAI. Aunque ambas drogas son igualmente efectivas, se prefiere el uso de Penicilina dado que por su espectro reducido produce una menor selección de flora y por lo tanto hay menor riesgo de la emergencia de gérmenes resistentes.

Para las mujeres con alergia a la Penicilina se recomienda la utilización de Cefazolina o Cafalotina. Se deben considerar alérgicas a la Penicilina las pacientes que han presentado fenómenos mayores de alergia (edema de glotis, obstrucción bronquial severa, uso de bloqueantes b adrenérgicos, en caso de alergia). No se ha documentado resistencia a las cefalosporinas de primera generación, y la posibilidad de presentar una reacción cruzada alérgica entre Penicilina y Cefalosporinas es menor al 5%.

En embarazadas con alto riesgo de anafilaxia, se propone la utilización de eritromicina o clindamicina. Teniendo en cuenta, que en los últimos años se ha documentado un aumento creciente de la resistencia del EGB, a estos antibióticos, se recomienda efectuar pruebas de sensibilidad, antes de utilizarlos (Tabla 4).

Tabla 4. Regímenes recomendados para la QIP

Paciente NO alérgica a Pelicilina	Antibiótico	Dosis de Carga	Dosis de mantenimiento	Intervalo (h)
Primera elección	Penicilina G	5 mill UI	2,5 mill UI	4
Alternativa	Ampicilina	2 g	1 g	4
<i>Alérgica a Penicilina</i>				
EGB sensible	Cefazolina	2 g	2 g	8
	Clindamicina o	900 mg.	900 mg.	8
	Eritromicina	500 mg.	500 mg.	6
EGB resistente	Vancomicina	1 g	1 g	12

No es necesario utilizar PAI en las pacientes colonizadas por EGB que son sometidas a cesáreas programadas sin ruptura de membranas y sin trabajo de parto previo.

Es importante recordar que la QIP es más efectiva para la madre y el recién nacido cuando transcurrió un intervalo mínimo de 4 horas, entre la primera dosis de antibiótico y el nacimiento.

Algoritmo para el manejo de la embarazada con rotura prematura pretérmino de membranas (CDC 2002)

Cuando ingresa una paciente con un embarazo de menos de 37 semanas y con RPM, seguramente no se realizaron aún los cultivos de búsqueda de colonización por EGB. Esta es una oportunidad de instrumentar la prevención para EGB que no se debe desperdiciar.

Se propone que al ingreso de la paciente en la guardia se instrumente:

- Toma de cultivos vaginal y rectal para búsqueda de EGB
- Urocultivo (chorro medio, previa higiene con solución antiséptica)
- Indicación de la primera dosis de Penicilina 5 mill UI (dosis de carga, ver Tabla 4)
- Evaluación de la indicación de corticoides (para la maduración pulmonar), y uteroinhibidores.

RPPM < 24 semanas:

- No efectuar QIP para EGB.
- No administrar antibióticos para prolongar la gestación.
- Toma de cultivo vaginal y rectal, para búsqueda de EGB.

RPPM 24 a 32 semanas:

- Obtener cultivo ano-rectal para EGB.
- Administrar ampicilina (EV) 2 g. dosis inicial, y luego 1 g. cada 4 a 6 horas más azitromicina 500 mg/dosis, cada 24 horas durante 48 horas. Si la paciente no dio a luz en este período, administrar antibiótico terapia por vía oral: amoxicilina 250 mg, cada 8 horas más azitromicina 500 mg cada 24 horas (2 dosis en total) o eritromicina 333 mg

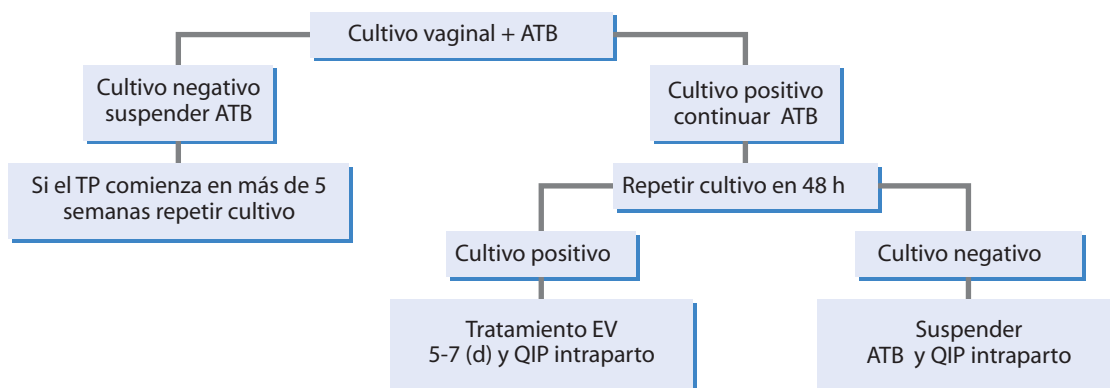
cada 8 horas, hasta el parto o hasta completar 7 días.

- Si el cultivo inicial para EGB fue *negativo*, se suspende la profilaxis antibiótica.
- Si el cultivo para EGB fue *positivo*, se debe repetir el cultivo para evaluar si negativizó. Si permanece positivo se continuará el tratamiento antibiótico para evitar la infección ascendente por EGB y la corioamnionitis. Aunque no hay una recomendación para un régimen determinado nosotros recomendamos ampicilina EV por 5 a 7 días.
- Evaluar indicación de corticoides (beta-metasona 24 mg c/12 o 24h, por 2 días) y uteroinhibición.

RPPM e» 32 semanas:

- Si se desconoce el resultado del cultivo ano-genital para EGB, se debe obtener una muestra de cultivo.
- Si el cultivo para EGB es (+) o desconocido, se debe administrar Penicilina G EV, más azitromicina 500 mg/dosis, cada 24 horas, durante 48 horas, hasta el resultado del cultivo.
- Con cultivo negativo, se suspende el tratamiento antibiótico.
- Con cultivo positivo, Penicilina G EV.
- Evaluar uteroinhibición por 48 horas.

Algoritmo 1. Manejo de las pacientes con RPPM



Resultados de la evaluación de la efectividad de las distintas estrategias

La revisión de los trabajos publicados que evalúan la efectividad de la PAI intraparto, revelan que tanto la estrategia de screening universal como la PAI, según factores de riesgo, disminuyen significativamente la mortalidad neonatal.

Sin embargo, efectuando el screening universal, la disminución de la mortalidad es mayor, se logra disminuir la morbilidad, y disminuye significativamente la administración de antibióticos a la madre.

Lamentablemente, esta estrategia es la más costosa por los recursos de laboratorio necesarios y porque se debe contar con un equipo de salud entrenado. También es necesaria una adecuada organización institucional que asegure que los resultados de los cultivos maternos estén disponibles en el momento del parto.

Si se decide implementar un programa de detección universal de embarazadas portadoras de EGB es indispensable contar con:

- Los recursos de laboratorio necesarios para efectuar la detección en forma correcta (medios de cultivo selectivos para EGB).

- Un programa de educación para el equipo de salud, con normas escritas.
- Un sistema operativo que permita disponer de los resultados, en el momento de la internación, aunque la paciente no los haya retirado previamente.

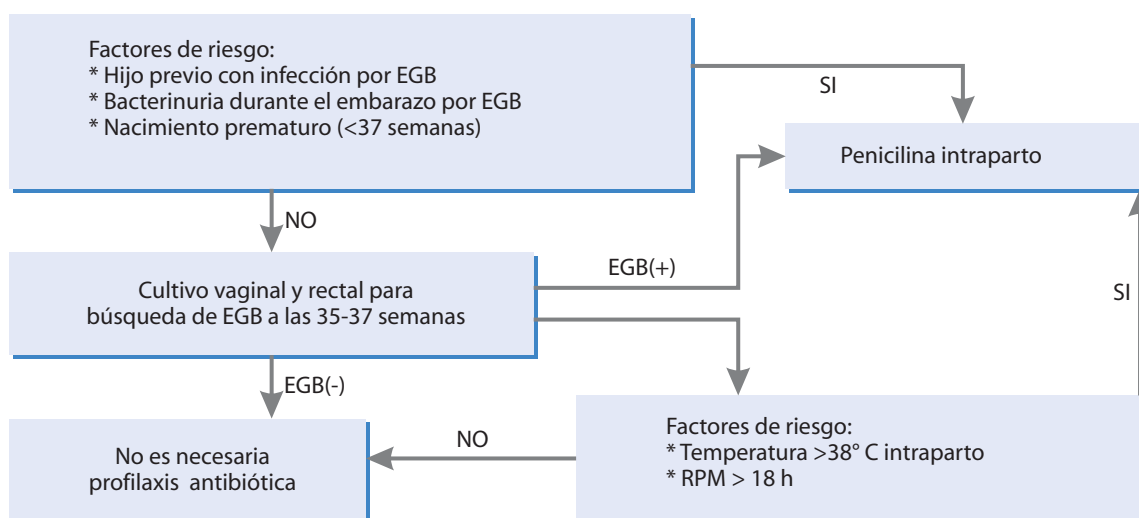
Manejo del recién nacido, cuya madre recibió PAI

La evaluación diagnóstica se indica para todo recién nacido con signos o síntomas sospechosos de sepsis. Estos pacientes, después de la toma de cultivos, deben iniciar tratamiento antibiótico empírico. La duración de la terapéutica variará, de acuerdo con la evolución clínica y el resultado de los cultivos.

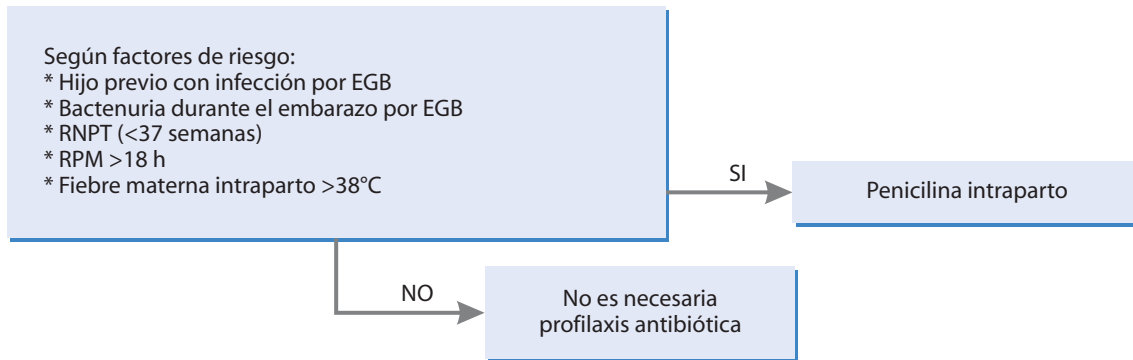
Si la evolución clínica no es compatible con sepsis y los cultivos son negativos, la duración de la terapéutica no debe extenderse más allá de 48 a 72 horas.

En cuanto al recién nacido asintomático, de 35 semanas o menos, se propone evaluación con hemograma, un hemocultivo y conducta antibiótica expectante. Si tiene más de 35 semanas y la madre ha recibido menos de dos dosis o de 2 horas de QIP, debe observarse durante 48 horas (Algoritmo 2).

Algoritmo 2. Manejo del recién nacido cuya madre recibió PAI.



Algoritmo 2. Prevención de infección precoz por EGB en neonatos



Algunas reflexiones:

- Entre el 5 y el 30% de las mujeres en edad fértil están colonizadas por EGB.
- De cada puerpera colonizada, solo del 1 al 2% de los recién nacidos desarrolla una sepsis precoz.
- El tratamiento antibiótico de las pacientes colonizadas no erradica la portación de EGB.
- El CDC recomienda la identificación sistemática de las pacientes colonizadas de 35 semanas de gestación, por cultivo vaginal y rectal.
- La QIP se indica a todas las pacientes portadoras de EGB, y a aquellas sin cultivo previo que presenten fiebre mayor a 38° en el momento del parto, trabajo de parto prematuro o RPM de más de 18 horas, y a las pacientes que (independientemente de su colonización) tengan el antecedente de hijo con enfermedad invasiva por EGB o hayan tenido bacteriuria por EGB durante el embarazo.
- El pronóstico de los recién nacidos con sepsis por EGB depende del diagnóstico y el tratamiento precoz, así como también de la adecuada instrumentación de las medidas de sostén.

Recomendaciones en la Argentina

Se aprobó, en abril del 2006, una ley nacional que obliga a realizar cultivo universal (vaginal y rectal) para la búsqueda de EGB a todas las embarazadas a partir de las 35 semanas de gestación.

En aquellas Instituciones en que no existen las posibilidades ni los recursos para realizar cultivos, se debe implementar la prevención identificando la presencia de factores de riesgo para definir la indicación de PAI.

- 1.** Gibbs RS, Schrag S, Scuchat A. Perinatal Infections due to Group B Streptococci. *Obstet Gynecol.* 2004;106:2-76.
- 2.** Whiney EJ, Rodney KE, & Duff P. Vaginal-Perianal compared with Vaginal-Rectal Cultures for identification of Group B Streptococcus. *Obstet Gynecol* 2004;104:1058-61.
- 3.** AJ Daley and SM Garland. Prevention of neonatal group B streptococcal disease: Progress, challenges and dilemmas. *J Paediatr Child Health.* 2004;40: 664-668.
- 4.** López SJB, Fernández Colomer B, Cotallo GD, Aparicio AR, & «Grupo de Hospitales Castrillo Trends in the epidemiology of neonatal sepsis of vertical transmission in the era of group B streptococcal prevention. *Acta Paediatrica.* 2005; 94: 451-457.
- 5.** Katherine TC, Karen, MP, Puopulo, MD et al. No increase in rates of early-onset neonatal sepsis by antibiotic-resistant group B Streptococcus in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2005;192:1167-71.
- 6.** Barbara SA, Grant G, and GARRY Y. Prevention of group B Streptococcal Disease in the newborn. *American Family Physician.* 2005; 21:5.
- 7.** Gary S, Marijane A. Krohn PhD et al. Antibiotic prophylaxis and non group B Streptococcal neonatal sepsis. *American College of obstetricians and Gynecologists: Vol. 105* marzo 2005.
- 8.** José B, Belén F, Gilán D et al: Trends in the epidemiology of neonatal sepsis of vertical transmission in the era of group B streptococcal prevention. *Acta paediatrica* 2005; 94: 451-457.
- 9.** Esther E, Allen S, Shiva G .et al: Beyond screening, Identifying Barriers to early onset Group B Streptococcal Disease Prevention. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24 :520-524.
- 10.** Regina M, Renner A, Seraina S et al. Efficacy of a strategy to prevent neonatal early onset group B streptococcal (GBS) sepsis. *J. perinat. Med.* 34(2006) 32-38.
- 11.** Corinna A, William E, Gillian D, et al. Perinatal Screening for Group B Streptococci: Cost Benefit Analysis of Rapid Polymerase Chain reaction, *Pediatrics* 2007.

VIH/SIDA perinatal

Introducción

En los últimos años se ha progresado mucho en el conocimiento sobre las vías de transmisión vertical del VIH y los modos de prevenirlo. Como consecuencia, se han producido cambios en el manejo obstétrico e infectológico de la embarazada VIH (+). La categorización del estadio de infección materna para la administración del tratamiento antirretroviral

adecuado, y la implementación de distintas medidas destinadas a minimizar el contacto del feto y el recién nacido con sangre y otros fluidos corporales maternos, ha permitido disminuir la transmisión vertical a menos del 2%. Para avanzar en esta reducción es necesario implementar programas de diagnóstico precoz para embarazadas, disponer de un laboratorio especializado, drogas antirretrovirales y un equipo de salud perinatal multidisciplinario entrenado para el manejo de estas pacientes.

Epidemiología

La estimación actual es de 33,2 millones [30,6 – 36,1 millones] de personas que viven con el VIH, en el mundo. Distribuido según se ve en la Tabla 1, en una relación de 2 a 1.

Tabla 1. Distribución Mundial de las personas con VIH - 2007

Población	Número
Adultos	30,8 millones
Mujeres	15,4 millones
Niños <15 años	2,5 millones

Fuente: Epidemia de SIDA actualizada a diciembre de 2007 - UNAIDS/WHO

Desde el año 1982 hasta el 31 de diciembre del año 2007, la Dirección de Sida y ETS del Ministerio de Salud de la Nación registra 67.245 notificaciones de personas infectadas. En la Tabla 2 se presenta el número de notificaciones para tres momentos distintos de la epidemia, según la jurisdicción que produjo

la notificación.

El número de mujeres afectadas crece a mayor velocidad que el número de hombres. La relación varón-mujer que era de 19 a 1 al comienzo de la epidemia en 1987, actualmente es de 2 a 1. Esta proporción es similar a la del resto del mundo.

Tabla 2. Hombre/Mujer en notificaciones de VIH en mayores de 13 años por región.

	2001 - 2002 Razón (N)	2003 - 2004 Razón (N)	2005 - 2007 Razón (N)
Total País	1,9 (9798)	1,7 (10817)	1,7 (12086)
CABA	2,5 (1991)	2,6 (1923)	3,0 (1870)
GBA	1,5 (3668)	1,4 (3753)	1,3 (3815)
Centro	2,1 (2443)	1,8 (2892)	1,9 (3842)
NOA	1,7 (609)	1,6 (823)	1,6 (809)
NEA	1,9 (282)	1,8 (444)	1,2 (614)
Cuyo	2,4 (301)	2,1 (412)	2,5 (476)
Patagonia	1,8 (493)	1,3 (570)	1,5 (660)

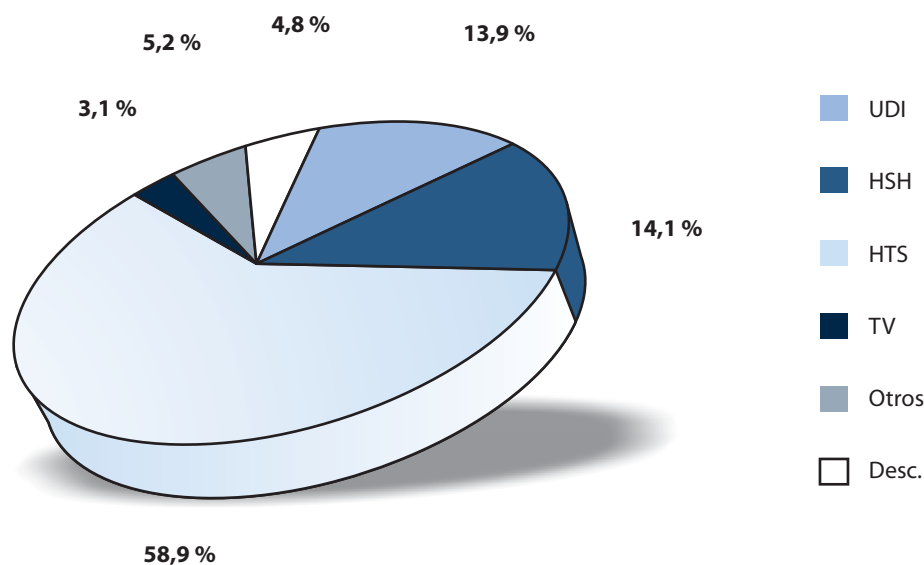
Fuente: Dirección de SIDA y ETS. MSAL 2007

La mayoría de las mujeres adquiere la infección en la adolescencia por contacto heterosexual, y un tercio se infecta por vía sanguínea a través del consumo de drogas endovenosas. Algunos estudios de seroprevalencia realizados con embarazadas en la ciudad de Buenos Aires muestran tasas superiores al 1%, con un crecimiento de la epidemia en poblaciones cada vez más jóvenes y más pobres y un número creciente de mujeres infectadas. Este cambio de la epidemiología nos hace in-

tuir que, de no poder instrumentar las medidas de prevención recomendadas, tendremos en los próximos años un número aumentado de recién nacidos infectados.

El SIDA en niños representa hoy el 4,5 % del total de casos en la Argentina y más del 90% de ellos se infecta en el período perinatal (Gráfico 1).

Gráfico 1. Proporción de infecciones por VIH/SIDA según la vía de transmisión. Argentina, 2006

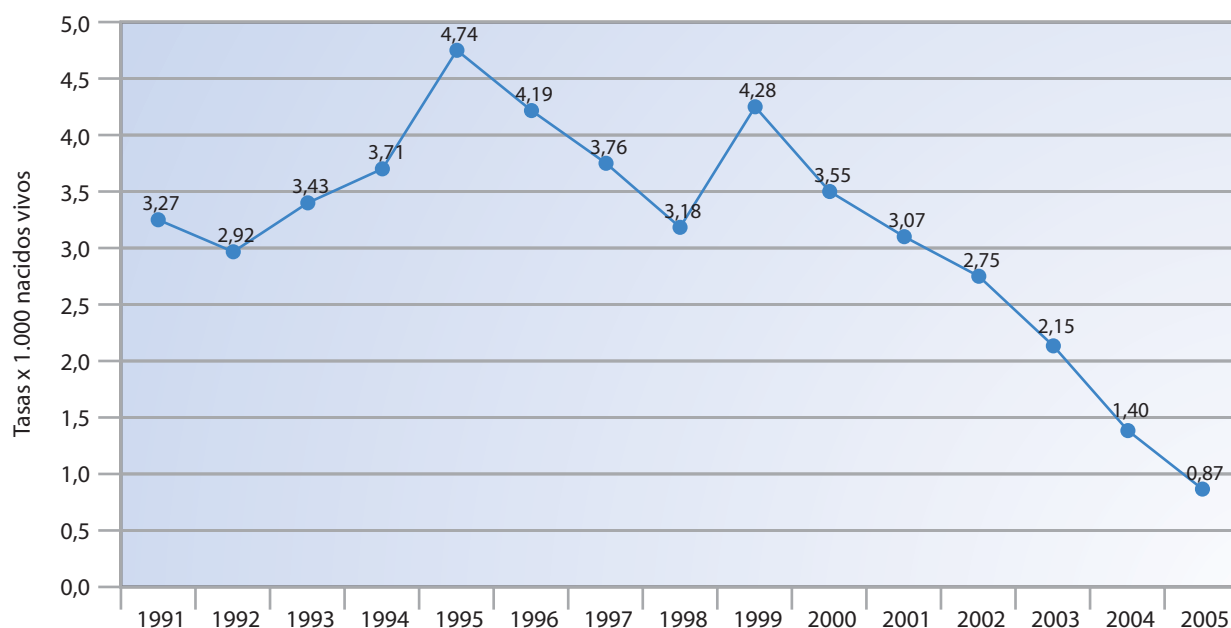


Fuente: Elaborado por UNAMOS, Dirección de Epidemiología a partir de datos del Programa Nacional de Lucha contra los Retrovirus del Humano, SIDA y ETS. Ministerio de Salud de la Nación.

Desde 1986 se notificaron 3.660 personas infectadas por transmisión vertical (Gráfico 2), de las cuales 1.493 fueron diagnosticadas entre los años 2001 y 2007. La mitad nació en este período mientras que el resto corresponde a diagnósticos de televisión ocurridos en la década de los 80 y 90. A pesar de haber disminuido en casi todo el país, las cifras siguen siendo altas.

La ley 25543/01 exige al personal de salud, el ofrecimiento del test de VIH a todas las embarazadas. Esta ley contribuyó en la promoción del testeo y por ende en la aplicación oportuna de los protocolos de prevención de la Transmisión vertical del VIH.

Gráfico 2. Tasa de niños infectados por VIH/SIDA según la vía de transmisión. Argentina, 2006



Fuente: SNVS. Dirección de Epidemiología. Ministerio de Salud de la Nación, 2007

Asesoramiento preconcepcional

Además de los componentes generales de los consejos preconcepcionales habituales para cualquier mujer en edad reproductiva, las mujeres infectadas con el VIH tienen necesidades específicas que deben ser tenidas en cuenta. Debido a que muchas mujeres saben que están infectadas con el VIH antes de quedar embarazadas, puede haber oportunidades para abordar, previo al embarazo, situaciones que tienen impacto en el embarazo, antes de la concepción durante el cuidado médico de rutina, por su infección VIH.

Se recomiendan los siguientes temas de asesoramiento preconcepcional en las mujeres infectadas con el VIH:

- *Elegir métodos anticonceptivos apropiados y efectivos* para reducir la posibilidad de embarazos no deseados. Los médicos deben estar al tanto de las interacciones entre las drogas antirretrovirales y los anticonceptivos hormonales que podrían disminuir la eficacia del anticonceptivo o del tratamiento antirretroviral.
- *Aconsejar sobre prácticas sexuales seguras* que prevengan la transmisión del VIH a sus parejas sexuales y protejan a las mujeres de adquirir enfermedades de transmisión sexual y de la posibilidad de

adquirir cepas de VIH más virulentas o resistentes.

- *Asesorarlas sobre la necesidad de eliminar la ingesta de alcohol, drogas ilícitas y consumo de cigarrillos.*
- *Educar y aconsejar a las mujeres sobre los factores de riesgo para la transmisión perinatal del VIH*, las estrategias para disminuir esos riesgos, y los efectos potenciales del VIH o del tratamiento en el curso o en el resultado del embarazo.
- *Aconsejar con respecto a las opciones reproductivas disponibles*, tales como la inseminación intrauterina o intravaginal para prevenir la exposición de una pareja no infectada.

En pacientes que desean embarazarse y se encuentran bajo tratamiento antirretroviral, se deberán elegir drogas seguras, para utilizar durante el embarazo y mantener una carga viral negativa (supresión virológica) previo a la concepción.

Durante el embarazo, evaluar y controlar los efectos secundarios asociados a la terapéutica que puedan impactar negativamente en la salud materna o fetal, tales como hiperglucemia, anemia o toxicidad hepática.

También revisar y adecuar las profilaxis para las infecciones oportunistas, y las inmunizaciones como vacuna antigripal, anti

neumocócica, doble adultos o hepatitis B, según corresponda.

Se le debe indicar a las parejas sexuales que se efectúen una prueba de VIH, y que reciban el asesoramiento y tratamiento adecuado en el caso de estar infectados.

Se recomienda la supresión de la lactancia debido al riesgo de transmisión de la infección por esta vía. En nuestro país, se dispone de leche maternizada para sustituirla.

Riesgo para la embarazada

Si bien en estudios realizados en Europa y Estados Unidos que no han demostrado que la infección VIH afecte el curso del embarazo, en los países en desarrollo, el parto prematuro, el bajo peso al nacer, el retraso de crecimiento y la muerte intraútero o perinatal son más frecuentes en los casos de embarazadas con infección VIH. Es probable que las malas condiciones socioeconómicas, el pobre control prenatal, el uso de drogas, y otras condiciones coexistentes, sean la causa de estas diferencias.

No se ha demostrado una mayor incidencia de malformaciones congénitas entre las embarazadas infectadas por el VIH.

Riesgo para el feto y el recién nacido

La infección materna por VIH puede transmitirse al recién nacido intraútero durante el trabajo de parto y en postparto a través de la leche materna (Tabla 3).

En la era previa a la profilaxis antirretroviral, la bibliografía informaba un riesgo de transmisión vertical del 15 % en Europa, 20 % en Estados Unidos y 40-50 % en África.

Estas diferencias en el riesgo de transmisión, seguramente se relacionan con la tasa de parto prematuro, la incidencia de enfermedades de transmisión sexual y corioamnionitis, la carga viral materna durante el embarazo y la tasa de alimentación a pecho de la población analizada.

Las experiencias con el uso de antirretrovirales han mostrado reducciones significativas en el riesgo de transmisión vertical. En Europa y Estados Unidos, con la administración de zidovudina (AZT) disminuyó al 6 %, y a menos del 2 % con la administración de tratamien-

tos combinados sumado a cargas virales maternas indetectables.

La carga viral materna durante el embarazo es, según los distintos análisis publicados, el factor determinante más importante que se ha correlacionado con el riesgo de infección perinatal; con cargas virales menores de 1.000 copias/ml el riesgo es del 0-5 %. Actualmente, el objetivo es llegar al parto con carga viral indetectable.

Todas aquellas situaciones que aumentan la exposición del feto a sangre o secreciones vaginales maternas pueden desempeñar un papel importante en la transmisión perinatal.

El análisis multivariado de diferentes estudios prospectivos y retrospectivos muestra mayor riesgo de infección cuando la paciente presenta rotura de membrana por más de 4 horas, sangrado vaginal, infección cervicovaginal o corioamnionitis y/o monitorización invasiva.

En algunos casos, este efecto se mantuvo independientemente de la vía de parto, del recuento de linfocitos CD4 y del tratamiento antirretroviral recibido. Otro factor obstétrico para analizar es la vía de parto, tema que se trata más adelante.

La lactancia tiene un claro rol en la transmisión perinatal. El riesgo estimado es del 14 % para los hijos de madres con infección ya establecida, y del 29 % para los niños cuyas madres adquieren la infección durante la lactancia.

El riesgo aumenta con la duración de la lactancia y cuando coexiste con una carga viral materna alta, y se trata de recién nacidos prematuros.

La suspensión de la lactancia es un problema crítico para la vida de muchos recién nacidos en países no desarrollados.

Hay estudios en curso para evaluar si el tratamiento antiviral de los recién nacidos, durante el período de amamantamiento, disminuye el riesgo de transmisión.

Tabla 3. Manifestación vertical del VIH.

Momento	Mecanismos	Riesgo
Intraútero	Vía hematogena transplacentaria	25-40 %
Periparto	Transfusión madre-hijo, contacto de piel y mucosas del recién nacido con sangre o fluidos vaginales maternos	60-75%
Posparto	Ingestión de virus intra y extra celular presentes en la leche materna	12-14 % (Infección materna durante el amamantamiento: 29%)

Manifestaciones clínicas

En la embarazada

Cuando se trata de pacientes no tratadas, el tiempo que transcurre entre la infección y la aparición de síntomas clínicos oscila entre pocos meses y 17 años (media: 10 años). *Los estudios epidemiológicos revelan que en aproximadamente el 50 % de los casos, la infección por VIH se diagnostica a las mujeres a raíz de un embarazo y antes de la aparición de sintomatología.*

Algunos pacientes, sin embargo, presentan un síndrome retroviral agudo caracterizado por la presencia de fiebre, decaimiento, adenomegalias generalizadas y exantema morbiliforme. Este síndrome se produce pocas semanas después de la infección, antes de la presencia de anticuerpos detectables en sangre.

Otras manifestaciones clínicas que orientan al posible diagnóstico de infección por VIH en el caso de la mujer embarazada son: la candidiasis vaginal recurrente, el cáncer de cuello uterino, la presencia o antecedente de enfermedades de transmisión sexual o úlceras genitales, diarrea crónica, *muguet*, fiebre de causa desconocida durante más de quince días o la presencia de enfermedades marcadoras (Tuberculosis, Hepatitis B y C, Herpes zoster, Meningitis por criptococo, infección por citomegalovirus o micobacterias atípicas, neumonía por *Pneumocystis carinii*).

En el recién nacido

Cuando los niños se infectan por transmisión vertical, la progresión clínica sigue una curva bimodal. La infección por VIH progresa más rápidamente en aquellos que se infectan

en los primeros meses del embarazo, que en los que adquieren el virus durante el parto o postparto a través de la lactancia. La progresión rápida se caracteriza por disminución de los linfocitos CD4, desarrollo de síntomas clínicos y alta mortalidad en el primer año de vida.

Son predictores de progresión rápida la presencia de síntomas de infección intrauterina, hepatomegalia y esplenomegalia al nacer, altas cargas virales en el primer mes de vida, linfocitos CD4 por debajo del quinto percentilo en el primer año de vida.

Diagnóstico

En la embarazada

El diagnóstico de infección por VIH debe ser parte de las pruebas prenatales de rutina. La detección de infección por VIH es particularmente importante, no solamente por la salud de la mujer, sino también por las intervenciones infectológicas y obstétricas que pueden reducir significativamente la transmisión vertical.

A toda mujer embarazada, previo asesoramiento, se le debe ofrecer el diagnóstico de VIH con consentimiento informado.

Debe garantizarse el asesoramiento en un ámbito de privacidad. Se analizarán las implicancias de un resultado positivo o negativo, en la primera consulta prenatal, planeando la devolución del mismo en ese momento, y asegurando confidencialidad, apoyo psicológico e información adecuada.

Se efectuará un test de ELISA IgG. Toda prueba positiva deberá confirmarse mediante el test de Western Blot. Las pruebas negativas no requieren confirmación. Las pruebas

indeterminadas requieren una consulta inmediata con infectología.

Cuando se detecta a una embarazada VIH (-) corresponde brindarle información sobre formas de transmisión, factores de riesgo para su adquisición y beneficios de la pesquisa precoz en el embarazo. En casos de pacientes con riesgo reconocido, la prueba se repetirá cada tres meses, hasta el momento del parto.

Cuando se identifica a una embarazada VIH (+), se le debe informar sobre las implicancias médicas, psicosociales y de comportamiento que trae aparejadas su infección, el riesgo de transmitirla al recién nacido, y las posibilidades de prevenirla.

Es fundamental el ofrecimiento de testeo a la pareja, y en caso de confirmarse la infección, completar el estudio en el grupo familiar.

En pacientes con antecedente de exposición de riesgo, deberá repetirse el testeo trimestralmente, durante el embarazo.

En caso de detectarse una paciente con infección VIH, concertar la primera consulta con infectología, conectarla con el servicio social, sicopatología y nutrición, para el seguimiento en conjunto.

Toda paciente que ingrese al centro obstétrico debe tener el resultado de un test de VIH, disponible. Si la paciente no lo trae al momento de la internación, o nunca se le realizó durante el embarazo, el médico que la recibe deberá solicitar un test rápido para implementar sin retraso el esquema de prevención en caso de ser necesario.

Independientemente de los resultados maternos, debemos contar con la serología para VIH, Sífilis y hepatitis B de su pareja, realizada al menos una vez desde que están juntos. Los estudios serológicos se repetirán si su pareja presenta alguna conducta de riesgo.

En el recién nacido

El diagnóstico de infección en casos de recién nacidos se realiza a través de métodos directos, de detección de ADN viral como la PCR o el cultivo del virus. Una prueba positiva plantea el diagnóstico presuntivo y debe ser confirmada con una nueva prueba lo antes posible.

La mayoría de los expertos recomiendan obtener una PCR en las primeras 48 horas de vida. No es conveniente utilizar sangre de cordón por la posibilidad de su contaminación con sangre materna. Un resultado positivo en las primeras 48 horas de vida identifica a los niños infectados intraútero. Este test debe ser confirmado con una segunda prueba. Cuando el resultado es negativo, se efectúa una segunda prueba al mes de vida. En los casos de pruebas iniciales negativas, se repite la PCR entre los 4 y los 6 meses. Siempre que haya sospecha clínica de infección, se efectúa una nueva determinación. Cualquier prueba positiva debe ser confirmada inmediatamente con un segundo test.

Con dos pruebas negativas, una después del mes y otra después de los 6 meses, puede excluirse infección. Estos niños deben ser monitorizados con anticuerpos VIH (ELISA) hasta que sean no detectables.

Los niños no infectados a pesar de tener PCR (-), pueden tener anticuerpos VIH (+), hasta los 18 meses de vida.

De no contar con PCR, es posible llegar al diagnóstico con 2 cargas virales realizadas al menos 1-2 semanas después de suspendida la profilaxis ARV en el recién nacido (Recomendaciones Ministerio de Salud 2004).

Prevención de la transmisión vertical

En 1994, a través del protocolo ACTG 076 (Tabla 4), quedó demostrado que la administración de zidovudina (AZT) a la embarazada y al recién nacido disminuía el riesgo de transmisión perinatal del VIH en un 70 % (8,3 % versus 25,5 %).

Tabla 4. AZT en el embarazo, parto y RN (protocolo ACTG 076)

Preparto	AZT vía oral 500 mg/día (2 veces por día) desde las 14-34 semanas de gestación hasta el parto
Intraparto	AZT endovenoso 2 mg/Kg en 1 h (dosis de carga), luego 1 mg/Kg/hora hasta el alumbramiento
Posparto	AZT jarabe recién nacido 2 mg/Kg/dosis c/5 h durante 6 semanas, a partir de las 8-12 h de vida, si no tolera la VO, 1,5 mg/Kg/dosis EV c/6 h.

El uso generalizado de AZT con este esquema redujo la transmisión prenatal entre un 3 a 6 % en países desarrollados. Con los nue-

vos esquemas que recomiendan el uso de tres drogas la transmisión vertical es menor al 2 %.

Tabla 5. Tratamiento antirretroviral durante el embarazo, parto y postnatal

	Durante el embarazo	Intraparto Al inicio de AT	Postparto	Postnatal
AZT	500 mg, cada 12 hs	2 mg/Kg en 1 hora (dosis de carga), luego 1 mg/Kg/hora hasta el alumbramiento	300 mg, cada 12 hs	2 mg/Kg/dosis, cada 6 hs
3TC	150 mg, cada 12 hs	150 mg/dosis	150 mg, cada 12 hs	2 mg/Kg/dosis, cada 12 hs
Nevirapina	200/400 mg día	200 mg/dosis		2 mg/Kg/dosis
Abacavir	300 mg cada 12 hs. ó 600 mg, cada 24 hs		300 mg cada 12 hs ó 600 mg, cada 24 hs	

Tratamientos cortos

Las primeras experiencias con tratamientos cortos se realizaron con AZT y fueron producto del registro de las pacientes que concurrían al parto sin controles previos durante el embarazo. Como se traduce en la tabla 6, cuanto más tardío era el comienzo del tratamiento, mayor fue la tasa de transmisión.

Tabla 3. Efectividad del AZT en la prevención de la TV.

AZT	Taza de transmisión
Prenatal	6 %
Intraparto	10 %
Sólo al RN con <48 h de vida	9,3 %
Sólo al RN con >3 días de vida	18,4 %
Binomios que no recibieron AZT	26,6 %

Es muy importante tener en cuenta que aunque el diagnóstico sea tardío podemos implementar estrategias que disminuyan la posibilidad de transmisión vertical.

Seguridad de las drogas antirretrovirales durante el embarazo

La FDA (Food and Drugs Administration) de los Estados Unidos ha categorizado los antirretrovirales para utilizar en el período perinatal. Estas categorías están basadas en la información disponible para cada droga y evalúan los riesgos para el feto y los beneficios potenciales para la madre (Tabla 7).

Los trabajos realizados en monos con **efavirenz** mostraron malformaciones en el siste-

ma nervioso central, por lo que no se recomienda su uso durante el embarazo.

El **indinavir** se clasifica como categoría C por su capacidad de producir nefrolitiasis a la embarazada y al recién nacido, y por su interacción con algunas drogas como RFP, Ketocozol, Terfenadina, Aztemizol, Cisapride, Triazolam y Midazolam. La Nefrolitiasis en caso de embarazadas y recién nacidos puede prevenirse con adecuada hidratación. También se ha documentado ictericia del recién nacido.

Por lo tanto, si existe otra alternativa, es

Tabla 7. Seguridad de los antirretrovirales durante el embarazo.

Categoría	Interpretación
A	Se descarta riesgo. Estudios controlados con embarazadas no han demostrado riesgo fetal.
B	No hay evidencia de riesgo. 1. Estudios en animales muestran riesgos pero estudios con humanos no. 2. Estudios en animales son negativos y no hay estudios con humanos. Drogas: ddl, saquinavir, ritonavir, nelfinavir.
C	No se puede descartar el riesgo. No hay estudios con humanos. Estudios con animales muestran riesgo fetal o no se han efectuado. Sin embargo el beneficio potencial puede justificar el riesgo potencial. Drogas: AZT, ddC, d4T, 3TC, abacavir, nevirapina, Indinavir, delavirdina, efavirenz.
D	Hay evidencias de riesgo en humanos. Datos de investigación o postmarketing muestran riesgo para el feto y teratogenicidad en animales: hidroxlurea. Su uso está contraindicado en el embarazo
X	Contraindicado en el embarazo. Estudios en animales o humanos o <i>postmarketing</i> muestran un riesgo fetal mucho mayor que los beneficios para el paciente.

preferible no utilizar indinavir durante el embarazo.

Los inhibidores de las proteasas son drogas altamente efectivas para embarazadas con carga viral elevada y, a excepción del ritonavir, que tiene mala tolerancia oral, son bien toleradas por las madres y los recién nacidos.

Todos los inhibidores de las proteasas alteran el metabolismo de la glucosa y el de los lípidos, por lo cual se aconseja controlarlos en el segundo y tercer trimestre.

Un análisis reciente que combina datos sobre siete estudios de embarazadas VIH (+) que habían recibido tratamientos combinados con tres o más drogas, demostró que esta terapéutica no se asoció con mayor riesgo de parto prematuro u otras complicaciones del embarazo.

Tratamiento antirretroviral (TARV) durante el embarazo

Antes de iniciar el TARV, es necesario informar a la paciente, en forma clara y sencilla, sobre los resultados obtenidos a partir de la administración de medicación específica, los efectos potenciales a corto y largo plazo de la medicación utilizada en el feto y el recién nacido.

Debe acordarse con la embarazada la aceptación del tratamiento, consignando en la

historia clínica, tanto su aceptación como su negativa, sin que esto último genere una reacción punitiva sobre ella.

Es fundamental informar a la paciente sobre la importancia de dar continuidad a la medicación, evitando la suspensión aun por cortos períodos para prevenir la aparición de resistencia, y acerca del mayor riesgo de transmisión vertical asociado a drogadicción endovenosa, tabaquismo y relaciones sexuales desprotegidas y/o con múltiples parejas durante el embarazo.

La seguridad y eficacia de los TARV durante el embarazo y parto es un área de continua investigación, por lo cual las recomendaciones se actualizan y modifican permanentemente. Hoy, la elección del TARV para pacientes embarazadas infectadas por el VIH, se basa en los mismos criterios que los usados para las pacientes no embarazadas.

Las diferentes situaciones a las que nos enfrentamos deben tomar en cuenta las necesidades de tratamiento materno además de la prevención de la transmisión de madre a hijo.

En aquellos casos en que por hiperemesis no se logre un manejo seguro de la medicación, ésta debe discontinuarse e iniciarse nuevamente en el momento en el que pueda asegurarse que la misma será bien tolerada para evitar niveles subóptimos que favorezcan la aparición de resistencia.

Recomendaciones para uso de anti-retrovirales para reducir la transmisión vertical

Debido a que, según datos disponibles, el mayor porcentaje de transmisión ocurre cerca del momento del o durante el parto y que los niveles de carga viral plasmática se correlacionan con el riesgo de transmisión, se recomienda el uso de tratamiento antirretroviral combinado en cualquier momento del embarazo luego de las 14 semanas.

Escenarios posibles en el TARV en mujeres VIH infectadas:

Recibe TARV, y se embaraza:

- a) Continuar TARV que recibía, excepto que contenga efavirenz o la combinación didanosina-estavudina.
- b) Realizar control temprano de carga viral (CV), 4 a 8 semanas del diagnóstico de embarazo, para evaluar respuesta virológica.
- c) Recomendar test de resistencia si la paciente tiene viremia detectable, con el TARV actual.
- d) No suspender TARV en el primer trimestre, si la paciente por su condición clínica requiere tratamiento.
- e) Administrar el componente intraparto de zidovudina EV y continuar el TARV postparto.
- f) Indicar operación cesárea con carga viral (CV) plasmática > 1.000 cp/ml, cercana al parto.
- g) Al recién nacido, indicar zidovudina jarabe a 2 mg/kg/dosis cada 6 horas, entre las 6 y 12 horas de vida, por seis semanas.

Naïve de tratamiento, que REQUIERE TARV:

- a) Utilizar esquemas combinados, teniendo en cuenta las drogas contraindicadas en el embarazo.
- b) Iniciar el TARV, aún en el primer trimestre, en quien por su estado de salud así

lo requieran (contraindicado el uso de efavirenz).

- c) Indicar zidovudina siempre que sea posible.
- d) Administrar el componente intraparto de zidovudina EV y continuar el TARV postparto.
- e) Realizar operación cesárea en pacientes con carga viral (CV) plasmática > 1.000 cp/ml, cercana al parto (último mes).
- f) Al recién nacido, indicar zidovudina jarabe a 2 mg/kg/dosis cada 6 horas, entre las 6 y 12 horas de vida por seis semanas.
- g) Recomendar test de resistencia si la paciente tiene viremia detectable después de 3 meses de iniciado el tratamiento.

Naïve de tratamiento, que NO requiere TARV:

- a) Indicar TARV combinado, de acuerdo a la evaluación clínica e inmunológica:
 - Con CV < 20.000 cp/ml, considerar el esquema de AZT+3TC+ABC.
 - Con CV < 1.000 cp/ml, considerar AZT + 3TC o AZT monoterapia.
- b) Indicar el componente intraparto de zidovudina EV.
- c) Discontinuar en el postparto el TARV. En régimen con INNTI (Nevirapina) considerar discontinuarlo en primer lugar y 7 días después los INTI, para prevenir el desarrollo de resistencia (datos limitados).
- d) Recomendar test de resistencia, si la supresión viral de la paciente es subóptima bajo el TARV actual (después de 3 meses de iniciado el tratamiento).
- e) Realizar operación cesárea en pacientes con carga viral (CV) plasmática > 1.000 cp/ml, cercana al parto. Último mes.
- f) Al recién nacido, indicar zidovudina jarabe a 2 mg/kg/dosis cada 6 horas, entre las 6 y 12 horas de vida, por seis semanas.

Con TARV previo, pero que en la actualidad no recibe TARV:

- a) Obtener historia previa de TARV y evaluar la necesidad de TARV actual para su salud.
- b) Iniciar TARV para proteger al feto si la madre no necesita tratamiento siguiendo los esquemas de las pacientes naïve que no requieren tratamiento.
- c) Realizar control temprano de carga viral (CV), 4 a 8 semanas después del diagnóstico de embarazo, Y REINICIADO EL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL para evaluar la respuesta virológica.
- d) Realizar test de resistencia antes de iniciar TARV actual o si la supresión viral fue subóptima.
- e) Indicar el componente intraparto de zidovudina EV.
- f) Discontinuar en el postparto el TARV. En régimen con INNTI considerar (Nevirapina) discontinuarlo en primer lugar y 7 días después los INTI, para prevenir el desarrollo de resistencia (datos limitados).
- g) Realizar operación cesárea en pacientes con CV plasmática > 1.000 cp/ml, cercana al parto. Último mes.
- h) Al recién nacido, indicar zidovudina jarbe a 2 mg/k/dosis cada 6 horas, entre las 6 y 12 horas de vida, por seis semanas.

En trabajo de parto, sin TARV previo

Se proponen los siguientes esquemas de tratamiento:

- 1) **Embarazada:** AZT EV: 2mg/kg en 1 hora (dosis de carga), luego 1 mg/kg/hora hasta el alumbramiento + dosis única de 200 mg de NVP más 3TC 300 mg/día desde el comienzo del trabajo de parto. Continuar con AZT + 3TC una semana postparto.

Recién nacido: indicar AZT oral 2 mg/kg cada 6 horas durante 6 semanas, más una dosis única de NVP 2mg/kg, entre las 48 y 72 horas, si la madre recibió la dosis de NVP con más de 1 hora hasta el parto, o tan pronto como sea posible, si la madre no recibió la dosis NVP intraparto.

- 2) **Embarazada:** AZT EV: 2mg/kg en 1 hora (dosis de carga), luego 1 mg/kg/hora hasta el alumbramiento.

Recién nacido: AZT oral 2 mg/k/dosis cada 6 horas, entre las 6 y 12 horas de vida por seis semanas.

Algunos autores prefieren combinación con otras drogas ARV, pero las dosis apropiadas para los neonatos no están bien definidas y la eficacia adicional para reducir la transmisión es desconocida. Se sugiere evaluación de esta situación por un especialista.

En el postparto, evaluar la necesidad de TARV a la madre.

Sin TARV durante el embarazo y/o el parto:

Recién nacido: Administrar AZT oral 2 mg/k/dosis cada 6 horas, por seis semanas. Se debe empezar antes de las 6 a 12 horas del nacimiento, y no más tarde de las 72 horas. Algunos autores prefieren combinación con otras drogas ARV, pero las dosis apropiadas para los neonatos no están bien definidas y la eficacia adicional para reducir la transmisión es desconocida. Se sugiere evaluación de esta situación por un especialista. Descartar la infección VIH en el niño en las primeras semanas de vida.

Puérpera: Evaluar la necesidad de inicio de tratamiento.

Embarazada VIH positiva, que inició tratamiento antirretroviral de alta eficacia antes del tercer trimestre, con respuesta virológica inicial, pero que tiene carga viral mayor a 1.000 copias a las 36 semanas de gestación:

La incidencia de la transmisión cuando la carga viral materna está entre 1.000-10.000 copias/ml es de 1-12 %; y con más de 10.000 copias/ml es del 9-29 %. Por lo tanto, la recomendación de cesárea sería adecuada a las embarazadas que presentan más de 1.000 copias.

Por lo tanto, en este escenario se recomienda: Continuar terapia antirretroviral de alta eficacia; considerar cesárea electiva a las 38 semanas de gestación y el componente intraparto y del recién nacido del protocolo ACTG 076. Re-evaluar en el puerperio el tratamiento antirretroviral de la madre

Embarazada con terapia antirretroviral de alta eficacia, carga viral no detectable o menor de 1000 copias/ml, a las 36 semanas de gestación:

Asesoramiento sobre la probabilidad de transmisión menor del 2%, aún con parto vaginal. Continuar tratamiento antirretroviral, Componente intraparto y del recién nacido del protocolo ACTG 076.

Mujer VIH positiva, que ha elegido cesárea programada como modo de parto, pero que presenta trabajo de parto reciente o escaso tiempo de rotura de membranas (< 4 horas):

Si presenta dilatación cervical mínima, aconsejar cesárea y AZT intravenoso; en el caso de presentar dilatación cervical mayor, se hará inducción y parto vaginal más AZT intravenoso. AZT jarabe al recién nacido durante 6 semanas.

Lactancia

Cualquiera fuera el esquema de tratamiento que se utilice la lactancia materna esta contraindicada ya que contribuye con un porcentaje importante a la transmisión vertical del VIH (aproximadamente el 15 %), por lo tanto deberá asegurarse la alimentación necesaria a todo recién nacido de madre VIH positiva.

Vía del parto

El manejo médico óptimo durante el embarazo debe incluir TARV que suprima la CV plasmática materna a niveles idealmente no detectables. El manejo durante el trabajo de parto y el parto, se deberá focalizar en minimizar los riesgos de la transmisión perinatal del VIH y las potenciales complicaciones maternas y neonatales.

La cesárea electiva reduce en un 50 % la posibilidad de transmisión del VIH, independientemente de otros factores asociados tales como recibir drogas antirretrovirales, el peso del recién nacido o el estadio de la infección materna.

La cesárea que mostró beneficios es la que se realiza antes de que comience el trabajo de parto y con membranas íntegras.

Se desconoce el valor agregado de la cesárea en mujeres con TARV con CV indetectable al final del embarazo.

Escenarios posibles en el modo de parto, en mujeres infectadas con VIH

En la evaluación clínica a las 36 semanas de gestación, se describen las siguientes situaciones:

Sin TARV y con determinaciones de CD4 y carga viral pendientes:

- a) Aconsejar TARV combinado.
- b) Aconsejar cesárea electiva a las 38 semanas de gestación.
- c) Indicar profilaxis antibiótica quirúrgica con Cefazolina o Cafalotina 2 g única dosis, después del clampeo de cordón.
- d) Indicar AZT EV intracesárea desde el inicio y AZT oral al recién nacido, durante 6 semanas.

Con TARV antes del tercer trimestre, respuesta virológica inicial, pero aún con CV > 1000 cp/ml, a las 36 semanas de gestación:

- a) Continuar TARV de alta eficacia, hasta que la CV descienda adecuadamente
- b) Aconsejar cesárea electiva, a las 38 semanas de gestación.
- c) Indicar AZT EV, intraparto, y oral al recién nacido durante 6 semanas.

Con TARV de alta eficacia, y CV no detectable:

- a) Asesorar sobre el riesgo de transmisión vertical menor al 2 % aún con parto vaginal.
- b) Indicar AZT EV desde el inicio del parto, y oral al recién nacido, durante 6 semanas.

Pacientes en quienes se ha elegido cesárea electiva, y que llegan a la internación en trabajo de parto o con bolsa rota, de reciente inicio.

- a) Con dilatación cervical mínima, aconsejar cesárea y AZT EV.
- b) Con dilatación cervical mayor, se hará inducción y parto vaginal más AZT EV.

Manejo de la embarazada VIH (+)

En la evaluación inicial

Se la interrogará sobre tratamientos antirretrovirales previos, antecedentes de enfermedades marcadoras, enfermedades de transmisión sexual y otras patologías que puedan hacer pensar en infección avanzada.

Se le solicitarán serologías para: Sífilis (VDRL), Chagas (IgG por dos técnicas diferentes) y Hepatitis B (HBs Ag).

Otros exámenes que corresponde pedir son: PPD 2UT, y Rx tórax, hemograma, glucemia, ionograma sérico, urocultivo, función renal, hepatograma, carga viral y población linfocitaria. (CD4/CD8).

En evaluaciones ulteriores

La monitorización fetal en caso de embarazadas que reciben solo AZT debe realizarse según normas habituales, debido a que no se ha reportado incremento de las complicaciones fetales. Cuando las pacientes reciben combinación de antirretrovirales se sugiere una monitorización más intensiva, incluida ecografía de segundo nivel para evaluar la anatomía y crecimiento fetal.

Las determinaciones de hemograma, hepatograma, electrolitos, glucemia, etc., se adecuarán según la medicación recibida.

Se efectuará determinación de carga viral en el último mes del embarazo para decidir la vía de parto.

Dado que la aplicación de cualquier vacuna administrada a pacientes VIH (+) puede modificar los niveles de carga viral en sangre hasta un mes después de aplicada, se sugiere coordinar la fecha de vacunación con las de extracción de la carga viral.

En el puerperio

Es preciso inhibir la lactancia, y controlar diariamente a la paciente para detectar y tratar en forma precoz signos de infección puerperal.

El tratamiento antirretroviral debe suspenderse después del parto en todos los casos, excepto cuando la embarazada tiene indicación de tratamiento.

Tanto las pacientes medicadas como las no medicadas, deben continuar con los controles periódicos del VIH.

Planificación familiar

Si bien hasta un 40 % de los embarazos son no intencionados y el diagnóstico de los mismos se produce muy frecuentemente ya avanzado el primer trimestre, la infección con el VIH nos obliga a preveer e informar sobre los riesgos de futuros embarazos.

Con este fin, la paciente debe ser derivada, en interconsulta, a planificación familiar antes del parto para asegurar educación y consejo sobre sexualidad protegida y segura (importancia de los métodos de barrera) y la implementación, en caso de ser necesario, de otro método anticonceptivo seguro inmediatamente después del nacimiento.

Manejo del recién nacido expuesto

Evaluación inicial

En la atención del parto y la recepción del recién nacido, debe extremarse el uso de las técnicas de barrera habituales (guantes, barbijo, camisolín y antiparras) jerarquizando los procedimientos que a continuación se detallan:

- Bañar meticulosamente al recién nacido, para quitar los restos de sangre y secreciones maternas.
- Realizar las maniobras de aspiración y/o resucitación evitando lacerar piel o mucosa, para evitar nuevas puertas de entrada al virus.
- Administrar en el postparto inmediato la vacuna antihepatitis B, y evaluar la necesidad de gammaglobulina específica para el recién nacido de madre HBs Ag positiva.
- Recomendar la inhibición de la lactancia materna y administrar fórmulas lácteas adecuadas para la edad, que deben facilitarse al alta y en cada control junto con la medicación.
- Realizar hemograma completo al comienzo de la medicación.
- Iniciar tratamiento antirretroviral en el neonato: administración de AZT dentro de las 6 a 12 horas de vida con una dosis de 2 mg/kg/dosis cada 6 horas y continuar durante las 6 semanas posteriores. Si no puede administrarse vía oral, se indicará por vía endovenosa, 1,5 mg/kg/dosis cada 6 horas hasta que la vía oral pueda restituirse.

Las dosis sugeridas para prematuros, aún en evaluación, son 1,5 mg/kg/dosis cada 12 horas (oral o EV) cuando se trata de menores de 34 semanas de edad gestacional, que se incrementará a 2 mg/kg/dosis cada 8 h entre las 2 y las 6 semanas de vida. Los hijos de madres que han recibido una única dosis de nevirapina, previa a la cesárea o al comienzo del trabajo de parto, deberán recibir una única dosis de jarabe de nevirapina (1 ml = 10 mg), 2 mg/Kg. entre las 48 y las 72 horas de vida.

Debe tenerse en cuenta que estos recién nacidos presentan mayor riesgo de exposición a otras infecciones maternas como Toxoplasmosis, Hepatitis B y C, Sífilis, CMV, Chagas, y que un número importante de madres infectadas consume drogas, con la consiguiente exposición intrauterina del feto. Estos recién nacidos se evaluarán según normas habituales de cada patología.

Seguimiento posterior

Se indica hemograma de control a las 2 semanas y al mes de comenzado el tratamiento con AZT para evaluar la presencia de anemia (complicación más frecuente), que muchas veces acelera el comienzo de la prevención con hierro que reciben los lactantes. Los niños con anemia al nacer o nacidos pretérmino requieren controles más frecuentes.

Se realiza evaluación específica para confirmar infección por VIH, como ya se comentó, mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR): se solicitan tres muestras sucesivas, a las 48 horas, a los 30 días, y entre el cuarto y el sexto mes de vida. De no ser factible la realización de las tres pruebas, se jerarquizan la del primer mes y la del cuarto-sexto mes, dada su mayor sensibilidad. Siempre que existan signos que permitan sospechar transmisión vertical (hepatoesplenomegalia, poliadenopatías, retraso en el crecimiento o madurativo, infecciones bacterianas severas), corresponde solicitar PCR.

Si el resultado es positivo, se confirma a la brevedad con una segunda muestra, y si esta es positiva se deriva al paciente inmediatamente a un centro de referencia para evaluación y tratamiento adecuado. Es importante tener en cuenta que los niños no infectados a pesar de tener PCR (-), pueden tener anticuerpos VIH (+), hasta los 18 meses de vida.

De no contar con PCR, es posible llegar al diagnóstico con 2 cargas virales realizadas al menos 1-2 semanas después de suspendida la profilaxis ARV en el recién nacido (Recomendaciones Ministerio de Salud, 2004).

Con resultado de PCR negativo, se continúa el seguimiento clínico hasta el año, momento en el que se realiza un estudio de ELISA para VIH. Si persiste negativo, se descarta infección connatal. Un test de ELISA positivo a los 12 meses requiere una segunda muestra a partir de los 18 meses, la cual, si continúa negativa, descarta infección.

La persistencia de resultado positivo después de los 18 meses requiere revaloración del paciente por infectología.

A las 6 semanas de vida, hay que suspender el AZT y comenzar la profilaxis para *Pneumocystis carinii* con trimetoprima-sulfametoxazol (TMS), 5 mg/kg/día, en única dosis diaria, 3 veces por semana (jarabe de TMS: 5 ml = 40 mg). La misma se suspende cuando se reciben 2 PCR negativas (después del cuarto o sexto mes de vida).

Se efectúan controles de crecimiento y desarrollo acordes con la edad.

Se completa el esquema nacional de vacunación con las siguientes modificaciones:

- A hijos de madre con SIDA enfermedad y/o niños sintomáticos al nacer, se sugiere postergar indicación de BCG hasta descartar infección por VIH.
- Reemplazar vacuna Sabin oral, por vacuna Salk, aún después de descartada la infección en el niño si convive con familiares inmunosuprimidos.

Detallar en el carné de salud del recién nacido las drogas antirretrovirales a las que estuvo expuesto durante la gestación, ya que estos niños requieren un seguimiento posterior prolongado por la falta de datos actuales de efectos indeseables a largo plazo.

negativización de la carga viral materna durante el embarazo, para disminuir el riesgo de transmisión vertical.

- Al ingreso de la paciente al centro obstétrico, debe ser evaluado su estado serológico frente al VIH, Sífilis, Hepatitis B y Chagas. Si no tiene disponible la serología para VIH que certifique que es negativa, se debe solicitar un test rápido para determinar el tratamiento y el seguimiento de la mujer y su recién nacido.

Algunas reflexiones:

- Realizar la prueba para detección del VIH a todas las embarazadas en el primer control prenatal, previo consentimiento informado. En pacientes de alto riesgo se evaluará repetir screening en el tercer trimestre.
- Solicitar a la pareja sexual, si nunca antes ha sido evaluado o si presenta alguna conducta de riesgo, serología para VIH, Sífilis y Hepatitis B, independientemente de los resultados maternos y al menos una vez desde que están juntos. Los estudios serológicos en la pareja se repetirán si alguno presenta conducta de riesgo.
- Categorizar clínica e inmunológicamente a las VIH (+) para iniciar terapia antiviral.
- Tomar como objetivo del tratamiento la

- 1.** Centers for Disease Control and Prevention. Revised Guidelines for HIV Counseling, Testing, and Referral and Revised Recommendations for HIV Screening of Pregnant Women. MMWR 2001;50(No. RR-19).
- 2.** Mc Gowan JP, Crane M, Wiznia A, Blum S. Combination antiretroviral therapy in human immunodeficiency virus-infected pregnant women. Obstet Gynecol. 1999;94:641-6
- 3.** Fowler MG, Simonds RJ, Roongpisuthipong A. Update on perinatal HIV transmission. Ped Clin North Am. 2000;47:21-38.
- 4.** Minkoff H, Augenbraum M. Antiretroviral therapy for pregnant women. Am J Obstet Gynecol. 1997;176:478-89.
- 5.** Mandelbrot L, Mayaux MJ, Bongain A et al. Obstetric factors and mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus type 1: the French perinatal cohorts. SEROGEST French Pediatric HIV Infection Study Group. Am J Obstet Gynecol. 1996;175:661-7.
- 6.** Sperling RS, Shapiro DE, Coombs RW et al. Maternal viral load, zidovudine treatment, and the risk of transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to infant. N Engl J Med. 1996;335:1621-9.
- 7.** The International Perinatal HIV Group. The mode of delivery and the risk of vertical transmission of human immunodeficiency virus type 1. A meta-analysis of 15 prospective cohort studies. N Engl J Med. 1999;340:977-87.
- 8.** Ioannidis JPA, Abrams EJ, Ammann A et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1000 copies/mL. J Infect Dis. 2001;183:539-45.
- 9.** Steinbrook R. Preventing HIV infection in children. N Engl J Med. 2002;346:1842-3.
- 10.** Watts DH. Management of human immunodeficiency virus infection in pregnancy. N Engl J Med. 2002;346:1879-91.
- 11.** Antiretroviral therapy during pregnancy had the risk of an adverse outcome. N Engl J Med. 2002;346:1863-70.
- 12.** Rodman JH. Design of antiretroviral clinical trials for HIV-1 infected pregnant women and their newborn infants. Semin Perinatol. 2001;25:170-6.
- 13.** <http://www.msal.gov.ar>
- 14.** Consenso Nacional de tratamiento de pacientes con infección VIH. MSAL 2007

Hepatitis B en el período perinatal

Introducción

La Hepatitis B es la quinta causa de muerte, de origen infeccioso en el mundo. Constituye un severo problema para la salud pública, siendo la principal causa de cirrosis y hepatopatía crónica.

El virus de la Hepatitis B (VHB) tiene propiedades oncogénicas. Las personas que padecen en forma crónica esta infección, tienen unas 250 veces más riesgo de desarrollar cáncer hepático que la población general.

Se calcula que aproximadamente un 5 % de la población mundial (300 millones de personas) está infectada y del 20 al 40 % la adquiere por transmisión vertical.

La transmisión perinatal origina un número importante de portadores crónicos, y es la razón epidemiológica que perpetúa la circulación del virus.

Lograr implementar estrategias que eviten la transmisión perinatal es contribuir en gran parte al cambio de la epidemiología de esta enfermedad.

Desde hace más de 20 años contamos con una inmunoprofilaxis efectiva, y es ésta una herramienta muy importante para el control de la Hepatitis B.

Epidemiología

Se define la prevalencia de esta infección, teniendo en cuenta la cantidad de portadores crónicos (HBs Ag +) en la región:

Alta: 8 y 20 % de la población presenta HBsAg, y el 70 al 95 % HBsAc, como se ha encontrado en países de Asia, África tropical y zona amazónica de Brasil. En este grupo, niños y neonatos presentan índices de infección muy elevados.

Mediana: 2 y 7 % de la población presenta HBsAg, y 20 a 55 % HBsAc. En Europa Oriental, Rusia, Japón, sudoeste de Asia y numerosos países de América Latina.

Baja: 0,2 y 1,5 % de la población presenta HBsAg, y entre 4 y 6 % tiene HBsAc; este tipo de prevalencia se encuentra en Australia, resto de Europa, América del Norte y Argentina.

En áreas de prevalencia alta o intermedia de VHB, la mayoría de las embarazadas son portadoras crónicas por haber contraído la infección al nacer o en la primera infancia. En áreas de baja prevalencia, en cambio, la infección afecta a adolescentes o adultos pertenecientes a grupos de riesgo con antecedentes de drogadicción endovenosa, hemodiálisis, transfusiones de sangre o hemoderivados, riesgo profesional, enfermedades de transmisión sexual o con prácticas sexuales de riesgo tales como homosexualidad, bisexualidad o prostitución.

Se calcula, que en países de baja prevalencia como la Argentina, el porcentaje de portadoras crónicas es entre el 0,5 y el 1%, y del 0,1 al 0,2%, el riesgo de contraer Hepatitis B a lo largo del embarazo (*en la Maternidad Sardá de la ciudad de Buenos Aires, el porcentaje de embarazadas HBsAg + es del 0,5%*).

Fuentes de contagio

Se conocen cuatro vías de transmisión:

- Parenteral: a través del compartir agujas o jeringas, y productos sanguíneos infectados.
- Sexual
- Perinatal o vertical: de madre infectada a hijo en el momento del nacimiento.
- Horizontal (poco efectiva): convivientes de personas infectadas. El virus puede permanecer viable hasta 7 días en distintas superficies, y contagiar a través de objetos contaminados.

En el 35% de los casos no se puede identificar la fuente de infección.

La transmisión perinatal es la más frecuente en las zonas de mayor prevalencia, mientras que la sexual y la parenteral lo son en las menos prevalentes.

Tienen más riesgo de adquirir la infección:

- Familiares convivientes, y parejas sexuales de personas infectadas.
- Personas que permanecen internados en

centros de cuidado (geriátricos, instituciones psiquiátricas, lugares de rehabilitación para personas con déficit mental, etc).

- Personal de la salud.
- Pacientes bajo hemodiálisis.
- Adictos a drogas por vía parenteral.
- Viajeros a zonas endémicas.
- Parejas homosexuales o con múltiples parejas sexuales.
- Personas que utilizan material médico o de odontología sin esterilizar.

Manifestaciones clínicas y pronóstico

En la embarazada

El período de incubación de la hepatitis B, es de 1 a 5 meses.

La infección aguda por Hepatitis B es sutil en la mayoría de los adultos, aunque puede ser sintomática en el 30 % de los pacientes. Los síntomas más frecuentes son fiebre, ictericia, malestar y dolor abdominal.

La forma aguda de la enfermedad suele resolverse sin dejar secuelas entre 4 y 8 semanas, dejando inmunidad natural permanente. El embarazo no aumenta el riesgo de complicaciones.

Alrededor del 10 % de los adultos evolucionará a una infección persistente o portación crónica, constituyendo el reservorio fundamental del virus. El 5 % desarrollará Hepatitis crónica, de los cuales cerca de la tercera parte, evolucionará a la cirrosis y/o cáncer hepático. No se ha demostrado que los diferentes tipos de hepatitis tengan una evolución clínica más grave durante el embarazo ni que sean causa de malformaciones fetales. Sí, en cambio, es evidente el incremento de partos prematuros en los embarazos complicados con hepatitis aguda y grave compromiso clínico materno. La mortalidad materna por Hepatitis es similar a la de la población general.

En países en desarrollo, sin embargo, diferentes autores han informado una mayor morbilidad y mortalidad materna provocada por hepatitis virales. Según un estudio realizado en Egipto, las mujeres embarazadas padecen Hepatitis fulminantes con mayor frecuencia que las no embarazadas, especialmente en el tercer trimestre de gestación, y es mayor la incidencia

de complicaciones obstétricas como aborto, muerte intraútero, parto prematuro y hemorragia materna. En la India, la hepatitis viral es causa de 1/3 de mortalidad materna.

La Hepatitis B no altera el curso del embarazo, salvo que la madre enferme gravemente. En esa situación, el riesgo de parto prematuro es mayor. La Hepatitis B tampoco es causa de malformación fetal.

El curso clínico de la Hepatitis B en la embarazada no difiere al del resto de los adultos. El 50 % cursa en forma asintomática, solo el 30 % desarrolla ictericia, el 1 % forma fulminantes y un 10 % de las embarazadas se transforman en portadoras crónicas. Las pacientes sintomáticas después de un período de incubación de 2 a 6 meses padecen náuseas, vómitos, malestar general, mialgias, dolor abdominal y fiebre, que suelen remitir antes de las 4 semanas. Las embarazadas portadoras crónicas son generalmente asintomáticas y se detectan por control serológico habitual.

La Hepatitis B aguda durante el primer trimestre del embarazo no se asocia a malformaciones fetales o abortos espontáneos; sin embargo, cuando se presenta en el último trimestre algunos autores describen mayor incidencia de partos prematuros.

En el recién nacido

La transmisión se produce, en el 90 % de los casos, en el momento del parto, y en el 5 % restante, intraútero. El riesgo de infección perinatal depende en gran medida de la infectividad del suero materno. Cuando a la presencia de HBs Ag se agrega el antígeno E (HBe Ag) el riesgo de transmisión es muy alto, y disminuye significativamente cuando aparecen los anticuerpos anti-HBe Ag (Tabla 1).

Debido a que las medidas de prevención se toman independientemente de la presencia o no del HBe Ag o su anticuerpo, no es necesario incorporar estas pruebas en el estudio serológico habitual de la embarazada.

El riesgo de desarrollar infección crónica por el VHB varía de manera inversa con la edad, de tal forma que cerca del 90 % de los niños infectados al nacer se cronifican, entre un 25 y un 50 % de los niños infectados menores de 5 años y en mayores, al igual que en la vida adulta la edad adulta, se cronifican del 1 al 5 %.

La transmisión perinatal, no sólo es responsable de originar un importante número de portadores crónicos, sino que es la causa epidemiológica que perpetúa la circulación del virus, especialmente en las áreas de endemidad alta o

Tabla 1. Hepatitis B perinatal.

Embarazada Hbs Ag (+)	Riesgo para el recién nacido Hepatitis B
Hbe Ag (+)	70-90 %
Hbe Ag (-)	5-20 %
Hbe Ac (+)	<5 %

intermedia, donde vive más del 80 % de la población mundial.

Se han comprobado, también, algunos casos de Hepatitis aguda en las primeras semanas de vida que debutaron con colestasis, tiempo de protrombina del 100 % y cuadros de ictericia colestática severa, los índices de mortalidad son altos, si se complican con sobreinfección bacteriana. El estudio histológico refleja necrosis masiva con marcadores virales positivos. Es posible que en estos casos haya existido transmisión transplacentaria dada la precocidad de los síntomas.

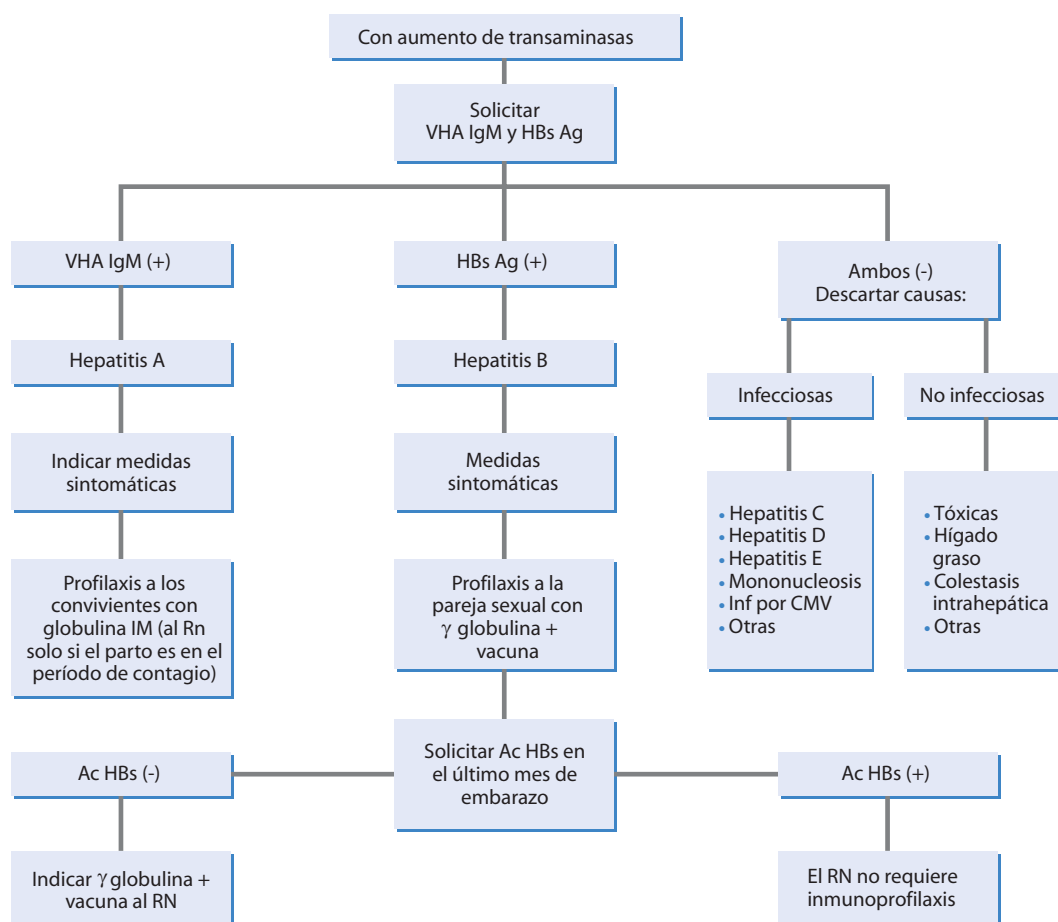
Diagnóstico

En la embarazada

La serología para hepatitis B (HBs Ag) debe ser solicitada en la primera consulta obstétrica, junto a la rutina de laboratorio y a la serología para HIV, VDRL, Chagas y Toxoplasmosis (IgG).

Si la paciente tiene factores de riesgo para adquirir Hepatitis B durante el embarazo, debe vacunarse y repetir el control de Hbs Ag, en el último trimestre. Los pacientes con enzimas hepáticas elevadas durante el embarazo deben ser estudiadas serológicamente para descartar o confirmar Hepatitis A, B o C (Algoritmo 1). La interpretación de los resultados serológicos para diagnóstico de hepatitis B puede verse en la Tabla 2.

Algoritmo 1. Hepatitis y embarazo



En el recién nacido

Los recién nacidos expuestos a Hepatitis B materna no necesitan, al nacer, ningún control serológico, dado que el recién nacido se contagia en más del 95 % de los casos duran-

te el pasaje por el canal de parto. En la Tabla 2, podrá repasar la utilidad e interpretación de cada uno de los marcadores para Hepatitis B.

Tabla 2. Marcadores serológicos para Hepatitis B

Tipo de Marcador	Interpretación
Antígeno de superficie (HBs Ag)	Se lo utiliza para diagnosticar Infección aguda o crónica. Es el primer antígeno que aparece durante una infección aguda. Su desaparición indica recuperación de la infección. La persistencia por más de seis meses, indica infección crónica.
Anticuerpo de superficie (HBs Ac)	Documenta respuesta a la vacuna. El resultado positivo, luego de una infección aguda, confirma la curación de la infección.
IgM anticore	Un resultado positivo, en pacientes con HBs Ag (+), indican infección aguda. En general es detectable durante los primeros 6 meses.
Antígeno e HBe Ag	Indica multiplicación activa de la hepatitis B en las células hepáticas. También indica un alto grado de contagiosidad
Anticuerpo e (HBe Ac)	Aparece a medida que el HBe Ag desaparece. Si es positivo, y aún esta presente el HBs Ag, se debe considerar todavía infecciosa y con capacidad para transmitir la enfermedad.
Anticore	Por lo general este anticuerpo persiste de por vida después de la infección. Junto con HBs Ag (-) indica infección pasada. Este anticuerpo no esta presente como respuesta a la vacuna.

Si se sospecha infección congénita, deben solicitarse pruebas de identificación viral directa como HBs Ag.

El estudio serológico de los pacientes infectados por VHB en el momento del nacimiento evidencia la aparición del HBsAg a partir del tercer mes, con persistencia en suero de entre 4 y 39 meses. El anti-HBc se detecta en el

recién nacido hasta el segundo mes de vida, y si el paciente adquiere la HB, reaparece a partir del sexto mes.

En la Tabla 3, encontrará el patrón serológico correspondientes a cada estadio de la infección.

Tabla 3. Patrones serológicos para Hepatitis B.

HBs Ag	Anti-Hbs	Anti-Hbc	HBe Ag	Anti-Hbe	Interpretación
+	-	+	+	-	Inf. aguda
+	-	+	+	-	Inf. crónica
+	-	+	-	+	Inf. crónica con tendencia a la resolución
-	-	+	-	+/-	Inf. pasada
-	+	+	-	+/-	Inf. en resolución
-	+	-	-	-	Inmunidad por vacunación o falso (+)

Prevención

En la embarazada

Cuando una embarazada tiene contacto con una pareja sexual con Hepatitis B aguda o portadora crónica, debe ser estudiada serológicamente para evaluar infección previa y, en caso de obtenerse un resultado negativo, debe recibir inmediatamente gammaglobulina antiHepatitis B (HBIG) 0,06 ml/kg IM e iniciar conjuntamente su vacunación. El resto de los convivientes susceptibles de contraer Hepatitis B deben ser vacunados. No existe contraindicación para administrar la vacuna antihepatitis B durante el embarazo, dado que se trata de vacunas obtenidas por recombinación genética, constituidas por partículas virales no infecciosas.

Algunos estudios efectuados con embarazadas demuestran que la tasa de seroconversión posterior a la vacuna es similar a las de las pacientes no embarazadas.

En el recién nacido.

La prevención de la transmisión perinatal del VHB requiere, como primer paso fundamental el reconocimiento de las madres portadoras (HBs Ag +).

Estudios realizados para evaluar la efectividad del interrogatorio en detectar portadores crónicos, tuvo un sesgo de entre el 25 al 50 %. De acuerdo con estos datos y teniendo en cuenta que podemos ofrecer al recién nacido medidas realmente eficaces para la prevención de HB, el pedido de detección de HBs Ag deberá ser de RUTINA en cada embarazo (exceptuando las pacientes vacunadas, con HBs Ac e» 10 UI/ml).

Con los hijos de madres HBs Ag (+) debe recibir la vacuna antes de la primeras 12 horas de vida, y antes de las 72 horas la gammaglobulina específica, según se detalla en la Tabla 4.

Tabla 4. Inmunoprofilaxis en caso de exposición

Tipo de exposición	Gammaglobulina específica	Vacuna para hepatitis B
Perinatal	0,5 ml, en las 72 hs de vida (hasta la semana)	0,5 ml dentro de las 12 horas de vida 2ª dosis al mes, 3ª dosis a los 6 meses
Sexual	0,06 ml/kg dentro de los 14 días del contacto	1ª dosis, simultáneamente con la gammaglobulina; resto, ídem anterior
Convivientes	No	Si. 2ª al mes, 3ª a los 6 meses

Si en el momento del nacimiento se desconoce la serología materna, corresponde aplicar al niño una dosis de vacuna al nacer, y solicitar de urgencia HBs Ag a la madre. Si este estudio resulta positivo se debe administrar gammaglobulina al recién nacido antes de la semana de vida.

Respetando estos tiempos con un esquema completo de vacunación, la inmunoprofilaxis tiene una eficacia del 85 al 90 %. El cumplimiento del esquema de vacunación completo, requiere un seguimiento estrecho del paciente, y el funcionamiento de la referencia y contrarreferencia del hospital a los centros de asistencia periféricos.

Este cumplimiento es fundamental para lograr la máxima eficacia, detectar a los pacientes «no respondedores» que se beneficiarían con una cuarta dosis de vacuna, y a los que ya se infectaron a fin de brindarles el seguimiento y tratamiento adecuados (Algoritmo 2).

Algoritmo 2. Hepatitis B perinatal. Manejo del recién nacido



Los estudios de seguimiento serológico de pacientes con adecuada seroconversión, muestran persistencia de anticuerpos protectores por períodos de 5 a 12 años.

Se especula con que los respondedores, pasado este período, solo presentarían seroconversión de anticore frente a nuevas exposiciones a virus, sin riesgo de evolucionar a la cronicidad.

En los casos de RNPT de madres portadoras, deberán implementarse las medidas de prevención post nacimiento en forma inmediata. A pesar que los niños que comienzan su vacunación con menos de 2 Kg, necesitan una dosis extra al esquema clásico de vacunación de 3 dosis, recomendamos no diferir la primera dosis de vacuna para mejorar el cumplimiento de esta normativa. *Se podrá diferir la primera dosis de vacuna si la condición clínica del paciente lo requiriera, siempre y cuando se disponga de una serología para Hepatitis B negative (HBs Ag), de los últimos tres meses de embarazo.*

Los recién nacidos expuestos a Hepatitis B materna durante el embarazo, pueden nacer por vía vaginal y deben ser bañados meticulosamente para limpiar los restos de sangre, secreciones vaginales y contaminación con materia fecal materna.

La lactancia no esta contraindicada si recibieron la inmunoprofilaxis adecuada.

Algunas reflexiones:

- Toda mujer embarazada debe realizarse una prueba de detección de HBs Ag, como rutina para detectar portadoras crónicas asintomáticas.
- Los recién nacidos de madres HBs Ag (+) deben recibir vacuna y gammaglobulina específica para Hepatitis B, IM, dentro de las primeras horas de vida.
- Los recién nacidos que adquieren la in-

fección en el período perinatal, tienen un riesgo del 90 % de evolucionar a la forma crónica.

- Los pacientes portadores crónicos de HB, tienen mayor riesgo de desarrollar Cirrosis, falla hepática y hepatocarcinoma que la población general.
- Los hijos de madres portadoras crónicas de HB, deben ser seguidos clínica y serológicamente en el primer año de vida, para evaluar la eficacia de la inmunoprophilaxis.
- Los pacientes que al nacimiento pesen menos de 2 kg, deben recibir una cuarta dosis de vacuna. No opte por diferir la vacunación, a menos que tenga un control serológico materno (HBs Ag) de los últimos tres meses.
- Ningún paciente debe ser dado de alta sin su primera dosis de vacuna para HB.

- 1.** Immunization Practices Advisory Committee. Protection against viral hepatitis. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1990;39:1-23.
- 2.** Baker D. Hepatitis B infection. Contemporary OB/GYN. 1992;74-9.
- 3.** Kumar M, Dawson N, McCullough AJ et al. Should all pregnant women be screened for hepatitis B? Ann Int Med. 1987;107:273-7.
- 4.** Lidman K, Magnus L, Sterner G. Viral hepatitis in pregnant women at term. Scand J Infect Dis Suppl. 1990;71:39-44.
- 5.** Stevens CE, Beasley RP, Tsui JJ et al. Vertical transmission of hepatitis B in Taiwan. N Engl J Med. 1975;292:771-4.
- 6.** Beasley RP, Huang LY, Lee G et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. Lancet. 1983;2:1099-102.
- 7.** Xu ZY, Liu CB, Francis DP et al. Prevention of perinatal acquisition of hepatitis B virus carriage using vaccine: pre-liminary report of a randomized, double-blind placebo-controlled and comparative trial. Pediatrics. 1985;76:713-8.
- 8.** Newborn hepatitis B vaccination coverage among children born January 2003-June 2005—United States. CDC. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2008 Aug 1;57(30):825-8.
- 9.** Song YM, Sung J, Yang S. Factors associated with immunoprophylaxis failure against vertical transmission of hepatitis B virus. Eur J Pediatr. 2007 Aug;166(8):813-8.
- 10.** Kabir A, Alavian SM, Ahanchi N. Combined passive and active immunoprophylaxis for preventing perinatal transmission of the hepatitis B virus in infants born to HBsAg positive mothers in comparison with vaccine alone.

Toxoplasmosis

Epidemiología

La toxoplasmosis es causada por un parásito llamado *Toxoplasma gondii* y la transmisión intrauterina fue la primera forma de transmisión reconocida. En 1923, Janku descubrió la presencia de este parásito en la retina de un niño que murió de toxoplasmosis congénita y, en 1946, Sabin y Feldman desarrollaron el primer test serológico que permitió detectar la presencia de anticuerpos en personas asintomáticas. El *Toxoplasma gondii* es de naturaleza ubicua y capaz de infectar a muchas especies de animales, incluidos los seres humanos. Su hospedero definitivo es el gato, en cuyo intestino desarrolla la fase sexuada del ciclo reproductivo. Un gato infectado elimina gran cantidad de ooquistes en su materia fecal. Estas partículas infectivas son responsables de la infección que pueden padecer distintos animales o el hombre cuando las ingieren.

La forma más común de infección para el

hombre se produce por la ingestión de carnes poco cocidas o crudas y de otros alimentos contaminados, como verduras crudas mal lavadas. Otras vías de adquisición son la transplacentaria, el trasplante de órganos.

La prevalencia de esta infección varía en los distintos países y también en las distintas ciudades de cada país, desde París con 87 % a Taiwán con 4 %. La ciudad de Buenos Aires presenta una prevalencia intermedia para esta infección: distintos estudios realizados muestran un promedio de seropositividad del 20 %. Estas diferencias se relacionan con los hábitos alimentarios, las condiciones climáticas y el medio ambiente, y con el número de gatos infectados que haya en cada lugar.

Riesgo fetal y del recién nacido

El riesgo de toxoplasmosis congénita depende del momento de la gestación en que es adquirida la infección. En el primer trimestre se produce menos frecuentemente, pero con secuelas más graves. A medida que avanza el embarazo, aumenta el riesgo de infección fetal y disminuye la posibilidad de defectos graves (Tabla 1).

Los fetos infectados en la primera mitad del embarazo tienen más riesgo de presentar enfermedad severa y muerte fetal o aborto, mientras que en el último trimestre los niños infectados son casi en su totalidad asintomáticos al nacer.

Tabla 1. Toxoplasmosis aguda durante el embarazo

Características	Infección precoz	Infección tardía
1º trimestre	6 %	50 %
2º trimestre	30 %	10 %
3º trimestre	75%	0 %

Manifestaciones clínicas

La infección congénita por *Toxoplasma gondii* puede ser: Asintomática (subclínica) o Sintomática. La forma más común de presentación es la subclínica. Alrededor del 75 % de

los recién nacidos con toxoplasmosis congénita son asintomáticos en el momento del nacimiento.

En los casos con manifestación clínica puede observarse una de las siguientes formas: a) infección neonatal, b) infección ligera o grave

en los primeros meses de vida, c) secuelas o recaída de una infección no diagnosticada.

Cuando el diagnóstico de infección congénita por toxoplasmosis se realiza durante el período neonatal, en ocasiones pueden observarse cuadros severos. Hepatoesplenomegalia, ictericia, linfadenopatía, vómitos, diarrea, *rash* cutáneo, neumonitis, eosinofilia y trastornos de la coagulación son los síntomas y signos más comúnmente descriptos. Las manifestaciones neurológicas son universales e incluyen: calcificaciones intracraneales diseminadas, convulsiones, microcefalia o hidrocefalia, coriorretinitis, microftalmos, atrofia del nervio óptico, glaucoma, etc. La clásica tríada sintomatológica más característica incluye: coriorretinitis, calcificaciones cerebrales e hidrocefalia.

La expresión clínica tardía de la coriorretinitis es el estrabismo. De acuerdo con el momento en que la infección ocurrió, el examen del fondo de ojo puede revelar lesiones coriorretinales únicas o múltiples, uni o bilaterales, activas con bordes indistintos y vitritis, lesiones quiescentes con áreas blanquecinas grisáceas con bordes hiperpigmentados demarcados y/o lesiones cicatrizales. Si existe afección de la mácula, la visión se encuentra habitualmente alterada. Estas lesiones coriorretinianas pueden permanecer estables o reactivarse a lo largo de la vida, generando la pérdida progresiva de la visión. Las anomalías neurológicas pueden ser ligeras o profundas. Las calcificaciones intracraneales se encuentran dispersas a través del parénquima cerebral. La presencia de atrofia cerebral lleva a la microcefalia. En los casos con puede ser compensada o necesitar de un *shunt* ventrículo peritoneal.

Si la madre está coinfectada por VIH puede producirse, con bastante frecuencia, una infección progresiva como la encefalitis. Las secuelas neurológicas más importantes incluyen: convulsiones, retardo mental, espasticidad, parálisis, alteraciones de la visión y audición.

Diagnóstico

La mayoría de las veces, la toxoplasmosis aguda en el adulto cursa en forma asintomática por lo cual, generalmente el diagnóstico es solamente serológico. Aproximadamente del 10 al 20% de los pacientes presentan un síndrome mononucleósico con adenopatías, decaimiento, fiebre baja, hepatoesplenomegalia, en el momento de la infección.

Los test diagnósticos disponibles son el ELISA, la inmunofluorescencia indirecta (IFI), la hemaglutinación indirecta, la reacción de Sabin y Feldman y los test de aglutinación que miden la presencia de Ig totales, IgG o IgM, de acuerdo con el método utilizado.

No se aconseja utilizar el test de hemaglutinación indirecta, como screening durante el embarazo, ya que este método tiene seroconversión tardía y puede retrasar el diagnóstico de una infección aguda.

La técnica de Fijación por complemento posee un alto costo, escasa sensibilidad diagnóstica y es técnicamente difícil de realizar.

El diagnóstico de toxoplasmosis aguda se confirma por el aumento de los títulos de IgG en dos muestras pareadas (dos extracciones separadas por 10 a 14 días y procesadas en forma simultánea) o por seroconversión (de negativa a positiva).

Un único título positivo indica solo la presencia de anticuerpos, es decir que ha ocurrido la infección. Sin embargo, no puede determinar en qué momento se produjo, ya que títulos altos de IgG e IgM pueden persistir por un año o más.

Por lo general, las IgG presentan una curva ascendente de anticuerpos durante los dos primeros meses de infección. Por lo tanto, los títulos de IgG estables en muestras pareadas, cuando la primera muestra fue tomada antes de las 12 semanas de gestación, se deben interpretar como toxoplasmosis previa al embarazo (Algoritmo 1).

Los test para detectar IgM son de poca utilidad para el diagnóstico de infección aguda en la embarazada, sea por su baja sensibilidad, en el caso de la IFI o ELISA, o por la persistencia de IgM (+) aún más allá del año de haberse presentado la infección aguda.

Cuando el resultado de la IgM para toxoplasmosis es negativa, tiene alto poder predictivo negativo, o sea que la infección no ocurrió en los últimos 3 a 5 meses. Se la puede utilizar en centros donde no puedan congelar los sueros para realizar estudios de IgG pareados; se prefieren las IgM por captura (Elisa, doble sandwich, test de Remington) y tienen valor pronóstico en él cuando el resultado es negativo.

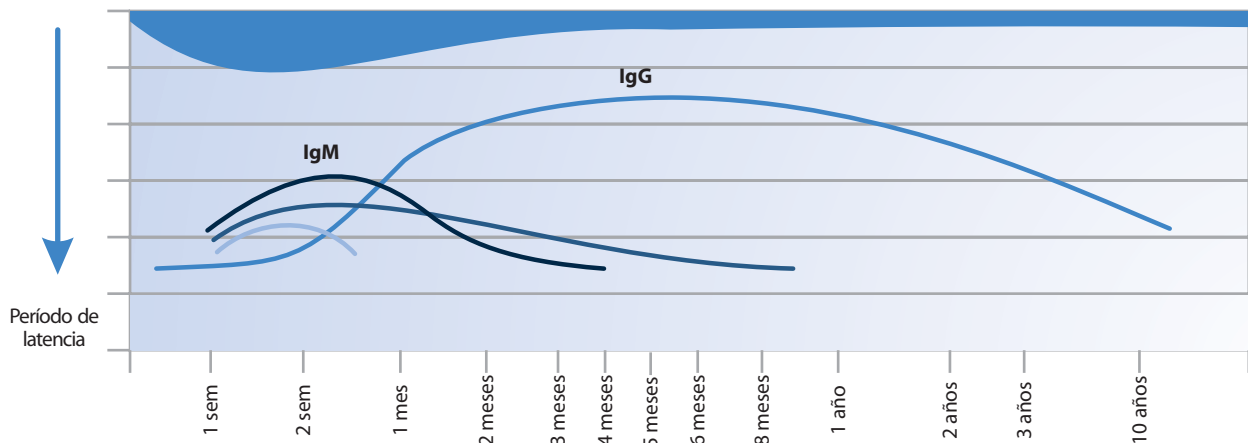
La IgM por IFI o test de Remington es un test que puede tener algunas interferencias. Cuando los títulos de IgG son muy altos pueden interferir en el resultado dando lugar un

falso negativo. Por otro lado, la presencia de factor reumatoideo o de factor antinuclear puede dar resultado falso positivo. Por este motivo se requiere un pre-tratamiento del suero con una anti-IgG, que elimine las causas de interferencia (poco factible).

Con IgG (ELISA o IFI) para Toxoplasmosis (+), e IgM es (-), dentro del primer trimestre: debe interpretarse como infección previa al embarazo.

Con IgG (ELISA o IFI) para Toxoplasmosis (+) e IgM (+): debe confirmarse por otro método para descartar falsos (+) o persistencia de títulos positivos, antes de concluir que la paciente tiene una Toxoplasmosis aguda.

Gráfico 1. Curva de anticuerpos. Toxoplasmosis aguda



En este caso, se deben solicitar otras pruebas diagnóstica complementarias, como test de avidéz o títulos pareados de IgG (IFI), si esta dentro del primer trimestre de embarazo.

El test de avidéz de IgG: mide la afinidad que tiene la unión antígeno – anticuerpo.

Una propiedad de los anticuerpos es lograr uniones más estables a través del tiempo. Cuanto mayor es la unión, mayor es la avidéz y **la alta avidéz tiene muy buena correlación con infección pasada (más de 4 meses).**

Si en su lugar de trabajo, no cuenta con la posibilidad de realizar test de avidéz para toxoplasmosis, debe solicitar el estudio por muestras pareadas para realizar IgG por IFI.

Muestras pareadas IgG por IFI: Es necesario que congelen parte del suero de la primera extracción y compararlo con una nueva muestra en dos semanas (muestras pareadas de IgG por IFI) para poder interpretar los resultados. **El incremento de títulos entre ambas muestras tendrá valor diagnóstico.**

Un error muy frecuente es diagnosticar toxoplasmosis aguda por variaciones en el título de anticuerpos en dos muestras diferentes que no fueron procesadas en forma pareada. Las variaciones obtenidas de esta forma no pueden ser interpretadas clínicamente.

Cuando los test serológicos pedidos por primera vez y tardíamente (segundo o tercer trimestre) son positivos, la interpretación clínica de estos resultados se complica debido a la estabilidad de las IgG luego de 12 semanas de la infección y a la inadecuada sensibilidad y especificidad de las IgM para definir infección aguda. En estos casos puede optarse por realizar tratamiento para Toxoplasmosis aguda.

Cuando se confirma infección aguda durante el embarazo, en aquellos establecimientos dónde se disponga de PCR y sea posible la realización de intervenciones diagnósticas invasivas; puede realizarse punción en líquido amniótico y diagnóstico por PCR que permiten evaluar infección fetal.

Diagnóstico prenatal (Información)

Nuevas y más promisorias técnicas de diagnóstico intrauterino se han ensayado en los últimos años. Al cultivo del líquido amniótico y al análisis de sangre fetal por cordocentesis para cultivo y dosaje de IgM, se agregó la técnica de PCR de líquido amniótico (LA), con una sensibilidad y especificidad de alrededor del 100 %.

Los resultados con PCR mejoraron la vieja metodología de diagnóstico prenatal, ya que la sensibilidad de la IgM en cordón es de alrededor del 30 %, la inoculación en ratones (sangre fetal, líquido amniótico) del 70 % y el cultivo en tejidos de líquido amniótico del 60 %. Aún la combinación de todos estos métodos no supera el 90 %.

No utilizar PCR en líquido amniótico como un método diagnóstico más, para definir infección aguda durante el embarazo.

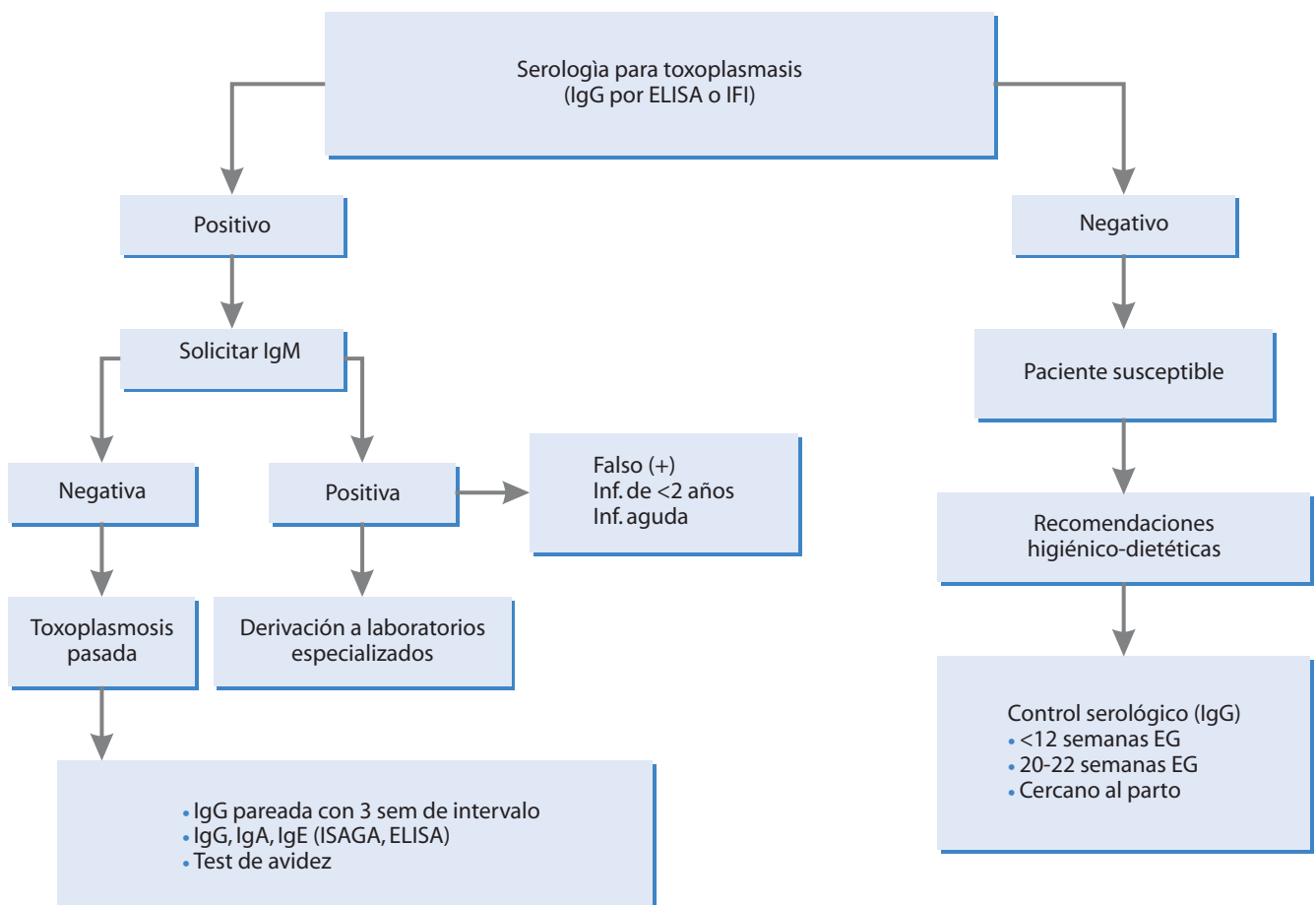
La realización de PCR en LA, está indicada para evaluar infección fetal en pacientes con infección aguda confirmada durante el embarazo.

La punción para obtener LA tiene algunas

limitaciones, no se puede realizar antes de las 20 semanas de gestación porque es técnicamente muy difícil de realizar, y no antes de las 4 semanas desde el comienzo de la Toxoplasmosis ya que la sensibilidad de la PCR es muy baja.

En el caso de que la paciente esté recibiendo un esquema de tratamiento con espiramicina, con PCR en LA (+) para Toxoplasmosis, sugerimos el esquema de Pirimetamina + Sulfadiazina + Ácido folínico, hasta el final del embarazo. Este esquema terapéutico tiene mucha toxicidad hematológica y debe ser monitoreado por el médico especialista.

Algoritmo 1. Evaluación serológica durante el embarazo



Tratamiento

En la embarazada

Las pacientes que presenten infección aguda durante la gestación deben recibir tratamiento, hasta finalizar el embarazo (Tabla 2).

Es crucial la instauración del tratamiento dentro de las 3 primeras semanas de la infección (cita Lancet 2007)

Estudios publicados muestran buenos resultados con el uso de espiramicina sola durante todo el embarazo. El esquema con Pirimetamina + Sulfadiazina + Ácido folínico, posee mayor potencia terapéutica, pero cier-

ta toxicidad hematológica, por lo que requiere un manejo especial.

Toda paciente que reciba el esquema terapéutico de Pirimetamina + Sulfadiazina, debe recibir también ácido folínico (NO FÓLICO) y control hematológico con hemograma con recuento plaquetario *semanal*, durante todo el tratamiento.

Está contraindicado el uso de Pirimetamina + Sulfadiazina en el primer trimestre, por el efecto teratogénico de la Pirimetamina en animales y, en el último mes del embarazo, por la afinidad de las sulfas con la albúmina y el riesgo de *Kernicterus* para el recién nacido.

El tratamiento precoz de la embarazada con Toxoplasmosis previene el daño fetal, lo que justifica todos los esfuerzos dirigidos a un diagnóstico y tratamiento temprano.

Esquema 1: Espiramicina 3 g/día, en 3 dosis.

Esquema 2: Pirimetamina + Sulfadiazina* + Ácido folínico.

** La trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ), no reemplaza a la sulfadiazina, ya que no tiene acción terapéutica frente al toxoplasma gondii*

Tabla 2. Tratamiento de la toxoplasmosis aguda

	Forma comercial	Embarazada	Niño
Pirimetamina ¹	1 cpr = 25 mg	25 a 50 mg/día, en 1 toma al día	1 mg/kg/día en 1 toma diaria ³
Sulfadiazina ²	1 cpr = 500 mg	4 g/día, en 4 tomas al día	75-100 mg/kg/día, en dos tomas
Espiramicina	1 cpr = 1 g o 3 mill. U	3 g o 3 mill.U/día, en 3 tomas al día.	100 mg o 0,3mill U/kg /día, en 3 tomas al día.
Clindamicina	1 cpr = 300 mg	1.200 mg/día, en 4 tomas al día.	Solución 75 mg/5 ml
Ac folínico	1 cpr = 15 mg	15 mg/dosis, 3 veces por semana.	5-10 mg/dosis tres veces por semana
Metilprednisona	1 cpr = 40 mg 1 gota = 0,2 mg	1mg/kg/día, 1 vez por día	1,5 mg/kg/día, en 2 tomas al día

¹ En los dos primeros días de tratamiento se utilizará el doble de la dosis usual del tratamiento. A esto se lo llama dosis de ataque.

² Comenzar luego de terminar la dosis de ataque de pirimetamina.

³ Utilizar esta dosis durante dos a seis meses, después puede optarse por mantener la misma dosis administrada tres veces por semana.

En el recién nacido

Las 2/3 partes de los recién nacidos infectados se presentan asintomáticos al nacer. Por eso, para diagnosticar la infección congénita es necesario implementar un seguimiento, no sólo clínico sino también serológico de los pacientes con diagnóstico presuntivo de toxoplasmosis congénita (Algoritmo 2 y Tabla 3).

Los pacientes que al nacer presentan síntomas compatibles con Toxoplasmosis congénita, deben comenzar tratamiento con Pirimetamina, Sulfadiazina y ácido folínico durante su primer año de vida.

Luego del sexto mes de tratamiento, puede optarse por administrar la pirimetamina a la misma dosis semanal, pero administrada tres veces por semana. La Sulfadiazina debe continuar en dos tomas diarias hasta completar la totalidad del total del tratamiento.

Los pacientes que presentan además coriorretinitis en actividad o compromiso del SNC, recibirán Metilprednisona (Tabla 2).

El monitoreo de los efectos adversos se realiza con hemogramas semanales, durante todo el tratamiento.

En los casos dónde se han confirmado infección fetal con PCR (+) en LA, las pacientes deben recibir tratamiento con pirimetamina + sulfadiazina + ac folínico, así como sus hijos, desde el nacimiento, hasta que en el seguimiento serológico durante el primer año de vida, se confirme o se descarte la infección congénita.

Tabla 3. Toxoplasmosis congénita

Evaluación clínica y serológica:

Al nacimiento: Examen físico y fondo de ojo. Imágenes cerebrales (ecografía o Rx de cráneo)

A las 2 semanas: IgG pareada madre/hijo (IFI) e IgM por captura.

Al mes: Nuevamente fondo de ojo.

Seguimiento:

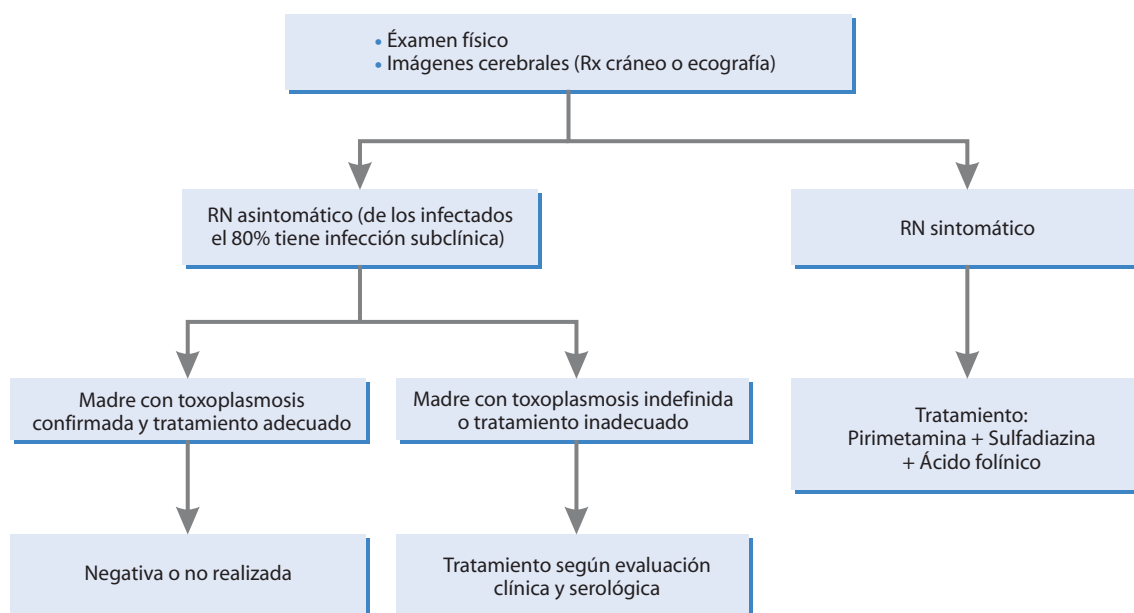
Con examen físico y fondo de ojo normal, e IgM (-) inicial, repetir IgG cada 3 meses, hasta los 9 meses de vida con:

- **IgG negativa:** descarta Toxoplasmosis congénita (pasaje transplacentario de Ac).
- **IgG positiva del 6º al 9º mes:** sin síntomas clínicos, repetir fondo de ojo e iniciar tratamiento.

Puede haber negativizaciones precoces (pérdida de ATC maternos) y luego repique de IgG, como reflejo de producción propia de atc. No se debe suspender el seguimiento antes del año de vida, para no caer en interpretaciones erróneas.

En los recién nacidos asintomáticos, se define la necesidad de tratamiento al evaluar

Algoritmo 2. RN con probable Toxoplasmosis congénita



el resultado serológico de la IgM con alta sensibilidad y especificidad (captura o ISAGA o doble sándwich ELISA), el fondo de ojo y un estudio de imágenes cerebrales: ecografía cerebral. Si estos resultados son compatibles con infección congénita, se inicia tratamiento con Pirimetamina + Sulfadiazina + Ácido fólico (Tabla 2). El resto de los pacientes, serán seguidos cada tres meses con curva de IgG para toxoplasmosis. Entre los 9 meses, la desaparición de los anticuerpos IgG descarta infección congénita (Tabla 3).

Prevención

Si bien no hay acuerdo universal sobre el testeo de rutina durante el embarazo, nosotros estamos a favor de ello. El objetivo es asesorar a las pacientes seronegativas para disminuir el riesgo de adquirir la infección durante la gestación, y la detección precoz y tratamiento de las embarazadas con Toxoplasmosis aguda.

El riesgo de adquirir Toxoplasmosis aguda durante el embarazo depende de tres factores: la prevalencia en la comunidad de esta

infección, el número de contactos con la fuente de infección y el porcentaje de embarazadas susceptibles.

Solo las pacientes con serología negativa para Toxoplasmosis tienen riesgo de adquirirla durante el embarazo e infectar al feto.

Se recomienda entonces, solicitar de rutina serología en la primera extracción de sangre, a toda paciente que desconozca su estado inmunitario frente a esta infección o que tenga estudios previos con resultados negativos.

Las pacientes con resultados negativos deben ser informadas sobre las posibles fuentes de contagio (Tabla 4) para disminuir el riesgo de infección durante el embarazo y re-testeadas serológicamente (IgG para Toxoplasmosis, ELISA) por lo menos una vez por trimestre para un diagnóstico precoz que nos permita instaurar un tratamiento temprano y minimizar los riesgos de infección fetal.

Tabla 4. Recomendaciones para las pacientes seronegativas

- Lavado de manos antes de ingerir alimentos.
- Ingestión de carnes bien cocida, ahumada o en salmuera.
- Lavado minucioso de las manos luego de manipular carne cruda o vegetales frescos.
- Limpieza de las superficies y utensilios de cocina que tuvieron contacto con carne cruda.
- No utilizar la misma superficie de apoyo de la carne cruda con los vegetales que se ingieran frescos.
- No ingerir vegetales crudos cuando no se pueda asegurar que fueron bien lavados.
- No ingerir huevos crudos, ni leche no pasteurizada.
- Si se realizan trabajos de jardinería, usar guantes y luego lavarse las manos.
- Evitar contacto con excretas de gato. En el caso de poseer mascota felina se recomienda remover las excretas diariamente, con guantes y lavado de manos posterior.

Algunas reflexiones:

- Toda mujer debería conocer su estado serológico frente a la Toxoplasmosis antes del embarazo (IgG para toxoplasmosis, ELISA). De no ser así, se debe solicitar el control serológico en la primera consulta obstétrica.
- Cuando se solicita por primera vez serología para toxoplasmosis a una paciente embarazada, debe aclararse en la orden «guardar suero». Si el resultado es positivo, se necesitará para procesar una segunda muestra en forma pareada.
- Las pacientes con serología negativa deben ser re-testeadas por lo menos una vez por trimestre durante todo el embarazo.
- Las pacientes susceptibles (IgG para Toxoplasmosis negativa) deben ser advertidas de las fuentes probables de infección e inducir cambios higiénico-dietéticos durante el embarazo.
- La mayoría de las veces, la Toxoplasmosis cursa en forma asintomática y la única forma de lograr el diagnóstico es realizar los estudios serológicos.
- El tratamiento materno precoz disminuye la morbimortalidad fetal.
- Las pacientes con serología positiva previa al embarazo no necesitan ser testeadas nuevamente, y se las considera libres de riesgo para el embarazo actual y los futuros.

- 1.** Gilbert R, Dunn D, Wallon M et al. Ecological comparison of the risks of mother-to-child transmission clinical manifestations of congenital toxoplasmosis according to pre treatment protocol. *Epidemiol Infect*. 2001;127:113-20.
- 2.** Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM, Thulliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. *N Engl J Med*. 1994;331:695-9.
- 3.** Liesenfeld O, Montoya JG, Tathineni NJ. Confirmatory serologic testing for acute toxoplasmosis and rate of induced abortions among women reported to have positive *Toxoplasma* immunoglobulin M antibody titers. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184:140-5.
- 4.** Liesenfeld O, Montoya JG, Kinney S, Press C, Remington JS. Effect of testing for IgG avidity in the diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women: experience in a US reference laboratory. *J Infect Dis*. 2001;183:1248-53.
- 5.** Thulliez P, Daffos F, Forestier F. Diagnosis of *Toxoplasma* infection in the pregnant woman and the unborn child: current problems. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1992;84:18-22.
- 6.** Vázquez L. Prevención de las infecciones en la embarazada. En: Stamboulia D. *Infectología para la Práctica Diaria I*. Buenos Aires: Ediciones FUNCEI; 1995:157-93.
- 7.** Montoya J, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *The Lancet* - Vol. 363, Issue 9425, 12 June 2004, Pages 1965-1976.
- 8.** Kravetz JD, Federman DG. Prevention of toxoplasmosis in pregnancy: knowledge of risk factors. *Infect Dis Obstet Gynecol*. 2005 Sep;13(3):161-5.
- 9.** Montoya JG, Rosso F. Diagnosis and management of toxoplasmosis. *Clin Perinatol*. 2005 Sep;32(3):705-26.
- 10.** Boyer KM, Holfels E, Roizen N, Swisher C, Mack D, Remington J, Withers S, Meier P, McLeod R; Toxoplasmosis Study Group. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. *Am J Obstet Gynecol*. 2005 Feb;192(2):564-71.
- 11.** Durlach R, Kaufer F, Carral L, Freuler C, Ceriotto M, Rodriguez M, Freilij H, Altcheh J, Vazquez L, Corazza R, Dalla Fontana M, Arienti H, Sturba E, Gonzalez Ayala S, Cecchini E, Salomon C, Nadal M, Gutierrez N, Guarnera E. Consenso Argentino de toxoplasmosis. *Medicina (B Aires)*. 2008; 68(1):75-87.

Citomegalovirus

Introducción

El Citomegalovirus (CMV) pertenece a la familia *Herpesviridae*. Los virus de esta familia se caracterizan por permanecer en reservorios del organismo como infección latente, después de producida la infección primaria, y presenta reactivaciones en su mayoría asintomáticas a lo largo de la vida.

La infección por CMV es de distribución universal y se adquiere desde los primeros años de la vida con una prevalencia en la edad adulta entre el 60 y el 80 %.

Universalmente del 0,2 % al 2,5 % de todos los recién nacidos adquieren la infección intraútero. En EEUU, considerando los 4.000.000 de nacimientos por año, se estiman 8.134 recién nacidos por año con secuelas o muerte por este virus, lo que constituye la infección congénita más frecuente. Para la Argentina, con cerca de 700.000 nacimientos por año, se calculan cerca de 1.500 recién nacidos afectados anualmente.

Epidemiología

La primera exposición al CMV puede ocurrir en la etapa intrauterina o perinatal. Más tarde la infección se adquiere a través de la lactancia, a través del contacto con otros niños, o luego de la adolescencia por vía sexual.

En Birmingham, durante la década del '80, se realizó un estudio que involucró a 27.000 recién nacidos vivos en dos centros donde se realizaba *screening* de infección congénita por CMV. Se detectó en la población de menores recursos económicos, que el riesgo de seroconversión para CMV era mayor en embarazos de madres adolescentes (de 12 a 18 años), con debut sexual antes de los 13 años, con más de una pareja sexual y con el antecedente de otras infecciones de transmisión sexual. En poblaciones de mejores recursos y mejores condiciones socioeconómicas, el riesgo de seroconversión aumentaba con la edad (ma-

yor, después de la adolescencia), y tuvieron más riesgo los adultos que convivían con niños menores de 6 años (seroconversión durante la primera gestación del 2,4 %, y luego del cuarto aumentaba al 6,9 %).

Estudios epidemiológicos del mismo grupo en la década del '90, destacan además como asociación significativa, el inicio reciente de la actividad sexual en los 2 años antes del parto.

En mujeres susceptibles con hijos que asisten a guarderías o jardines maternos, se ha documentado mayor riesgo de contagio e infección en los primeros años de escolaridad del niño. Otras fuentes potenciales de infección son las transfusiones y los órganos trasplantados.

Riesgo fetal

Tanto la infección primaria, como las reactivaciones, pueden dar como resultado la infección fetal. El mayor número de recién nacidos infectados es consecuencia de reactivaciones de infecciones por CMV, y no de primoinfecciones durante el embarazo.

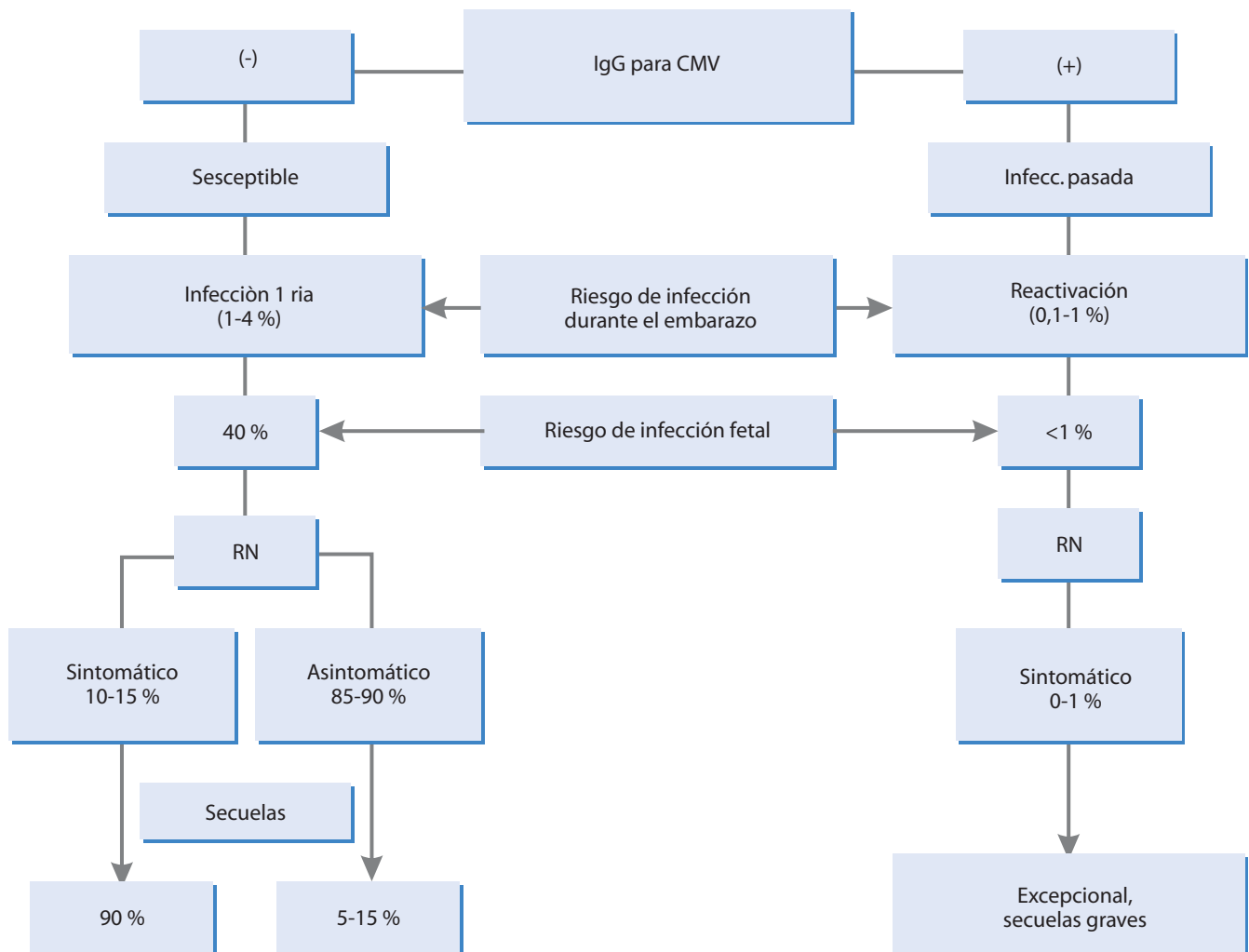
La probabilidad de infección fetal es mayor y más grave en el caso de tratarse de una primoinfección (y no de una reactivación), con mayor morbilidad cuando se presenta en la primera mitad del embarazo.

El CMV puede afectar el desarrollo fetal y embrionario, y dar como consecuencia muerte fetal, RCIU, *Hydrops fetalis*, sepsis neonatal, microcefalia o hidrocefalia y coriorretinitis entre los hallazgos más patognomónicos.

El CMV puede transmitirse de la madre al feto intraútero (por vía transplacentaria), durante el trabajo de parto (por exposición a secreciones cervicales y vaginales infectadas) y en el postparto, a través de la lactancia o por vía horizontal (contacto estrecho madre-hijo) en los primeros meses de vida. La vía más importante y riesgosa para desencadenar el síndrome fetal es la transplacentaria.

Cuando se produce la primo-infección durante el embarazo (Algoritmo 1), el riesgo de infección fetal es del 40 % vs. 1 % a 2 % en episodios de reactivación. Según Fowler y Stagno, el antecedente de seroconversión en los 3 años previos al embarazo, puede elevar el riesgo de infección fetal al 13%. La hipótesis, es que en los primeros años luego de transcurrida la infección aguda, la viremia es más frecuente y sostenida, o que daría como resultado, mayor riesgo fetal de infección.

Algoritmo 1. Riesgo de infección fetal



La infección transplacentaria puede producirse en cualquier trimestre del embarazo. El mayor porcentaje de secuelas permanentes se presenta cuando la primoinfección se produce en las primeras 20 semanas del embarazo.

El principal órgano de replicación viral en el feto es el riñón, y a partir de este órgano se producen viremias que pueden auto limitarse o comprometer otros parénquimas.

los pacientes presentan signos clínicos compatibles con síndrome mononucleósico.

Los hallazgos clínicos en los que se debe descartar infección por CMV son: fiebre persistente, adenopatías, astenia, hepatoesplenomegalia, junto con un laboratorio con leucopenia o recuento de blancos normal con linfomonocitosis y aumento de las enzimas hepáticas

Manifestaciones clínicas

En la embarazada

Se estima que del 1 % al 4 % de las embarazadas pueden presentar una primoinfección por CMV, durante el embarazo.

En huéspedes adultos normales, la infección suele ser asintomática y sólo el 10 % de

En el recién nacido

Un 10 % de los neonatos infectados por CMV manifiestan síntomas al nacer, mientras que el 90 % restante son asintomáticos. Entre el 13 y el 24 % de los recién nacidos infectados congénitamente por CMV que nacen asintomáticos desarrollan pérdida de la audición sensorineural y trastornos en el desarrollo, que muchas veces se hacen evidentes duran-

te el período escolar.

Los niños que adquieren la infección por reactivaciones maternas, en la mayoría de los casos cursan con cuadros asintomáticos y menos del 10 % de estos niños desarrollan enfermedad sintomática con posibilidad de secuelas neurológicas o auditivas futuras.

El neonato sintomático puede presentar hepatoesplenomegalia (65 al 75 %), Petequias o púrpura (60 al 70 %), ictericia (50 al 60 %), microcefalia con calcificaciones cerebrales periventriculares (40 al 50 %), retraso del crecimiento uterino (40 al 50 %), defectos en el esmalte dental (27 %), convulsiones (25 %), hipo o hipertonía muscular (20 al 30 %), defectos oculares como coriorretinitis, microftalmos, cataratas, necrosis de la retina, estrabismo y/o atrofia óptica (10 al 20 %) y/o

neumonitis intersticial (< 1 %).

El CMV ocasiona entre el 1,6 y el 5 % de los *Hidrops* no inmunológicos. Se ha visto asociado con malformaciones congénitas cardiovasculares, gastrointestinales, musculoesqueléticas e hipospadias, pero estos reportes han sido de carácter retrospectivo y no se han confirmado.

Los estudios de laboratorio pueden revelar la presencia de anemia hemolítica, trombocitopenia, linfopenia, hiperbilirrubinemia e incremento de las enzimas hepáticas.

Algunos de estos hallazgos pueden auto limitarse. Para los pacientes con cuadros clínicos más sintomáticos, los índices de mortalidad oscilan entre un 20 % y un 30 %, con altas tasas de morbilidad (Tablas 1 y 2).

Tabla 1. Infección congénita por citomegalovirus: secuelas.

	Sintomático	Asintomático
Déficit auditivo	58%	7,4%
Hipoacusia bilateral	37%	2,7%
Coriorretinitis	20,4%	2,5%
C.I. < 70	55%	3,7%
Microcefalia	37,5%	1,8%
Paresia o parálisis	12,5%	0%

Modificado de Remington JS, Klein JO. *Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant*. IV Ed. Philadelphia, WB Saunders Co. 1995: Cap. 7.

Tabla 2. Infección congénita por CMV: secuelas en relación con el tipo de infección materna.

	Primaria	Recurrente
Déficit auditivo	15 %	5,4 %
Hipoacusia bilateral	8,3 %	0 %
Coriorretinitis	6,3 %	1,9 %
C.I. <70	13 %	0 %
Microcefalia	4,8 %	1,6 %
Cualquier secuela	24,5 %	7,8 %

Modificado de Remington JS, Klein JO. *Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant*. IV Ed. Philadelphia, WB Saunders Co. 1995: Cap. 7.

En la embarazada

No está recomendado realizar el screening serológico de rutina durante el embarazo. La mayoría de las pacientes en las que se realizan controles serológicos para CMV durante el embarazo como parte de una pesquisa integral van a tener anticuerpos (IgG) positivos, que reflejan infección previa.

Los tests serológicos disponibles y útiles para detección de IgG para CMV son los tests de ELISA y el test de inmunofluorescencia indirecta. El primer test brinda resultados con títulos absolutos y el segundo brinda los resultados en fracciones debido a que el laboratorio debe referenciar los puntos de corte para cada test comercial. En general, para la detección de IgM se emplean los tests de ELISA (se recomienda usar técnicas de captura, que son más específicas). La IgM puede presentar falsos positivos y negativos. Existe otra prueba serológica útil para evaluación en embarazadas con edad gestacional menor de 20 semanas. Este estudio expresa los resultados realizando un cociente entre anticuerpos de larga data y anticuerpos de reciente adquisición (ya que disocia ambos tipos de anticuerpos utilizando urea como reactivo). El punto de corte para los tests ELISA *Radim*^{NC} (con lectura colorimétrica) es de 0,45, para otras técnicas, que expresan los valores en porcentaje, es de 35 %. Los resultados con valores por encima de esta cifra se interpretan como de alta avidéz. Por lo tanto la recepción de un test de IgG positivo en una embarazada con edad gestacional menor de 20 semanas, con estado inmunitario previo desconocido, y un test de avidéz alto, permite definir infección previa al embarazo. Por lo expuesto, se puede comprender que en la mayoría de los casos se debe recurrir a varias pruebas serológicas realizadas en laboratorios de referencia para poder realizar la interpretación diagnóstica en el embarazo.

Como se comentó previamente las infecciones por este virus no dejan inmunidad de por vida. Por ser un virus latente se puede reactivar, y esta circunstancia, que resulta la mayor parte de las veces asintomática para la paciente, determina aumento de los títulos de anticuerpos. Por lo tanto, la cuadruplicación de títulos en dos muestras pareadas (por IFI), así como la presencia de IgM positiva, no pueden diferenciar reactivación de primoinfección a

menos que exista una prueba previa negativa.

Dado que la mayoría de las veces la infección es asintomática, no es fácil hacer el diagnóstico de infección aguda durante el embarazo. En pacientes con IgG (ELISA) negativo al inicio del embarazo y con control posterior positivo, se confirma primoinfección. Nigro y colaboradores, en una publicación del año 2003, demostraron que el hallazgo de fiebre, astenia, síndrome gripal, linfomonocitosis y aumento de transaminasas tenía un valor predictivo alto para definir infección primaria en la embarazada con serología positiva.

En la Tabla 3, se detallan los resultados de la evaluación serológica de 1.520 pacientes embarazadas con serología positiva, publicada por Lancelotti y Col, que expresan las dificultades que ofrecen estas pacientes en la interpretación de los resultados serológicos. Las pacientes fueron evaluadas con IgG por métodos cuantitativos, test de avidéz, e IgM por técnica de captura. En el seguimiento de los recién nacidos se evaluó infección congénita. La cantidad de 399 embarazadas tuvieron diagnóstico de infección primaria o reciente, y entre el 31 y el 36 % de sus recién nacidos respectivamente tuvieron diagnóstico de infección congénita. Sólo el 16 % de los recién nacidos de madres que tuvieron IgM (+) por método de captura durante el embarazo, se diagnosticó infección congénita.

Tabla 3. Evaluación serológica de 1520 embarazadas con serología positiva para CMV.

	Embarazadas	Recién nacidos		
		Evaluados	Infectados	Perdidos
Infección primaria (seroconversión)	83	83	30 (36 %)	0
Infección primaria (IgM+ y baja Av)	316	286	87 (31 %)	30
Infección recurrente	272	234	4 (2 %)	38
Indefinidos	60	50	2 (4 %)	10
Infección pasada	789	710	0	79
Total	1.520	1.363	123	157

Human Immunol 2004; 65:410-5

Los estudios de aislamiento viral en la embarazada (cultivo, PCR o detección de antígenos virales) pueden arrojar resultados positivos, tanto en infección primaria como en reactivación, por lo que no tienen validez para definir infección aguda.

El diagnóstico de infección durante el embarazo, se basa en: la clínica (síndrome mononucleósico, fiebre baja, astenia, etc.), el análisis del riesgo epidemiológico (hijo menor de 6 años), el resultado de los exámenes complementarios (linfomonocitosis, aumento de las enzimas hepáticas) y los estudios serológicos (IgM, IgG y Test de avidéz)

Las situaciones que justifican la solicitud de serología para CMV en el embarazo son: la evaluación de pacientes embarazadas con Síndrome mononucleósico, pacientes con hallazgos ecográficos fetales con infección congénita, hepatitis sin etiología, y embarazadas que trabajan con niños o tiene otros hijos menores de 6 años.

En el recién nacido

En el recién nacido la infección congénita se confirma a través de métodos de diagnóstico directos.

La metodología de elección es el cultivo de orina tomada dentro de los 14 días de nacido. Más allá de la segunda semana de vida, su positividad no permite descartar la posibilidad de infección postnatal a través de la lactancia o de transfusiones.

Cuando se solicita el cultivo, es conveniente solicitar revelado rápido (técnica de «shell vials») que permite disponer de resultados entre las 24 y 48 horas.

La amplificación de los ácidos nucleicos (PCR) en la sangre, orina y/o LCR, tiene una certeza diagnóstica mayor del 90%.

La única forma de realizar el diagnóstico de CMV congénito, luego de la segunda semana de vida es por PCR (ADN CMV) utilizando las muestras de sangre seca que se tomaron para el screening metabólico del recién nacido (tarjeta de Guthrie).

En el Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas «Dr. Carlos G. Malbrán», Servicio Virosis Congénitas Perinatales y Transmisión Sexual, la Dra. Distéfano y colaboradores, estudió y publicó 148 pacientes derivados por sospecha de infección por CMV. Se analizaron las muestras de sangre seca (tarjeta de Guthrie) y de PCR en orina de todos los pacientes. De 148 pacientes, 50 fueron positivos para CMV, de los cuales 35 fueron infecciones congénitas y 15 perinatales. En los casos de infección congénita, la PCR en la sangre seca fue positiva (sensibilidad 100 %, especificidad 98,9 %, VPP 98 % y VPN 100 %). Pacientes con PCR en orina positivas, tomadas después de los 15 días, y el análisis retrospectivo de la sangre seca negativo, se debe considerar infección perinatal.

La PCR en sangre seca puede utilizarse alternativamente a la PCR en orina en menores de 2 semanas de vida. Para los niños estudiados mayores de 2 semanas de vida, la PCR en sangre seca permite diferenciar la infección congénita de la perinatal.

La tarjeta de Guthrie, por disposición legal se debe guardar durante 10 años. Si las necesita, debe comunicarse con el servicio de neonatología del lugar donde nació el paciente.

La presencia de anticuerpos IgG en el recién nacido puede significar pasaje transplacentario de anticuerpos y las IgM son de baja sensibilidad y especificidad, por lo que no se recomienda su utilización.

El diagnóstico prenatal a través de la amniocentesis y análisis del líquido amniótico ha avanzado mucho en los últimos años. Sólo debe ofrecerse como parte de la evaluación integral a embarazadas en quienes se haya confirmado infección primaria o reciente. Debe realizarse no antes de transcurridas seis a ocho semanas de la infección, ya que antes puede haber falsos negativos.

Requiere de centros especializados para la toma de muestras y procesamiento de las mismas para cultivo, determinación de PCR y tomar muestra por cordocentesis para dosaje de IgM fetal. La determinación de PCR ADN CMV en líquido amniótico realizada después de las 21 semanas, tiene una sensibilidad del 85 %, y después de la semana 23, un 98 %.

Los resultados positivos sólo confirmarán infección fetal y no pueden definir pronóstico fetal.

Manejo del recién nacido con sospecha de infección congénita

Deberá realizarse al nacimiento, tanto en los pacientes sintomáticos como en los asintomáticos, una adecuada evaluación integral. Siempre deberá comenzarse con la revisión de las serologías maternas. Si la madre no dispone de estudios serológicos para CMV durante el embarazo, o si son negativos, se le deberá solicitar IgG para CMV. Con un resultado de IgG negativa, se excluye el diagnóstico de infección en el recién nacido.

Un estudio de IgG positivo en la madre no dará precisiones acerca del momento de la infección, pero obligará a solicitar los estudios específicos en el recién nacido con sospecha de infección. Si el resultado de IgG para CMV es positiva, se planificará el estudio del recién nacido por métodos directos, como mencionamos en el párrafo anterior.

Todos los pacientes con infección confirmada deberán tener estudios generales, como hemograma completo con recuento de plaquetas, hepatograma, bilirrubina total y directa, examen de fondo de ojo y estudios de diagnósticos por imágenes del SNC, como ecografía o tomografía computada. El 70 % de los pacientes sintomáticos al momento del nacimiento, tendrán hallazgos positivos, y los más frecuentes serán las calcificaciones cerebrales.

En los pacientes con infección confirmada en el período neonatal corresponderá realizar evaluación neurológica, de desarrollo madurativo periódico y evaluación audiológica, entre los 4 y 6 años de vida.

Tienen peor pronóstico neurológico los pacientes sintomáticos al nacer, los que presentan evidencia de microcefalia, y/o calcificaciones cerebrales detectadas por ecografía o tomografía computada cerebral.

Tratamiento

En la embarazada

El Ganciclovir, un análogo nucleósido del Aciclovir, tiene buena eficacia *in vitro* contra el CMV, y se usa para el tratamiento en huéspedes inmunocomprometidos, pero no hay estudios de eficacia ni de seguridad en pacientes embarazadas.

Un grupo de investigadores italianos (Nigro y Col) publicaron en el 2005 un trabajo que evaluó el efecto de la gammaglobulina hiperinmune para CMV en el riesgo de infección congénita. El estudio evaluó 181 embarazadas con diagnóstico de infección primaria confirmada. 79 de estas pacientes se sometieron a amniocentesis, y en 55, se detectaron PCR para CMV positivas; en este grupo, 37 pacientes recibieron gammaglobulina EV en dosis única de 200 mg/kg, y sólo 1 recién nacido adquirió la infección y fue sintomático. En las 14 pacientes que no recibieron la medicación, se detectaron 7 recién nacidos infectados ($p < 0,001$). Un grupo de 37 mujeres en el grupo que no se realizó amniocentesis recibió dosis preventivas de gammaglobulina mensuales, 6/37 de sus recién nacidos adquirieron la infección vs. 19/47 que no recibieron esta medicación. No se detectaron efectos secundarios en las embarazadas que recibieron este tratamiento. Esta nueva modalidad terapéutica requiere de una población ampliada y randomizada para poder sacar conclusiones, pero parece brindar evidencia de eficacia en la prevención y tratamiento de la infección congénita. Los autores especulan que el posible efecto protector radicaría en que la inmunoglobulina específica inhibiría la replicación del virus tanto en el feto como en la placenta y modularía la respuesta inmune. No obstante la eficacia de esta estrategia, es discutida por distintas sociedades científicas, esperando un número mayor de pacientes evaluadas. Otra limitante importante para aplicar esta terapéutica en nuestro medio, es el alto costo de esta medicación.

En el recién nacido

No contamos con un tratamiento totalmente efectivo para evitar las secuelas neurológicas que puede ocasionar la infección congénita por CMV.

En el año 2003, se publicó el primer estu-

dio prospectivo de tratamiento con Ganciclovir en recién nacidos con infección congénita sintomática, con compromiso del sistema nervioso central (presencia de calcificaciones cerebrales, microcefalia o coriorretinitis). Los pacientes evaluados tenían diagnóstico de infección por métodos directos (PCR ó viruria). El estudio concluye que el tratamiento con Ganciclovir, iniciado en el período neonatal, evita el deterioro auditivo progresivo (que produce esta enfermedad) en el primer año de vida. Casi los dos tercios de los lactantes tratados padecieron importante neutropenia durante la terapia.

En el trabajo mencionado de la Dra. Kimberli, se utilizó Ganciclovir endovenoso (10 a 15mg/kg/día dividido cada 12 horas) durante 6 semanas. Este tratamiento no debe intentarse en pacientes que no tengan diagnóstico por métodos directos y que no tengan compromiso neurológico.

Se siguen trabajando en esquemas terapéuticos diferentes, en dosis y tiempo. Se cree que mejorarán los resultados si se logra controlar la replicación viral en el primer año de vida.

El Valgaciclovir, análogo del Ganciclovir pero de administración oral, sería una alternativa para continuar el tratamiento después de las 6 semanas endovenosas, hasta el año de vida.

Prevención

En las mujeres en edad fértil, la fuente de infección más frecuente es la intrafamiliar y la sexual. En el caso de la mujer embarazada, el contagio se produce principalmente con aquellas que tienen un hijo menor de 6 años y cursando sus primeros años de escolaridad.

Se ha documentado que los niños menores de 12 meses, que asisten a guardería, tienen un riesgo del 40 % de adquirir la infección. La prevalencia de infección en estos niños oscila entre el 22 y el 57 %, con períodos prolongados de excreción en orina. Aquellos expuestos a niños menores de 2 años tienen tasas de seroconversión anuales del 30 %. No tienen prevalencias mayores que la población general las enfermeras de pacientes pediátricos, neonatales, inmunocomprometidos, personal de unidades de diálisis e instituciones de discapacitados mentales, si respetan las recomendaciones de aislamiento estándar o las precauciones universales.

Los avances en el conocimiento de la epidemiología de esta infección, han permitido dirigir las estrategias de prevención hacia las mujeres con factores de riesgo, para evitar la primoinfección durante el embarazo.

Si bien no se recomienda el testeo serológico de rutina durante el embarazo, deben testearse las pacientes con mayor riesgo epidemiológico, que son las que conviven con niños menores de 6 años.

Las pacientes deben ser informadas sobre las probables vías de transmisión, y aconsejadas para el cumplimiento de medidas higiénico-dietéticas que minimicen el riesgo de infección. Se las debe asesorar sobre el correcto lavado de las manos luego del cambio de pañales, no comer los restos de comida del niño, no compartir sus utensilios de comida, no besarlos en la boca y evitar el contacto con su saliva (Tabla 4).

Tabla 4. Recomendaciones para embarazadas CMV negativas

- Si trabaja en guardería, que en lo posible asista a niños mayores de 6 años.
- Si tiene un niño de edad menor o igual a 6 años que concurre a guardería:
- Realizar lavado de manos cuidadoso después del cambio de pañales.
- No compartir utensilios de comida al alimentar al niño.
- Evitar la exposición directa a la saliva y secreciones respiratorias altas.

Lamentablemente, hasta la fecha no se dispone de una vacuna eficaz para la prevención de esta infección en mujeres en edad fértil. El desafío futuro es lograr una vacuna con buena seroconversión e inmunogenicidad prolongada.

Para los RNMBP, las transfusiones de sangre son una importante vía de infección. Los pacientes de menos de 1.500 g que reciben 50 ml o más de sangre no filtrada, hijos de madres CMV negativas, tienen alto riesgo de seroconversión y el 40 % de estos pacientes fallece a causa de la infección. Es por ello que en pacientes de alto riesgo como los prematuros, una importante medida de prevención es la utilización de sangre seronegativa o el uso de filtros de leucocitos.

El manejo de los recién nacidos con infección congénita, internados en una unidad de cuidados intensivos, no requiere de medidas

especiales de aislamiento, y el apartamiento estándar (antes conocido como precauciones universales) resulta adecuado.

Algunas reflexiones:

- En los adultos, la infección por CMV suele ser asintomática. Sólo el 10 % de los pacientes presentan un cuadro clínico compatible con síndrome mononucleótico.
- Puede transmitirse de la madre al feto intraútero, durante el trabajo de parto o postparto, y a través de la lactancia o por contacto estrecho madre-hijo en los primeros meses de vida.
- La primoinfección durante el embarazo supone alto riesgo de infección fetal al 50 %, así como también de secuelas neurológicas graves. Sin embargo las reactivaciones de CMV tienen baja probabilidad de infección fetal (< 1 %), y no se asocia a secuelas graves del recién nacido.
- El diagnóstico en el recién nacido se puede realizar por cultivo de orina (*shell vial*) o PCR en orina o sangre.
- Los recién nacidos con infección por CMV congénita y compromiso neurológico podrían beneficiarse con el tratamiento con ganciclovir EV durante seis semanas.
- Las embarazadas con IgG para CMV (-), que convivan con un menor de 6 años, deben evitar el contacto con saliva y orina del niño para disminuir el riesgo de infección durante el embarazo.
- Los RNMBP internados en UCIN deben recibir sangre CMV (-) o filtrada, ya que la infección en este modelo de paciente HIC registra alta morbimortalidad.

1. Brown HL, Abertnathy MP. Cytomegalovirus infection. *Sem Perinatol* 1998; 22(4) 260-266.
2. Adler SP, Nigro G, Pereira L. Recent advances in the prevention and treatment of congenital cytomegalovirus infections. *Sem Perinatol* 2007; 31:10-18.
3. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and Management of human Cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant. *Clin Microb Review* 2002;15 (4): 680-715.
4. Distefano A, Gonzalez C, Pardon F y col. Diagnóstico de la infección congénita por citomegalovirus en muestras de sangre seca de recién nacidos en la tarjeta de Guthrie: Una técnica promisoría. *Arch. Argent. Pediatr*, mar./abr. 2008;106 (2):132-137.
5. Boppana SB, Rivera LB, Fowler KB, et al. Intrauterine transmission of cytomegalovirus to infants of women with preconceptional immunity. *N Engl J Med* 2001;344(18):1366- 71.
6. Nigro G, Adler SP, La Torre R, Best AM; Congenital Cytomegalovirus Collaborating Group. Passive immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *N Engl J Med*. 2005 Sep 29;353(13):1350-62.
7. Kimberlin DW, Lin CY, Sánchez PJ, et al. For the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Collaborative Antiviral Study Group. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial. *J Pediatr*. 2003 Jul;143(1):16-25.
8. Kimberlin DW, Acosta EP, Sánchez PJ, et al. For the National Institute of Allergy and Infectious Diseases. Collaborative Antiviral Study Group. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Infect Dis*. 2008 Mar 15;197(6):836-45.
9. Meier J, Lienicke U, Tschirch E, et al. Human Cytomegalovirus reactivation during lactation and mother-to-child transmission in preterm infants. *J Clin Microbiol* 2005; 43(3):1318-24.
10. Nigro GN y col. Passive Immunization during pregnancy for congenital cytomegalovirus infection. *NEJM* 2005; 353:1350-62.

Herpes simplex

Epidemiología

Las infecciones por *Herpes Simplex* (HSV) son frecuentes en la población general. El HSV-1 es el agente causal de gingivostomatitis y faringitis, y el HSV-2, de Herpes genital. El HSV-2, usualmente, se adquiere por contacto sexual, por lo cual su prevalencia aumenta después de la adolescencia. En los últimos años también se han descrito infecciones de la cavidad oral por HSV tipo II y lesiones genitales por HSV tipo I.

El herpes genital es una patología prevalente en mujeres en edad fértil y resulta un motivo frecuente de consulta en el embarazo. Se estima que un 25 a 30 % de las mujeres en edad fértil han tenido contacto con estos virus, solo de 5 al 10 % tienen antecedentes de episodios sintomáticos en alguna etapa de su vida y el 2 % de las mujeres pueden adquirir una infección primaria en el embarazo.

Estos agentes tienen distribución universal. En EE.UU. se estiman 1.600.000 nuevos casos por año (Centro de Control de Infecciones de 2001). Un estudio prospectivo realizado en este país que incluyó 7.046 embarazadas, detectó infección primaria en el 2 % y que el 85 % de éstas no tuvieron complicaciones. El 30 % lo adquirieron en el primer trimestre, el 30 % en el segundo y el 40% en el tercero. No se detectaron casos de herpes neonatal en aquellas que cursaron la infección en el tercer trimestre y desarrollaron anticuerpos, pero sí 4 casos en 9 mujeres que adquirieron la infección antes del parto.

La transmisión perinatal del HSV fue reconocida hace aproximadamente 60 años y, a pesar de la aparición de tratamientos antivirales efectivos, sigue teniendo alta morbilidad. El aislamiento del virus en el canal genital en el momento del parto es el principal factor de riesgo para desarrollar la enfermedad en el recién nacido, estimándose un riesgo relativo de 346 (Brown y col, Lancet 2003).

La incidencia de herpes neonatal en EE.UU. es de, aproximadamente, 1 en 2.500 a 1 en 5.000 recién nacidos vivos. En nuestra experiencia (Registros del grupo multicéntrico de Infectología Perinatal FUNCEI que incluye maternidades de Capital Federal y Gran Bs. As.), en cuatro años de seguimiento (1994-1998), registramos una incidencia de 1/40.000 recién nacidos vivos.

Publicaciones de los últimos años han destacado aumento de la incidencia de infección en recién nacidos, probablemente relacionado con un incremento en la prevalencia del Herpes genital en la población adulta.

Transmisión

El Herpes genital puede ser ocasionado por HSV tipo I o HSV tipo II. Se transmite por contacto sexual directo requiriendo contacto del virus con la superficie mucosa intacta o lesionada. El virus se replica en el epitelio y luego se disemina por el nervio sensitivo hasta el ganglio dorsal de la raíz sacra. Los riesgos conocidos para la adquisición de Herpes genital son: edad del paciente, número de parejas sexuales, frecuencia de contactos sexuales, raza y estado socioeconómico. La mujer tiene mayor riesgo de adquisición del HSV tipo II si su pareja está infectada y esto está probablemente relacionado con causas anatómicas (mayor cantidad de mucosa genital expuesta en el acto sexual). Tanto las mujeres como los hombres pueden excretar el virus en forma asintomática; se estima que el 70 % de los contagios se producen a partir de una pareja excretora asintomática. **No existen métodos para predecir cuando la excreción asintomática se va a producir.**

El contagio al recién nacido también se produce en la mayoría de los casos a partir de una madre asintomática al atravesar el canal del parto. La incidencia estimada de herpes neonatal en mujeres con anticuerpos negativos para ambos serotipos es de 1/1.900 y en mujeres con IgG(+) para los tipos I y II es de 1/8.000. El mayor riesgo se presenta en las madres de recién nacidos que adquieren la primoinfección en el parto, mientras que en aquellas que sufren reactivaciones el riesgo es menor.

El neonato puede adquirir la infección por contagio intraútero, en el momento del parto o después de su nacimiento.

El 80 % de los de los recién nacidos con herpes neonatal se contagian en el canal de parto por exposición directa al virus contenido en lesiones o secreciones infectadas. El riesgo de infección neonatal es de alrededor del 50 %, cuando la madre cursa un herpes primario y del 4 % si es recurrente (Tabla 1). Los factores que aumentan el riesgo de infección en una madre portadora del virus durante el trabajo de parto son: presencia de lesiones genitales maternas, ruptura prolongada de membranas, parto prematuro, instrumentación intrauterina (electrodos colocados en cuero cabelludo, fórceps), y títulos de anticuerpos neutralizantes bajos o ausentes contra el HSV.

La transmisión intrauterina es responsable sólo del 5 % de todos los casos de Herpes neonatal. La infección viral se produce por vía transplacentaria o ascendente. La tríada sintomática incluye: lesiones cicatrizales en piel, alteraciones oculares como coriorretinitis o queratoconjuntivitis, y, compromiso del SNC con Hidranencefalia o Meningoencefalitis necrotizante. La mayor parte de las infecciones fetales terminan en abortos espontáneos.

La transmisión postnatal (10 % de las infecciones neonatales por HSV), puede producirse por contacto con lesiones orales o de manos (panadizo herpético) de los padres, el personal de la *nursery* y de otras personas que estén en contacto estrecho con el recién nacido. El HSV 1 es el agente causal más frecuente en las infecciones postnatales.

Las manifestaciones clínicas y evolución clínica de las infecciones que se adquieren en el canal de parto o post-nacimiento son similares y pueden presentar iguales complicaciones y secuelas.

La primoinfección durante el embarazo se puede manifestar con **disuria y úlceras genitales**, generalmente muy sintomáticas, acompañados en algunos casos de síntomas sistémicos tales como fiebre, cefaleas y malestar general. **Un porcentaje de pacientes no despreciable no refiere síntomas genitales o presenta lesiones en piel orientadoras.** En la infección primaria la excreción viral se mantiene con alto inóculo por 7 días y hasta 3 semanas, y tiene mayor compromiso de cuello uterino. Luego de la infección primaria, el HSV se aloja en ganglios de nervios sensitivos cercanos al sitio de la lesión.

Las reactivaciones se manifiestan por la aparición de nuevas lesiones, generalmente en la misma localización que en el primer episodio; suelen ser menos sintomáticas y curan más rápidamente. Se ha detectado excreción viral del virus en el cuello de útero en 12 % de las pacientes y hasta el 50 % pueden referir síntomas prodrómicos. Los factores conocidos que pueden desencadenar estos episodios son: el estado inmune del paciente, sitio de la infección, tipo de virus, cambios hormonales, enfermedades intercurrentes, cambios emocionales y traumatismos locales leves, entre otros. La frecuencia de recurrencias y excreción subclínica es mayor para el HSV tipo II.

Las mujeres con antecedentes de Herpes genital presentarán **tasas de recurrencia más elevadas durante la gestación que en la mujer no embarazada.** En mujeres con antecedentes de 6 o más episodios por año, el riesgo de recurrencia es del 25 %, y del 10 % cuando los episodios son más esporádicos. Si la paciente cursa la infección primaria durante el embarazo puede producirse una reactivación en el parto, estimándose un riesgo del 36 %. (Tabla 2).

Tabla 1. Herpes genital y Embarazo

	Cuadro primario sintomático	Cuadro primario asintomático	Herpes recurrente	Excretor asintomático
Excreción viral	> inóculo durante 2-3 semanas	-----	Menor inóculo durante 2-5 días	-----
Características	Ac. Maternos (-) > compromiso cérvix uterino	-----	Ac. Maternos (+) y compromiso cérvix uterino	-----
Riesgo de infección viral	50 %	33 %	4 %	0,04 %

Scout L. Ped Inf Dis 1995;14:827-32

Teniendo en cuenta que el contagio del recién nacido se produce por exposición al virus en el canal de parto, se debe alertar a las embarazadas con estos antecedentes para que consulten precozmente ante episodios sintomáticos en el periparto. La indicación inmediata de ce-

sárea tendrá efecto protector fetal. Ante el diagnóstico de ruptura de membranas concomitante la cesárea precoz evitará el contagio si se realiza antes de transcurrido un período máximo estimado de seis horas (Algoritmo 1).

Tabla 2. *Herpes simplex y embarazo*

Riesgo de Recurrencia en el parto	
Primoinfección en el embarazo	36 %
Infeción preembarazo	
< 6 episodios por año	10 %
> 6 episodios por año	25 %

Scout L. Ped Inf Dis 1995;14:827-32

Diagnóstico

La infección por HSV, tanto en la embarazada como en el recién nacido, **se debe confirmar por métodos directos** (Tabla 3).

Las lesiones cutáneas o mucosas sospechosas deberán destecharse para poder realizar, con un elemento estéril y romo, raspado del fondo de la vesícula. El material obtenido se enviará a cultivo o se procesará por inmunofluorescencia directa para detección del antígeno viral. También puede aplicarse en estas muestras el Test de Tzank, que mediante una técnica de coloración permite evidenciar células gigantes multinucleadas, pero esta técnica resulta poco sensible y específica, ya que estos hallazgos citológicos son comunes en infecciones por virus del grupo Herpes y no resultan patognomónicos para el HSV.

El aislamiento del virus por cultivo es reconocido como el método diagnóstico de referencia. Las muestras pueden tomarse de lesiones de piel o mucosas, de sangre, materia fecal, orina, LCR, biopsias de tejidos y de autopsias de pacientes. Deben transportarse en medios especiales, y refrigeradas hacia laboratorios donde se realice el procesamiento. Las muestras se inoculan en líneas de cultivo celulares en donde se monitoriza el efecto citopático característico de la replicación del VHS. Los cultivos de lesiones de piel y mucosas pueden arrojar una sensibilidad de hasta el 90 %.

La aplicación de las técnicas de biología molecular para el diagnóstico del herpes neonatal ha mejorado mucho la sensibilidad y velocidad de los diagnósticos. La amplificación

de ácidos nucleicos por el método de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) puede realizarse en muestras de sangre, hisopado de cuello uterino y de LCR (si bien existe mucha mayor experiencia con esta última muestra). El material a procesar debe ser colocado en frascos estériles y nuevos y conservarse entre los 4 a 8 °C (en heladera) si no se procesa en forma inmediata ya que el ADN viral es muy lábil. Además, los laboratorios deben contar con infraestructura adecuada y respetar requisitos importantes de bioseguridad para evitar contaminaciones durante el procesamiento de la muestra.

Cuando se sospecha Encefalitis herpética en un recién nacido o en un adulto, el análisis de LCR revela pleocitosis linfocitaria, aumento del contenido proteico y una glucosa normal o muy ligeramente disminuída. Estos hallazgos del estudio citoquímico pueden no estar presentes en la primera determinación pero excepcionalmente no se evidencian en controles posteriores. El cultivo del virus en este material puede ser positivo en el 25 al 50 % de los casos; mientras que la PCR alcanza una sensibilidad mayor al 90 % y es considerado en la actualidad el método diagnóstico de elección. La resonancia magnética permite detectar lesiones en SNC y es de mayor utilidad diagnóstica que la tomografía computada en la primera semana de evolución de la enfermedad. El electroencefalograma puede reflejar un patrón de actividad eléctrica desorganizada de lóbulos temporales en pacientes con convulsiones.

Tabla 3. Diagnóstico de infección por HSV

Técnica	Sensibilidad	Especificidad
Cultivo	100 %	100 %
IF	+/- 80 %	+/- 90 %
ELISA	70 a 90 %	+/- 90 %
Citología (Test de Tzanck)	60 %	60 %
PCR (en LCR)	98 %	94 %

Los estudios indirectos o serológicos tienen limitada utilidad diagnóstica, tanto para la identificación de mujeres con infecciones herpéticas, como para el estudio de un recién nacido con diagnóstico presuntivo de Herpes neonatal. La fijación de complemento, IF indirecta, ELISA, hemaglutinación indirecta, como los tests de aglutinación y neutralización, presentan reacciones cruzadas entre el HSV-1 y HSV-2. Además en el recién nacido, al igual que para el estudio de otras infecciones intrauterinas, los métodos indirectos no tienen buen rédito diagnóstico, ya que la presencia de anticuerpos IgG por pasaje transplacentario dificulta su interpretación.

Desde 1999 se está trabajando con nuevas técnicas serológicas que detectan la glicoproteína 1 del HSV tipo I y la Glicoproteína del HSV tipo II con una sensibilidad del 80 al 98 % y una especificidad mayor al 96 %. Estas técnicas mejorarían la especificidad de la serología para aplicar en pacientes adultos, pero no se encuentran ampliamente difundidas en nuestro medio. En el año 2000 se publicó un estudio de costo eficacia para definir si la solicitud de estudios serológicos podía ser de utilidad en la prevención del Herpes perinatal. Para que el estudio resultara costo-benéfico deberían invertirse 900 dólares para prevenir 1 caso de Herpes neonatal. Los autores concluyeron que en USA la incidencia de la infección debería ser 4 veces mayor para que los estudios de serología de rutina se consideraran justificados.

Manifestaciones clínicas

En la embarazada

La primoinfección durante el embarazo se puede manifestar con disuria y úlceras genitales, generalmente muy sintomáticas, acompañados en algunos casos de síntomas sistémicos tales como fiebre, cefaleas y malestar general. También puede manifestarse como fiebre de origen desconocido, Hepatitis, o sepsis. Es importante considerar la infección primaria herpética como diagnóstico diferencial de Hepatitis severas con serología negativa para HVA, HVB y HVC. Es importante destacar, como ya se mencionara anteriormente, que un porcentaje de pacientes no despreciable no refiere síntomas genitales o presenta lesiones en piel orientadoras (es decir cursan cuadros asintomáticos).

Las lesiones cutáneas comienzan a manifestarse como pápulas que en pocos días evolucionan a vesículas y luego a úlceras; pueden ser localizadas, abarcar múltiples sectores del cuerpo, e incluso, presentar una distribución dermatomérica (zosteriforme) y son dolorosas. La lesión característica es la vesícula de 1 a 2 milímetros de paredes finas que en general se agrupa formando ramilletes sobre una base de piel eritematosa. La confluencia de las lesiones lleva al desarrollo de bullas. Algunas pacientes sólo presentan 1 o 2 vesículas aisladas. En ocasiones las lesiones no resultan características y la paciente sólo manifiesta áreas de eritema dolorosas.

Debido a que la infección se contrae en el momento del nacimiento, los recién nacidos con herpes neonatal suelen comenzar con los síntomas de infección al final de la primera y

hasta la tercer semana de vida. Como los signos y síntomas son inespecíficos, se dificulta el diagnóstico. Las formas clínicas más frecuentes son: Infección localizada en la piel, ojos y/o boca, lesiones características en piel o mucosas (35 % del total), infección diseminada, los signos y síntomas son indistinguibles de una sepsis bacteriana, y, en ocasiones el recién nacido cursa un síndrome febril sin foco (32 % del total) y Encefalitis (33 % del total).

En el recién nacido

Debido a que la infección se contrae en el momento del nacimiento, los recién nacidos con herpes neonatal suelen comenzar con los síntomas de infección al final de la primera y hasta la tercer semana de vida. Los signos y síntomas son inespecíficos, lo que dificulta el diagnóstico.

Las formas más frecuentes son:

Infección localizada en la piel, ojos y/o boca (35 % del total)

En esta presentación, las manifestaciones clínicas se hacen evidentes entre el décimo y undécimo día de vida. El 90 % de estos pacientes tiene lesiones en la piel. La herida característica es la vesícula de 1 a 2 milímetros de paredes finas que en general se agrupa formando ramilletes sobre una base de piel eritematosa. La confluencia de las lesiones lleva al desarrollo de bullas. Algunos pacientes sólo presentan 1 o 2 vesículas aisladas.

Las lesiones cutáneas comienzan a manifestarse como pápulas que en pocos días evolucionan a vesículas y luego a úlceras; pueden ser localizadas, abarcar múltiples sectores del cuerpo, e incluso, presentar una distribución dermatomérica (zosteriforme). Las lesiones en ocasiones se localizan en las áreas corporales a las cuales el recién nacido se expuso primero a los genitales maternos en el trabajo de parto. Por ejemplo, nalgas en el parto en pelviana y en la cabeza en la presentación cefálica.

Las lesiones oculares más frecuentes en el recién nacido son producidas por la queratoconjuntivitis, la microftalmia, displasia de retina y la coriorretinitis en el infante. Se han reportado casos en los cuales el ojo ha sido el único órgano involucrado. La queratoconjuntivitis, aún con tratamiento antiviral instituido, puede progresar a coriorretinitis, cataratas y desprendimiento de retina.

Un 10 % de los recién nacidos presenta lesiones orofaríngeas aisladas.

Las recurrencias cutáneas son frecuentes en los primeros seis meses de vida. Los pacientes con 3 o más recurrencias tienen mayor riesgo de morbilidad neurológica futura, por la posibilidad de que en alguna de las reactivaciones se produzca una viremia que impacte en SNC.

Esta manifestación clínica tiene muy baja mortalidad con tratamiento precoz ya que no hay progresión a formas sistémicas. Un pequeño porcentaje de los pacientes puede tener PCR (+) en LCR. Sin tratamiento oportuno el 30 % de los niños desarrolla disfunción neurológica y ocular (cuadriplejía espástica, ceguera, microcefalia).

Infección diseminada (32 % del total)

Los signos y síntomas son indistinguibles de una sepsis bacteriana, y en ocasiones el recién nacido cursa un síndrome febril sin foco. Los signos de infección comienzan a ser aparentes entre el cuarto y el quinto día de vida con la presentación más severa entre los 9 y 11 días de vida. Las lesiones vesiculares en la piel son aparentes en el 60 a 80 % de los casos; su ausencia requiere un alto grado de sospecha clínica para presumir el diagnóstico. La solicitud de un hemograma con recuento plaquetario y estudios de coagulación y de función hepática ayudarán a definir el compromiso multiorgánico.

La irritabilidad, convulsiones, dificultad respiratoria, ictericia, shock y diátesis hemorrágica son los síntomas más comunes. Los órganos más frecuentemente afectados son el hígado y las glándulas adrenales. El SNC puede estar comprometido en el 60 al 75 % de los casos. La laringe, tráquea, pulmones, esófago, estómago, intestino, bazo, riñones, páncreas y corazón también pueden verse comprometidos.

La mortalidad, si no se instituye tratamiento específico, es mayor al 80 % y la causa más frecuente es la Neumonitis o diátesis hemorrágica. La morbilidad es del 50 %.

Encefalitis (33 % del total)

El cuadro clínico se hace sintomático entre los 16 a 18 meses de vida. El 60 % de los pacientes presenta lesiones vesiculares en la piel. El 90 % de los pacientes manifiestan un cuadro agudo, con compromiso aislado neurológico o como parte de un cuadro sistémico. Las manifestaciones clínicas más frecuentes

incluyen: convulsiones focales o generalizadas, letargia o irritabilidad, temblores, signos del tracto piramidal, fontanela tensa, inestabilidad térmica y pobre alimentación con pérdida del reflejo deglutorio. El LCR tiene alteraciones en el estudio citoquímico con pleocitosis y aumento de la proteinorraquia; estos hallazgos pueden no estar presente en la primera evaluación pero se hacen evidentes en los controles posteriores.

La mortalidad asciende al 50 % si no se instituye terapia antiviral. El pronóstico de esta entidad es reservado, ya que la morbilidad neurológica asciende al 50 %. Las lesiones necrotizantes pueden ocasionar microcefalia, hidroanencefalia, quistes porencefálicos y los pacientes pueden presentar retraso psicomotriz, espasticidad, ceguera y trastornos del aprendizaje. Los antecedentes de prematuridad y convulsiones durante el período de estado se asociaron a peor pronóstico.

Recurrencias

El *Herpes simplex* es un virus latente que después de la infección primaria desencadena una infección persistente, por este motivo cualquiera de las manifestaciones clínicas antes referidas puede presentar en su evolución recurrencias. Si el paciente desarrolla 3 o más recurrencias en los primeros 6 meses postratamiento tiene mayor riesgo de secuelas neurológicas. De los 85 pacientes evaluados con enfermedad cutáneo mucosa en un estudio del IN, el 79 % con 3 o más recurrencias se desarrollaron normalmente, y del total (202 pacientes) en aquellos con infección por HSV tipo II 29 % con 3 o más recurrencias tuvieron secuelas.

En la Tabla 4 se destacan los principales hallazgos clínicos de cada manifestación clínica y su morbimortalidad.

Manejo del recién nacido hijo de madre con herpes genital

Los hijos de madres con antecedentes de Herpes genital deben ser evaluados y seguidos por el riesgo de desarrollar herpes neonatal.

El recién nacido de una madre con lesiones genitales en el momento del parto, después de las 48 horas de vida debe realizarse un hisopado de la superficie corporal (conjuntivas,

conducto auditivo externo, región umbilical, fauces) para cultivo. Los resultados suelen estar disponibles entre los 7 y 10 días con los métodos convencionales, y entre las 24 a 72 horas con la técnica de shell vial.

Algunos autores recomiendan el tratamiento preventivo de los hijos de madres con lesiones activas por episodio de infección primaria o recurrente en el momento del parto y que desarrollen cultivos positivos.

Vía de parto

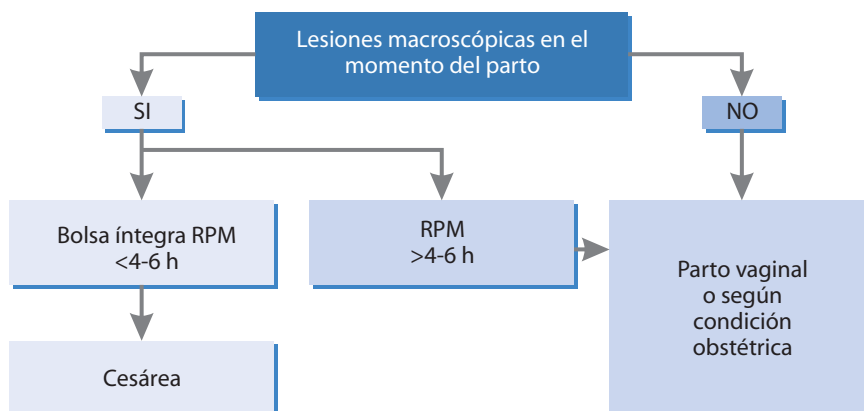
Teniendo en cuenta que el contagio del recién nacido se produce por exposición al virus en el canal de parto, se debe alertar a embarazadas con estos antecedentes para que consulten precozmente ante episodios sintomáticos en el periparto. La embarazada que presenta lesiones activas cuando se desencadena el trabajo de parto es candidata a la realización de cesárea para evitar la infección neonatal.

Un estudio multicéntrico publicado en el año 2003 (Brown Z, Lancet) que incluyó 58.362 pacientes embarazadas detectó en 202 pacientes aislamiento de HSV. La cesárea disminuyó significativamente ($p=0.047$) el riesgo de transmisión en mujeres con aislamiento positivo (1/85) vs. parto vaginal (9/117). Se identificaron como otros factores de riesgo: primer episodio clínico de infección, excreción viral en cultivo de cuello uterino, monitoreo invasivo, aislamiento de HSV tipo I, parto prematuro, edad materna menor de 21 años.

Ante el diagnóstico de ruptura de membranas concomitante, la cesárea precoz evitará el contagio si se realiza antes de transcurrido un período máximo estimado de seis horas (Algoritmo 1).

Un motivo de debate lo representa la infección activa en una embarazada con ruptura prematura de membranas antes de la semana 31 de gestación. La ACOG recomienda iniciar aciclovir, indicar maduración pulmonar y tomar conducta expectante con relación a inducir el parto. Un estudio evaluó a 29 pacientes con antecedentes de herpes recurrente y RPPM entre las semanas 23 y 31. El período de latencia entre la aparición de lesiones herpéticas y el parto fue de 13 días; 2 pacientes recibieron aciclovir oral y 6 tópico. No se detectaron casos de herpes neonatal y 15 RNPT recibieron aciclovir empírico hasta obtener los resultados de los cultivos.

Algoritmo 1. Cesárea en embarazada con Herpes genital activo en periparto



Tratamiento

Existen varios antivirales útiles para el tratamiento del Herpes genital en los adultos: Aciclovir, Valaciclovir y Famciclovir. Las diferencias farmacológicas de estos antivirales tienen que ver con su vida media y biodisponibilidad oral. El Aciclovir tiene una vida media de 1 hora y una biodisponibilidad del 20 %, por lo cual debe administrarse entre 3 y 5 veces por día; el Valaciclovir (prodroga del Aciclovir) tiene una biodisponibilidad del 54 % y se adminis-

tra cada 12 horas; el Famciclovir tiene una biodisponibilidad del 77 % y una vida media de 20 horas y puede administrarse cada 24 horas. Es con el Aciclovir con la droga que hay mayor experiencia en el embarazo y los registros no han mostrado toxicidad, aún no ha sido aprobado por la FDA para el uso en embarazadas. La FDA clasifica al Aciclovir como droga clase C y al Valaciclovir como droga clase B,

Tabla 4. Aciclovir durante el embarazo (N=1002 pts)

	Primer trimestre (N=652)
Malformaciones	17*
Sin malformaciones	
Recién nacidos vivos	505
Abortos espontáneos	68
Abortos inducidos	78
RN fallecidos	1

*17/505 =3.4% no difiere de la población general.

Aciclovir Pregnancy Registry. Abstract 639. Presentado en IDSA;1999

con relación al uso en el embarazo.

Las dosis recomendadas para un primer episodio de Herpes genital sintomático son Aciclovir 200 mg cada 5 horas o 400 mg cada 8 horas durante 7 días, valaciclovir 1.000 mg cada 12 horas por 10 días y Famciclovir 250 mg cada 8 horas por 5 a 10 días. Se han realizado estudios en ensayos clínicos comparando el aciclovir con las otras 2 drogas, aunque no mostraron diferencias en el éxito terapéutico.

Para infecciones recurrentes las dosis son iguales pero se acorta la duración del tratamiento (en general ciclos de 48 horas inferiores a los regímenes del primer episodio).

Se han ensayado también las 3 drogas para profilaxis secundaria (prevención de reactivaciones) tanto en adultos como en embarazadas. El Aciclovir se recomienda en dosis de 400 mg cada 12 horas, Valaciclovir 500 mg cada 24 o 12 horas, y Famciclovir 250 mg cada 12 horas.

El primer reporte de HSV resistente se hizo en 1982 en un paciente inmunocomprometido. En huéspedes normales es muy infrecuente la aparición de resistencias aún con el uso prolongado.

Hacia fines de 1970 se comenzaron a usar efectivos antivirales para el tratamiento del Herpes neonatal. El primero de estos fue la Vidarabina. Un estudio comparativo publicado en 1991 comparó vidarabina con aciclovir y demostró mayor eficacia de este último. El Aciclovir, aprobado por la FDA para esta indicación en 1998, inhibe competitivamente a la ADN polimerasa del HSV y es considerada la droga de elección. La dosis ha sido modificada en los últimos años. Las primeras recomendaciones sugerían 30 mg/kg/día, posteriormente, 45 mg/kg/día y en los últimos tiempos (según las conclusiones de un trabajo colaborativo del Instituto Nacional de Alergia e Infectología de Estados Unidos) 60 mg/kg/día. Se recomienda mantener el tratamiento endovenoso durante 14 días para las manifestaciones cutáneo-mucosas y sistémicas, y de 21 días cuando hay compromiso del SNC. La mortalidad en los cuadros sistémicos con el uso de dosis bajas es del 61 %, con dosis intermedias del 57 % y con altas dosis un 31 %.

Sólo se han reportado casos aislados de recién nacidos con infección por cepas resistentes al Aciclovir. En caso de documentarse fracaso del tratamiento puede indicarse Foscarnet, otro antiviral eficaz para el HSV.

El tratamiento precoz con Aciclovir ha logrado reducir la morbilidad de esta infección. Pero los pacientes en su evolución persisten con riesgo de secuelas neurológicas que pueden ser sutiles o severas. Son virus latentes que se caracterizan por desarrollar una infección persistente. La morbilidad está relacionada con la posibilidad de reactivación y depende del eficaz desarrollo de la inmunidad celular.

Prevención

Actualmente, la principal medida para la prevención del Herpes neonatal es la identificación de las mujeres embarazadas con Herpes genital. Pero, la realidad es que no siempre es posible hacer un diagnóstico retrospectivo de herpes genital, tanto sea porque los síntomas fueron inconsistentes y no motivaron una consulta médica o, aún habiendo consultado, el diagnóstico clínico resultó dificultoso si la presentación fue atípica. Más de la

mitad de las madres de recién nacidos con herpes neonatal no tienen diagnóstico previo de Herpes genital.

En las mujeres con historia de herpes genital, los verdaderos esfuerzos en la prevención del herpes neonatal tendrían que estar dirigidos al control de la recurrencia en el momento del parto y a una eficiente detección de las excretoras asintomáticas.

En pacientes adultos huéspedes normales con herpes genital recurrente, el Aciclovir en dosis supresivas en 400 mg cada 12 horas, por períodos prolongados, evita la reaparición de lesiones. Se han ensayado esquemas similares en mujeres con primer episodio de herpes genital primario o recurrente durante el embarazo a partir de la semana 34, que también demostraron reducción de las reactivaciones y menor necesidad de indicación de cesáreas por causa infectológica. En estos protocolos no se detectaron casos de recién nacidos con herpes neonatal. El uso de Aciclovir durante el embarazo aún no está aprobado por la FDA pero, a pesar de que la experiencia sobre su uso es limitada, no se han documentado efectos adversos sobre el feto (Tabla 9). Teniendo en cuenta esta información varios expertos lo indican en el embarazo en casos de infecciones genitales activas y para la prevención de recurrencias.

La solicitud de cultivos cervicales semanales, a realizar en el último trimestre en embarazadas con antecedentes de herpes genital, se desaconseja en la actualidad; estudios realizados en estos últimos años demostraron que no predicen excreción viral en el momento del parto. Tampoco hay disponibles otros métodos rápidos y seguros, que permitan identificar a las pacientes con excreción viral asintomática.

Finalmente, la herramienta de prevención más útil es realizar un interrogatorio dirigido procurando detectar a las pacientes con herpes genital o con riesgo de adquirirlo durante el embarazo (se debe interrogar sobre antecedentes de esta infección en la pareja sexual de la embarazada). En aquellas con antecedentes de primer episodio durante el embarazo, o de herpes recurrente, se podrá considerar el uso de Aciclovir o Valaciclovir supresivo en el tercer trimestre. Se han descrito varias experiencias de tratamiento en embarazadas a partir de la semana 35/36 con ambos fármacos en casos de infección primaria y recurrente; algunos ensayos incluyeron un grupo placebo control, que han mostrado reducción de las recurrencias y de la

necesidad de indicar cesárea por causa infecciosa. La vía de parto se elegirá según la presencia o no de lesiones microscópicas en el momento del parto, considerando si se produjo o no la ruptura de membranas (Algoritmo 1). A las pacientes cuya pareja tiene Herpes genital se les debe recomendar utilizar preservativo en sus relaciones sexuales para minimizar el riesgo de adquirir la infección durante el embarazo, principalmente en el tercer trimestre, donde de ser posible, debe evitarse el contacto sexual.

Si bien desde hace décadas se han ensayado vacunas contra estos agentes, no se han logrado que sean efectivas. Hay grandes expectativas con vacunas recombinantes contra la Glicoproteína y vacunas ADN. Para los próximos años se esperan resultados de ensayos clínicos que se están realizando en la actualidad.

Algunas reflexiones

- Toda lesión genital sospechosa de infección por HSV debe ser estudiada y su diagnóstico confirmado microbiológicamente por métodos directos.
- El antecedente de Herpes genital en una paciente embarazada no implica necesariamente un parto por cesárea. El efecto protector de la cesárea solo está indicado cuando hay lesiones genitales macroscópicas en el momento del parto y el intervalo entre la ruptura de membranas y la cesárea no supera las seis horas.
- El uso de Aciclovir no está aprobado aún durante el embarazo por la FDA pero, a pesar de que la experiencia sobre su uso es todavía limitada, no se ha demostrado que tenga efecto teratogénico. Para el recién nacido con infección confirmada es la droga de elección.
- El punto crucial en la prevención del Herpes neonatal es la detección de las mujeres embarazadas o de sus parejas con Herpes genital a través de un prolijo interrogatorio dirigido durante la consulta obstétrica.
- La forma más frecuente de infección del recién nacido se produce por contacto directo con lesiones virales durante el parto. El riesgo de infección neonatal varía si la embarazada está cursando un Herpes primario o si tiene una lesión re-

currente (50 % vs. 5 %).

- Los síntomas y signos de las formas sistémicas del Herpes neonatal son inespecíficos y el diagnóstico es muy difícil en las pacientes que no presentan lesiones cutáneas, por lo que se requiere un alto índice de sospecha.

- 1.** Arvin AM, Hensleigh PA, Probar CG et al. Failure of antepartum maternal cultures to predict the infant's risk of exposure to Herpes simplex virus at delivery. *N Engl J Med.* 1986; 315:796-800.
- 2.** Frenkel L, Brown Z, Bryson et al. Pharmacokinetics of aciclovir in the term human pregnancy and neonate. *Am J Obstet Gynecol.* 1991; 164:569-76.
- 3.** Scott LL, Sanchez PJ, Jackson GL, Zeray F, Wendel GD Jr. Aciclovir suppression to prevent cesarean delivery after first-episode genital herpes. *Obstet Gynecol.* 1996; 87:69-73.
- 4.** Sheffield JS, Hollier LM, Hill JB. Aciclovir prophylaxis to prevent herpes simplex virus recurrence at delivery: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2003; 102: 1396-1403.
- 5.** Kimberlin DW, Lin CY, Jacobs RF et al. Safety and efficacy of high-dose intravenous aciclovir in the management of neonatal herpes simplex infections. *Pediatrics* 2001;108; 230-238.
- 6.** Hill J, Roberts S. Herpes simplex virus in pregnancy: new concepts in prevention and management. *Clin Perinatol.* 2005; 32: 657-670.
- 7.** Eldridge RR y col. Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: a pharmaceutical commitment. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 159-63.
- 8.** Brown ZA, Wald A, Morrow RA. Effect of serologic status and cesarean delivery on transmission rates of herpes simplex virus from mother to infant. *JAMA* 2003; 289(2): 203-9.
- 9.** Sheffield JS, Hill JB, Hollier LM y col. Valacyclovir prophylaxis to prevent recurrent herpes at delivery: a randomized clinical trial. *Obstet Gynecol* 2006; 108:141-7.
- 10.** Tita AT, Grobman WA, Rouse DJ. Antenatal herpes serologic screening: an appraisal of the evidence. *Obstet Gynecol* 2006; 108:1247-53.
- 11.** Mark KE, Kim HN, Wald A y col. Targeted prenatal herpes simplex testing: can we identify women at risk of transmission to the neonate?. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194: 408-14.

Varicela

Epidemiología

Esta infección es típica de la infancia y deja inmunidad de por vida. Solo un pequeño porcentaje de la población sufre en la edad adulta una reactivación de este virus bajo la forma de *Herpes zoster*.

Tiene incidencia estacional, con mayor número de casos en el invierno tardío y la primavera.

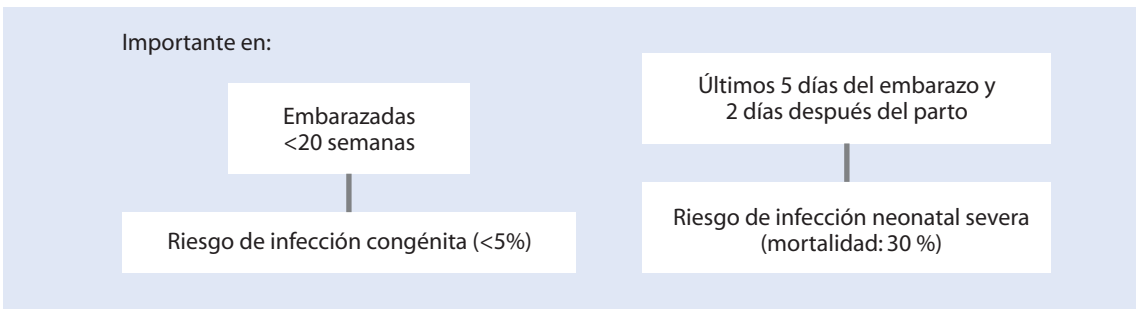
La evolución clínica de la enfermedad suele ser benigna y auto-limitada en niños. Cuando afecta a adultos hay más riesgo de complicaciones, con mayor incidencia de neumonitis. Se estima que entre el 90 al 95 % de las mujeres en edad fértil son inmunes y el antecedente positivo de enfermedad es suficiente para confirmar la infección en el pasado.

La transmisión interhumana de la infección se produce por vía aérea, y por contacto con las lesiones ampollares.

La tasa de ataque secundario en convivientes susceptibles de contraerla llega al 90 %.

Cuando la embarazada adquiere Varicela existen dos momentos de riesgo para el feto: en las primeras 20 semanas, por el riesgo de síndrome de varicela congénito, y en el parto (cinco días antes y dos días después del parto) por el riesgo de enfermedad diseminada (Tabla 1).

Tabla 1. Varicela y embarazo



Varicela y embarazo

La Varicela en el embarazo es excepcional, y se estiman, en países desarrollados, tasas de 0,7/1.000 embarazos. Algunas experiencias publicadas evidencian mayores riesgos de complicaciones durante el embarazo, principalmente neu-monitis en hasta el 41 % de los afectados. Con el tratamiento antiviral adecuado se ha logrado disminuir estas cifras hasta el 14 %. Si bien la FDA no ha aprobado el uso de Aciclovir durante el embarazo, no se han registrado hasta el momento efectos adversos durante la gestación ni para el feto, ni para la embarazada (ver comentarios acerca del aciclovir en el embarazo, en el capítulo sobre Herpes simplex). La FDA clasifica esta droga como clase B y el libro de Drogas en

embarazo y lactancia (Briggs GG y col, Ed VII) también la confirma como compatible para el embarazo y la lactancia. Se recomienda utilizar cuando es mayor el beneficio teórico que el riesgo nocivo potencial, como por ejemplo si la embarazada tiene Varicela complicada con riesgo de muerte.

El uso de Aciclovir podría controlar las complicaciones de la Varicela en la embarazada pero no influye en el riesgo de enfermedad fetal.

Sin embargo, cuando una embarazada presenta Herpes zoster, la infección cursa sin mayores complicaciones y no presenta riesgo de infección fetal.

Riesgo fetal

La transmisión transplacentaria del virus durante las primeras 20 semanas de gestación (con mayor incidencia entre la 13 y la 20) puede originar embriopatía (Tabla 2). El riesgo de infección fetal es de 1 % a 2,2 %.

Es importante recordar que la viremia materna se produce entre 10 a 17 días post exposición, y 12 a 48 horas antes de la aparición del *rash*. Los anticuerpos específicos pueden detectarse en sangre a partir del cuarto o quinto día de evolución del *rash*.

El conocimiento de los tiempos en que se presenta la viremia y la edad gestacional de la embarazada nos permitirá conocer con mayor certeza los riesgos fetales.

Cuando la Varicela materna aparece dos semanas antes del parto, el recién nacido recibe también anticuerpos protectores y el riesgo de enfermedad grave es bajo.

Cuando la Varicela materna se presenta en el periparto (cinco días antes, hasta 48 horas después) el recién nacido puede desarrollar un cuadro grave de Varicela diseminada, con un riesgo de muerte del 30 % si no se trata. Como factores de riesgo para formas severas se plantean: la enfermedad sintomática entre el quinto y el décimo día de vida, período vesicular prolongado con brotes sucesivos, compromiso visceral y curso bifásico (período inicial con pocas lesiones, mejoría, seguido por nuevo brote).

Los recién nacidos que manifiestan la enfermedad después del décimo día, generalmente presentan un cuadro clínico más leve. Los que reciben gammaglobulina específica o de *pool* EV dentro de las 72 horas pueden abortar la infección sintomática, y si tienen síntomas, solo presentan *rash* leve.

Manejo del recién nacido hijo de madre con Varicela

Las manifestaciones clínicas neonatales incluyen: síndrome de Varicela congénita, Varicela neonatal, enfermedad diseminada y Herpes zoster en los primeros años de vida.

Los criterios diagnósticos de síndrome de varicela congénita se basan en la confirmación de infección materna por clínica o por serología, en la presencia de una tríada sintomática caracterizada por: hipoplasia de las extremidades con escaras cutáneas e hipopigmentación; manifestaciones del SNC como encefalitis con atrofia cerebral y retraso mental; manifestaciones oculares como microftalmia, coriorretinitis, cataratas y/o atrofia del nervio óptico, y en la confirmación serológica de infección fetal a través de IgM específica positiva o IgG persistente más allá del año de vida.

La Varicela neonatal que aparece después de las dos semanas de vida tiene una evolución benigna, condicionada por la transferencia de anticuerpos maternos que atenúan el cuadro clínico, similar al de los niños mayores.

La enfermedad diseminada tiene un período de incubación de entre 9 y 15 días. El recién nacido que no recibe la inmunoprofilaxis en los períodos sugeridos puede desarrollar una enfermedad diseminada con compromiso pulmonar y hepático, fundamentalmente, con un índice de mortalidad del 30 % si no recibe tratamiento antiviral específico.

El Herpes zoster detectado en el recién nacido, durante la lactancia y hasta los tres años de vida, es marcador de Varicela materna o de contacto postnatal en los primeros meses de vida.

Tabla 2. Síndrome de varicela congénita*

Hallazgos	Pacientes	(%)
Cicatrices cutáneas	35	70
Anormalidades oculares	33	66
Deformidades esqueléticas	25	50
Prematurez y bajo peso	25	50
Atrofia cortical y déficit intelectual	23	46

* 1947 - 1992 (n = 50 pacientes) Remington JS, Klein JO. *Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant*. IV Ed. Philadelphia: WB Saunders Co. 1995.

Diagnóstico

Es importante evaluar el estado inmunitario de la mujer en edad fértil. Las manifestaciones clínicas de la Varicela son específicas, y permiten a través del interrogatorio, la confirmación de enfermedad en el pasado. Por otra parte, su alta tasa de transmisión en la infancia determina que, de aquellas pacientes con antecedentes inciertos de enfermedad en el pasado, el 70 % tenga anticuerpos específicos al realizar los estudios serológicos.

En los últimos tiempos, se han publicado estudios de costo-eficacia que intentan promover la pesquisa diagnóstica de mujeres en edad fértil que permita, por una parte, inmunizar a las susceptibles antes del embarazo, y por otra, indicar a las embarazadas las medidas de inmunopprofilaxis sugeridas cuando resulte necesario.

La detección de IgG específica por el método de inmunofluorescencia o ELISA posibilita, en los casos inciertos, definir a una paciente como inmune o susceptible. En los embarazos de menos de 20 semanas con exposición a casos de Varicela, es preciso solicitar el informe del estudio dentro de las 24 horas si se desconoce el estado inmunitario de la embarazada para poder indicar la inmunopprofilaxis oportunamente. Solo se solicitan estudios pareados (IgG por inmunofluorescencia en dos muestras de suero con 14 a 21 días de intervalo) postexposición, cuando el primer resultado es negativo y se quiere evaluar, en los casos en que no se administró la profilaxis, si existió seroconversión. La solicitud de IgM solo se justifica como método complementario de la determinación de IgG pareada, como se mencionó anteriormente.

En casos de recién nacidos, la detección de un *rash* vesiculoso, con o sin antecedentes

perinatales relevantes de varicela, requiere la realización de estudios directos para la demostración del antígeno viral. Corresponde realizar inmunofluorescencia directa a través de anticuerpos monoclonales, cuyo resultado puede disponerse en menos de 24 horas.

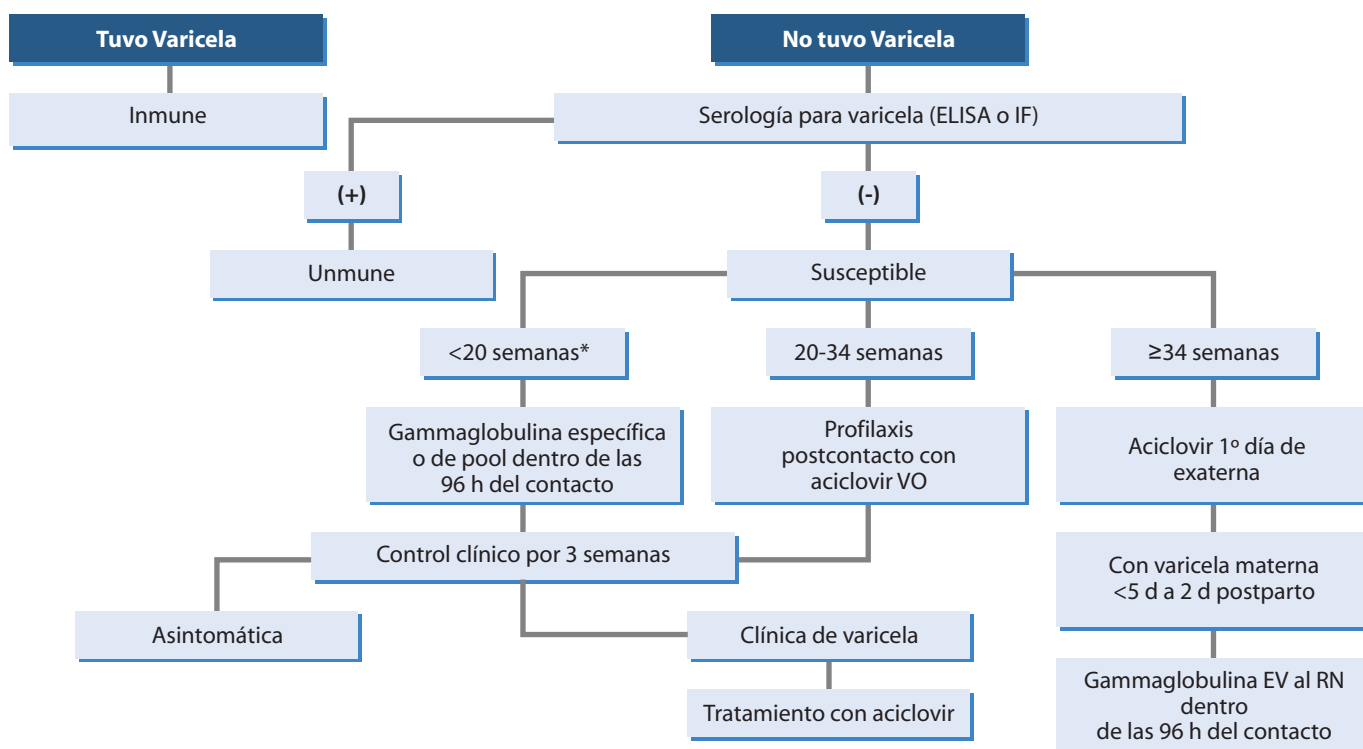
Tratamiento

La embarazada con varicela o Herpes zoster debe recibir aciclovir por vía oral en dosis de 800 mg, cinco veces por día, durante siete días. En los casos de Varicela complicada, se indicará internación con medicación antiviral parenteral.

El recién nacido con enfermedad congénita requiere tratamiento con Aciclovir parenteral, 10 mg/kg/dosis cada 8 horas, durante 7 a 10 días. Los pacientes con posibilidad de seguimiento ambulatorio estrecho pueden ser medicados por vía oral con dosis de 20 mg/kg, cada 6 horas durante 7 días.

Prevención

El contacto de una embarazada con un enfermo con varicela durante las primeras 20 semanas de gestación representa una urgencia infectológica. Toda paciente que refiera no haber tenido Varicela debe ser evaluada serológicamente. Con la confirmación de IgG específica negativa, se le indicará gammaglobulina específica (1 ml/kg/dosis, EV) o estándar (200 mg/kg/dosis, EV) en infusión lenta, dentro de las 96 horas de la exposición (Algoritmo 3).



* Si tiene varicela, el riesgo de SVC es menor al 5%.

Al recién nacido cuya madre presente varicela entre los cinco días anteriores y los dos posteriores al parto, se le indicará gammaglobulina (igual esquema que el planteado para la madre) dentro de las 72 horas. Esta medida es eficaz para la prevención de la enfermedad diseminada. Sin embargo, un 50 % de los neonatos podrá desarrollar una enfermedad atenuada.

Los pacientes con varicela internados deben tener aislamiento aéreo (habitación individual, presión negativa o filtros con recambios 20 veces por minuto, uso de barbijos de alta protección) y recibir atención de personal inmune. Estas indicaciones muchas veces se tornan difíciles de poner en marcha en la unidad neonatal, puesto que generalmente no existen en los servicios habitaciones de aislamiento individuales. Por lo tanto, si debe ser asistido un neonato con varicela, se podrá plantear su traslado al Servicio de Pediatría en una habitación individual, o se indicará internación conjunta con su madre, también en habitación individual. En todos los casos deberá ser atendido con las medidas de barrera recomendadas y por personal inmune. Si no existe la posibilidad de traslado a habitación individual, permanecerá internado en la UCIN, respetán-

dose *cohortes* o distancias de por lo menos 2 m a otras incubadoras y manteniéndose los métodos de barrera. Se evaluará su egreso precoz.

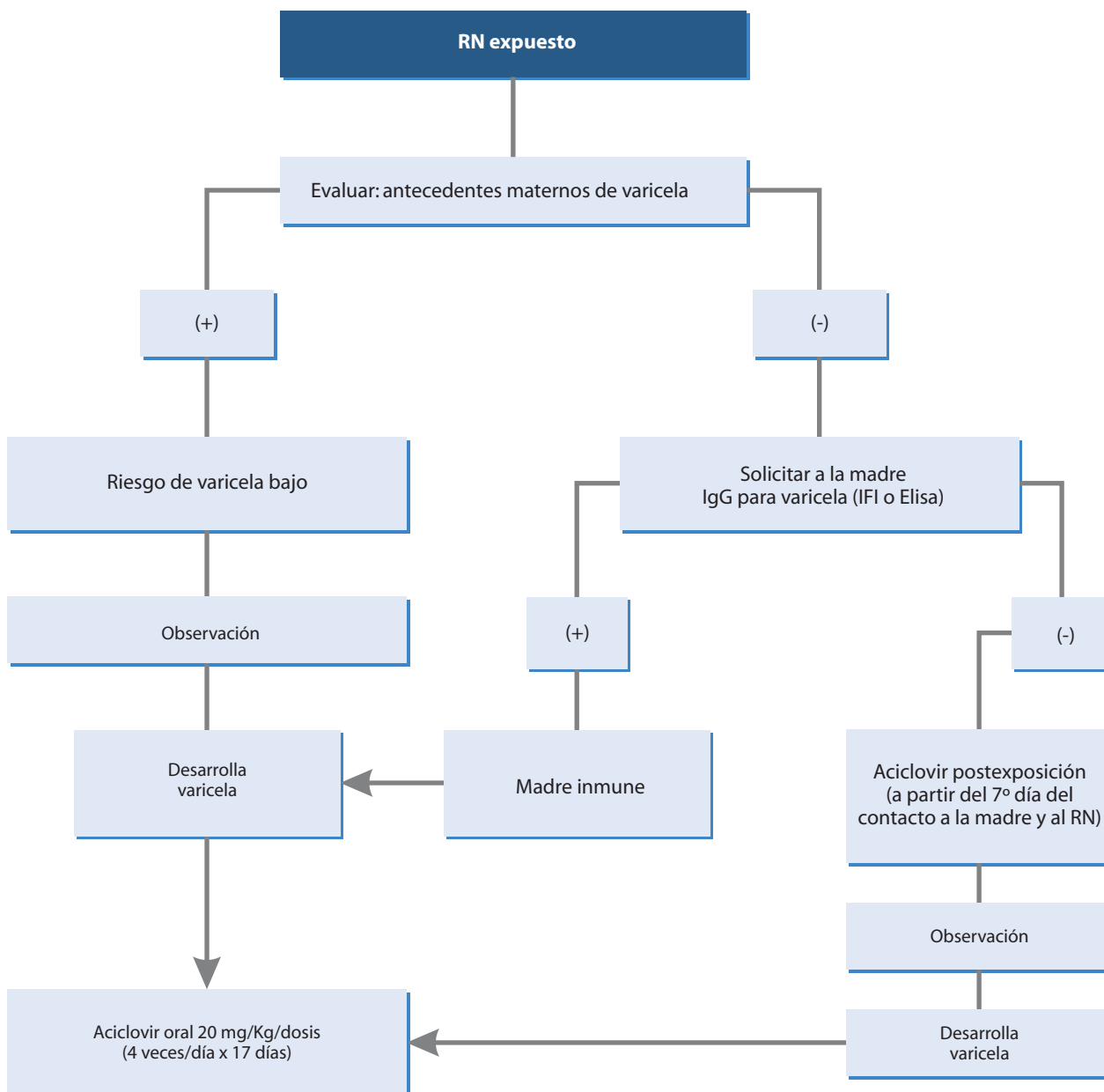
En caso de exposición a varicela intrahospitalaria, los contactos de menos de 1.000 g de peso, menos de 28 semanas y los neonatos mayores pero hijos de madres susceptibles deben recibir gammaglobulina EV (según lo indicado anteriormente). Para estos pacientes, de persistir internados, corresponde indicación de aislamiento desde el octavo día post contacto hasta el día 28. Deben ser atendidos por personal inmune. Es importante realizar una adecuada evaluación epidemiológica de todos los contactos (pacientes internados, médicos, enfermeras, técnicos extraccionistas, kinesiólogos) que hayan estado expuestos al caso índice. Si bien en adultos existe una alta tasa de inmunes, es preciso identificar a susceptibles con alto nivel de exposición para evaluar la necesidad de profilaxis post contacto y eventual aislamiento en período de riesgo de enfermedad (8 a 28 días de la exposición).

Cuando la exposición postnatal se produce a partir de un conviviente (por ejemplo un hermano), debe tenerse en cuenta el estado inmunitario materno para predecir el riesgo

del neonato. Cuando la madre no refiera antecedentes certeros de enfermedad en el pasado, deberá investigarse serológicamente. Si es susceptible, puede indicarse tanto a ella como al recién nacido, profilaxis post contacto con Aciclovir oral (20 mg/dosis, cada 6 horas al recién nacido y 800 mg/dosis, cada 6 horas para los adultos) comenzando al séptimo día

del contacto, durante siete días, con el objetivo de evitar la enfermedad clínica. Otra posibilidad es indicar Aciclovir dentro de las primeras 24 horas del brote, en igual dosis y tiempo, para evitar las complicaciones clínicas de Varicela, que son más frecuentes en los casos secundarios de convivientes (Algoritmo 4). En esta situación, no se recomienda la gammaglobulina ni el aislamiento del caso índice.

Algoritmo 4. Contacto postnatal del recién nacido con Varicela



Nota: No es necesario el aislamiento del caso índice si es conviviente.

** IFI = Se consideran títulos protectores mayores o iguales a 1/16. ELISA: Resultado cualitativo (positivo o negativo)*

Existe una vacuna contra la Varicela elaborada con virus vivos atenuados. En 1996 se licenció para niños y adultos susceptibles. Está contraindicada en el embarazo. Las púperas susceptibles pueden vacunarse preferente-

mente a partir del segundo o tercer mes postparto. Esta sugerencia tiene relación con la posibilidad de aparición de *rash* en el 5 % de los inmunizados que, si bien es leve, puede representar un riesgo potencial de infección para el lactante pequeño.

Algunas reflexiones

- La Varicela es una infección típica de la infancia que deja inmunidad de por vida. Menos del 10 % de los adultos son susceptibles de adquirirla.
- La Varicela en las primeras 20 semanas de gestación tiene un riesgo de embriopatía del 1 al 2,2 %. Cuando en este período de la gestación se produce un contacto con un enfermo con Varicela, es fundamental identificar a la embarazada susceptible. Esta situación representa una urgencia infectológica.
- La varicela materna en el parto (cinco días antes y dos después del parto) puede desarrollar un cuadro grave de varicela diseminada del recién nacido, con una tasa de mortalidad del 30 % si no se trata.
- Tanto las embarazadas como los recién nacidos susceptibles que reciban gammaglobulina específica o de *pool* EV, dentro de las 72 horas pueden abortar la posibilidad de desencadenar la infección.
- Para el tratamiento de la embarazada o recién nacido con Varicela o Herpes zoster, se indica Aciclovir. Cuando la exposición postnatal se produce a partir de un conviviente (por ejemplo un hermano), debe tenerse en cuenta el estado inmunitario materno para predecir el riesgo del neonato.

- 1.** Brunell PA. Varicella in the womb and beyond. *Pediatr Infect Dis J.* 1990;9:770-2.
- 2.** Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 1996; 45(RR-11):1-36.
- 3.** Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, Bolley I, Ridehalgh M. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet.* 1994; 343:1548-51.
- 4.** McGregor JA, Mark S, Crawford GP, Levin MJ. Varicella zoster antibody testing in the care of pregnant women exposed to varicella. *Am J Obstet Gynecol.* 1987; 157:281-4.
- 5.** Pastuszak AL, Levy M, Schick B et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med.* 1994; 330:901-5.
- 6.** Remington JS, Klein JO. *Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant.* 5th edition. Philadelphia:WB Saunders Co; 1995.
- 7.** Scott LL, Hollier LM, Dias K. Perinatal herpesvirus infections. Herpes simplex, varicella, and cytomegalovirus. *Infect Dis Clin North Am.* 1997; 11:27-53.
- 8.** Smith WJ, Jackson LA, Watts DH, Koepsell DT. Prevention of chickenpox in reproductive-age women: cost-effectiveness of routine prenatal screening with postpartum vaccination of susceptibles. *Obstet Gynecol.* 1998; 92(4 Pt 1):535-45.
- 9.** Varicella Zoster infection in pregnancy. In: Gilstrap L, Faro S. *Infections in Pregnancy.* 2nd edition. New York: John Wiley & Sons; 1997:193-202.
- 10.** Pinot de Moira A, Edmunds WJ, Breuer J. The cost-effectiveness of antenatal varicella screening with post-partum vaccination of susceptibles. *Vaccine.* 2006 Feb 27;24(9):1298-307. Epub 2005 Oct 3.
- 11.** Wilson E, Goss MA, Marin M, Shields KE, Seward JF, Rasmussen SA, Sharrar RG. Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from 10 Years of the pregnancy registry. *J Infect Dis.* 2008 Mar 1; 197 Suppl 2:S178-84.
- 12.** Daley AJ, Thorpe S, Garland SM. Varicella and the pregnant woman: prevention and management. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2008 Feb; 48(1):26-33.
- 13.** Boumahni B, Kauffmann E, Laffitte A, Randrianaivo H, Fourmaintraux A. Congenital varicella: limits of prenatal diagnosis. *Arch Pediatr.* 2005 Sep; 12(9):1361-3.
- 14.** Tan MP, Koren G. Chickenpox in pregnancy: revisited. *Reprod Toxicol.* 2006 May; 21(4):410-20.

Rubéola

Epidemiología

La Rubéola es una infección viral exantemática típica de la infancia que rara vez se acompaña de complicaciones, excepto durante el embarazo.

Previamente a la incorporación de la vacuna, la Rubéola se presentaba en epidemias cada 6 a 9 años y, como grandes pandemias, cada 20 a 25 años. La última se produjo desde 1963 a 1965; se registraron entonces 12,5 millones de casos globales de rubéola, 11.000 muertes fetales y 20.000 recién nacidos con síndrome de Rubéola congénita (SRC). Después de 1969, en EE.UU. se comenzó a utilizar la vacuna y los casos de SRC disminuyeron año tras año, con una incidencia actual de 0,05 cada 100.000 recién nacidos vivos.

La epidemiología de la Rubéola cambió luego del advenimiento de la vacuna y está relacionada con la estrategia de vacunación. En países como EE.UU., donde se recomienda la vacunación de todos los niños entre los 12 y 18 meses, se han controlado las epidemias regulares y el pico máximo de incidencia por edad se ha desplazado a edades mayores. Sin embargo, no hubo cambios en el número global de adultos susceptibles. No obstante, a

pesar de la vacunación masiva y rutinaria, aproximadamente del 10 al 15 % de la población adulta es susceptible a la Rubéola, pero con menor riesgo de enfermar por mejor control de las epidemias. En muchos países europeos y en Australia, la vacuna se indica solo a las mujeres durante la adolescencia, y si bien esta estrategia no cambió el patrón epidemiológico, redujo el número de adultos susceptibles a menos del 5 %.

Debe tenerse en cuenta que para que la vacunación masiva contra la Rubéola resulte una medida eficaz en la prevención del SRC, se requiere una cobertura mayor del 90 %.

Riesgo fetal

Hay riesgo de SRC cuando la viremia materna ocurre luego de los 12 días de la última menstruación (cerca del momento de la implantación) hasta las 20 semanas de gestación. Luego de este período, la infección fetal da como resultado, la mayoría de las veces, recién nacidos asintomáticos.

La transmisión vertical del virus de la Rubéola se produce por vía transplacentaria, en el momento de la viremia materna.

El riesgo de infección fetal y la gravedad de las secuelas están en directa relación con el momento de la gestación en el que se produce la infección. Cuanto más precoz es la infección durante el embarazo, resulta más frecuente y grave el daño fetal (Tabla 1).

Tabla 1. Rubéola durante el embarazo. Riesgo fetal

Edad gestacional al momento de la Rubéola	SRC	Defectos graves
Menos de 8 semanas	54 %	85 %
8 a 12 semanas	34 %	52 %
13 a 20 semanas	< 10 %	16 %
Más de 20 semanas	---	---

El SRC puede comprometer varios órganos y sistemas (Tabla 2). Las principales anomalías en orden de frecuencia son la hipoacusia o anacusia, el retardo mental, las malformaciones cardíacas y los defectos oculares. La pérdida neurosensorial de la audición es la anomalía aislada más grave que puede surgir como única manifestación del SRC.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas del SRC.

Generales	Hematológicas
Retardo del crecimiento intrauterino	Anemia
Parto prematuro	Anemia hemolítica
Aborto	Plaquetopenia
Muerte neonatal	Hepáticas
Neurológicas	Ictericia
Microcefalia	Hepatoesplenomegalia
Encefalitis	Hepatitis
Retardo mental	Cardíacas
Sordera	Cardiopatía congénita
Oftalmológicas	Miocarditis
Cataratas	Otras
Cortorretinitis	Neumonía intersticial
Glaucoma	Lesiones óseas
	Alteraciones inmunológicas
	Déficit inmunológico

Diagnóstico de situación

La Rubéola es asintomática en aproximadamente el 50 % de los adultos que la padecen. Cuando los síntomas clínicos están presentes, la infección suele ser leve y benigna. Ocurre entre los 14 y 21 días posteriores al contacto. Aún en su versión sintomática, el diagnóstico clínico no es confiable, ya que produce cuadros semejantes a otras infecciones exantemáticas (enterovirus, sarampión leve, parvovirus B19 humano, etc.). Por lo tanto, el interrogatorio no es confiable para confirmar o descartar infección pasada.

Toda mujer en edad fértil debería conocer su estado inmunitario frente a la rubéola (mediante el control serológico) y vacunarse si es susceptible.

Si en la primera consulta de control obstétrico, surge el antecedente de que nunca antes la paciente fue testada serológicamente contra la rubéola o el resultado previo fue negativo, se debe incluir el control dentro de los estudios habituales que se soliciten.

Infección pasada

La infección previa se determina por la presencia o ausencia de IgG específica. El método más tradicional y ampliamente usado es la inhibición de la hemaglutinación (IHA). Es la técnica patrón con la que se comparan las otras técnicas, ya que tiene muy buena sensibilidad y especificidad. Títulos mayores o

iguales a 1/8 o 1/10 se consideran positivos o protectores.

Se la puede utilizar también para medir IgM.

En la actualidad, el enzimoimmunoensayo (ELISA) ha reemplazado a la IHA, porque es más fácil de realizar y tiene una sensibilidad y especificidad semejantes. Niveles de ELISA iguales o mayores de 15 UI/ml se correlacionan con IHA igual o mayor de 1/8 o 1/10; también puede dosar IgM.

Infección aguda

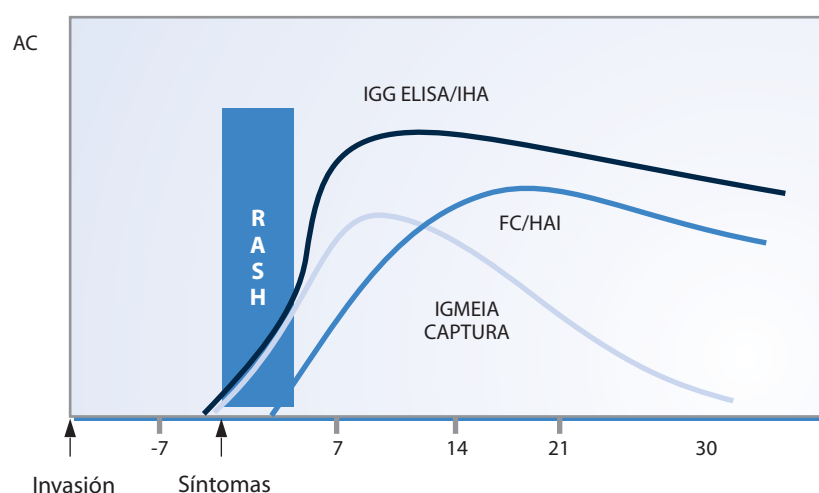
Los anticuerpos IgG comienzan a ser detectados dos o tres semanas después del contagio o entre los 3 y 5 días posteriores a la aparición del *rash*, y persisten de por vida.

La IgM suele aparecer junto con la IgG, permanece detectable durante cuatro a ocho semanas y puede mantenerse con títulos bajos hasta un año después de la infección (Gráfico 1). Las técnicas recomendadas para IgG e IgM son la IHA y el ELISA. Los niveles bajos y sostenidos de anticuerpos IgM por ELISA deben ser confirmados con otras técnicas, ya que pueden deberse a reacciones cruzadas con otras infecciones virales. Si el objetivo es evaluar a un neonato para descartar infección congénita, se debe solicitar IgM para rubéola. Si es positiva, es diagnóstica de infección congénita.

Tabla 1. Rubéola durante el embarazo. Riesgo fetal

Edad gestacional al momento de la Rubéola	SRC	Defectos graves
Menos de 8 semanas	54 %	85 %
8 a 12 semanas	34 %	52 %
13 a 20 semanas	< 10 %	16 %
Más de 20 semanas	---	---

Gráfico 1. Respuesta Inmune

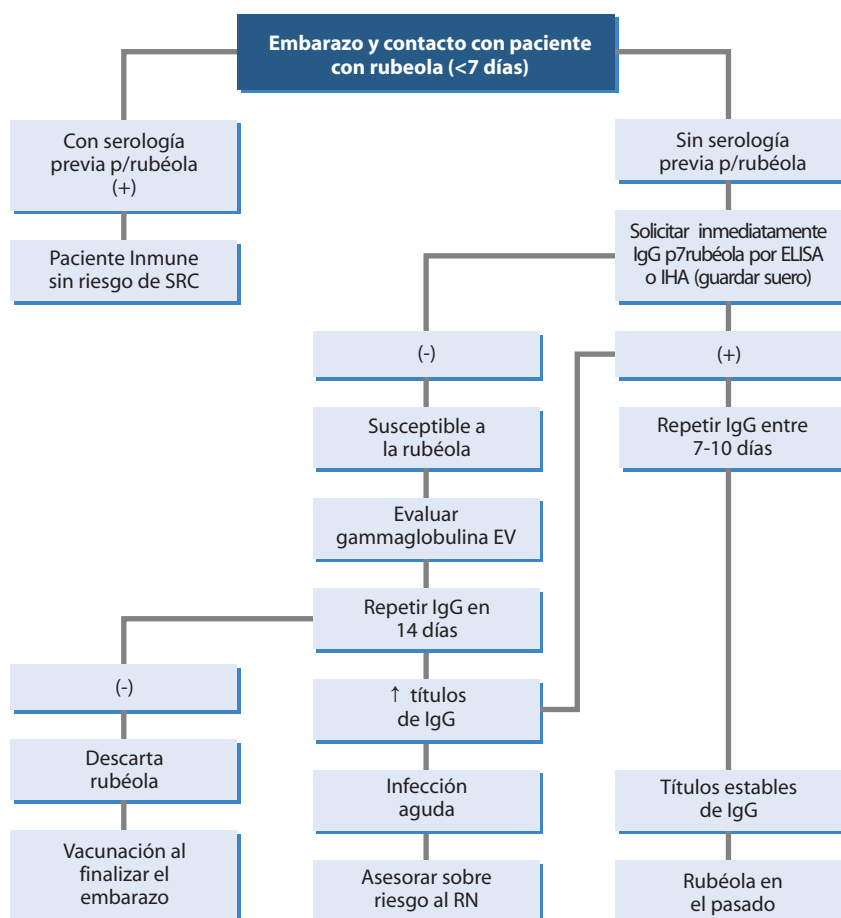


Es importante recordar que una de las complicaciones más frecuentes que pueden presentar los recién nacidos asintomáticos afectados por este virus son los trastornos auditivos. Durante el seguimiento, se deberá realizar una cuidadosa evaluación auditiva que permita el diagnóstico y la reeducación precoz.

Situaciones problema

Cuando una paciente presenta rash o tuvo contacto con alguien con rubéola durante el embarazo y no fue previamente testada serológicamente, es necesario descartar la posibilidad de una infección aguda (Algoritmos 1 y 2).

Algoritmo 1. Diagnóstico y tratamiento de la mujer embarazada



Para investigar el estado serológico de una paciente frente a la Rubéola, como ya hemos dicho, se debe solicitar una única muestra de IgG por IHA o ELISA. Para descartar infección aguda, sin embargo, se deben solicitar dos muestras de sangre separadas por 10 a 14 días entre cada una y realizar dosaje de IgG (IHA o ELISA), en forma pareada. Debido a la rápida curva de ascenso y estabilización de las IgG, para un adecuado diagnóstico de Rubéola es imprescindible no demorar la extracción de sangre.

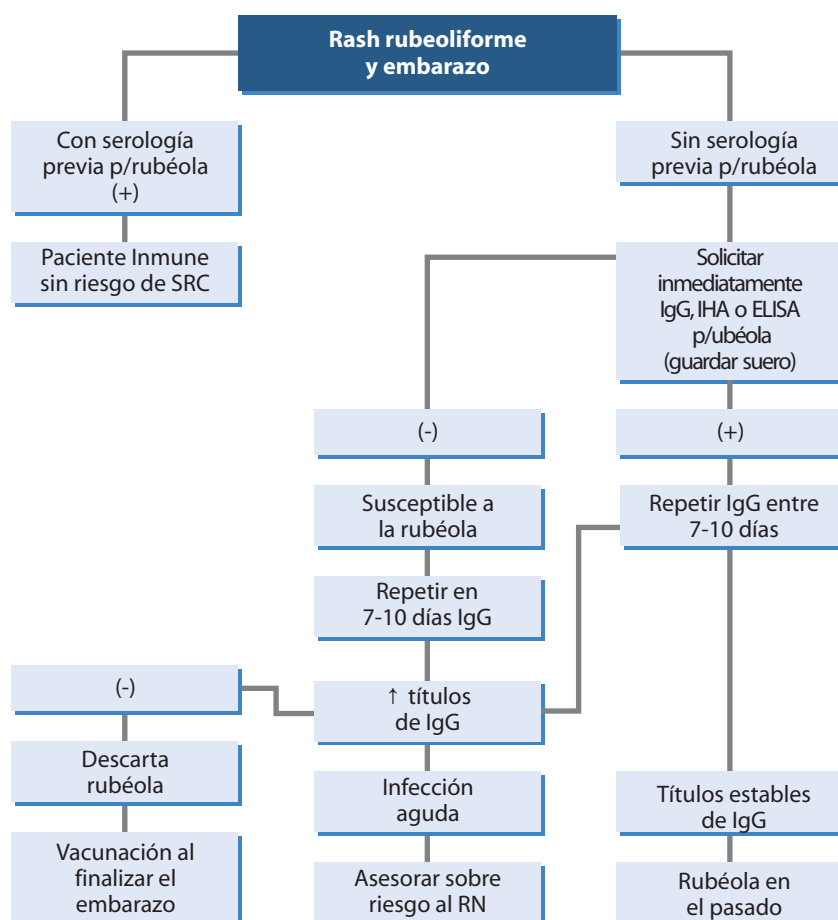
En caso de contacto con pacientes que presentan rash, si la primera muestra es positiva y se extrajo la sangre para ser analizada dentro de la semana del contacto, lo más probable es que refleje infección pasada, la que se confirmará con la estabilidad de los títulos de la segunda muestra.

Diagnóstico intrauterino

El diagnóstico de infección materna no es sinónimo de infección fetal. Se ha intentado por varios métodos realizar un diagnóstico prenatal, principalmente en países donde está permitido el aborto, para obtener evidencias concluyentes de infección y evitar interrupciones innecesarias de embarazos.

La positividad del cultivo del líquido amniótico indica infección intrauterina, lo cual no es sinónimo de afectación fetal. Su aplicación tiene algunos inconvenientes: no se puede realizar antes de las 20 semanas de gestación, no hay muchos centros que puedan realizar cultivo viral, el resultado demora entre 3 a 6 semanas (demasiado tiempo cuando de esto depende la interrupción del embarazo), y además si el cultivo es negativo no excluye la infección fetal. Otra forma es la detección de

Algoritmo 2. Radh rubeoliforme y embarazo



IgM fetal de sangre de cordón. La punción se puede llevar a cabo por fetoscopia o punción directa guiada por ecografía. Tiene la desventaja de ser muy difícil de realizar antes de las 22 semanas de gestación y, si bien la presencia de anticuerpos indica infección fetal, su ausencia no la descarta. Se están evaluando otras técnicas altamente sensibles y específicas dirigidas a la identificación directa del virus sobre tejido placentario, obtenido por biopsia de las vellosidades coriónicas. Algunos estudios publicados muestran las técnicas de hibridación para identificar el ácido nucleico viral como promisorias para un más rápido y eficiente diagnóstico prenatal. Conviene recordar que ninguno de estos métodos de diagnóstico intrauterino, en el caso de que se demuestre infección intrauterina, determinan el grado de compromiso fetal.

Prevención

Esta es una de las pocas infecciones congénitas que puede prevenirse mediante una vacuna. En países donde no se realiza inmunización masiva de toda la población, cada mujer en edad fértil debe conocer su estado inmunitario frente a esta infección y las susceptibles, y vacunarse antes de quedar embarazada. Si la paciente llega al embarazo sin haber testeado nunca su inmunidad, el obstetra deberá indicar la investigación serológica y recomendar la vacunación en el puerperio en caso de ser seronegativa.

La vacuna contra la Rubéola, igual que el resto de las vacunas con virus vivos, está contraindicada durante el embarazo. Si bien no hay en la literatura casos documentados de SRC asociado al virus de la vacuna, se estima un riesgo teórico de infección fetal menor al 2 %. Las personas que reciben la vacuna deben ser instruidas para que eviten el embarazo dentro de los 30 días siguientes.

- La vacuna contra la Rubéola es segura, inmunogénica y efectiva en la prevención del SRC.
- Una a dos de cada diez mujeres en edad fértil son susceptibles a la Rubéola. En países donde esta vacuna no forma parte de las inmunizaciones obligatorias de la infancia, las mujeres susceptibles deben ser identificadas y vacunadas.
- El diagnóstico de Rubéola en el pasado siempre requiere la confirmación serológica. Su presentación clínica puede confundirse con otras infecciones virales.
- Las complicaciones fetales de la rubéola gestacional son más frecuentes y graves cuanto más temprano se adquiere la infección.
- Para evaluar infección aguda, se debe solicitar en forma precoz serología pareada. Títulos de IgG (IHA o Elisa) en aumento, son diagnósticos de rubéola. En cambio para descartar infección congénita, se debe investigar la presencia de IgM para rubéola en el recién nacido.

- 1.** Alford CA, Griffiths PD. Rubella. In: Remington JS, Klein JO. Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant. Philadelphia:WB Saunders. 1983:69-103.
- 2.** American Academy of Pediatrics. Red Book. Report of the Committee on Infectious Diseases. 22nd Edition. Illinois: Elk Grove Village; 1991.
- 3.** Balfour HH, Groth KE, Edelman CK. RA27/3 rubella vaccine. Am J Dis Child. 1980; 134:350-3.
- 4.** Centers for Disease Control. Elimination of rubella and congenital rubella syndrome-United States. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1985; 34:65-6.
- 5.** Centers for Disease Control. Rubella and congenital rubella syndrome-United States, 1985-1988. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1989; 38:173-8.
- 6.** Centers for Disease Control. Rubella prevention. Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1990;39(RR-15):1-18.
- 7.** Cooper LZ. The history and medical consequences of rubella. Rev Infect Dis. 1985;7 (suppl 1):S2-S10.
- 8.** Forsgren M, Sterner G, Grandien M, Enocksson E, Barr B. Management of women at term with pregnancy complicated by rubella. Scand J Infect Dis Suppl. 1990; 71:49-52.
- 9.** Freij BJ, South MA, Sever JL. Maternal rubella and the congenital rubella syndrome. Clin Perinatol.1988; 15:247-57.
- 10.** Immunization Practices Advisory Committee. Protection against viral hepatitis. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 1990; 39:1-23.
- 11.** Plotkin SA. Rubella vaccine. In: Plotkin SA, Mortimer EA. Vaccines. 3rd edition. Philadelphia:WB Saunders.1999:409-43.
- 12.** Revised ACIP recommendation for avoiding pregnancy after receiving a rubella-containing vaccine. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2001; 50:1117.

Contacto con enfermedades eruptivas durante el embarazo

Sarampión

Es una enfermedad viral transmitida por vía respiratoria, con **altas tasas de contagio** cuando afecta a huéspedes susceptibles de adquirirla. Desde la década del '70 se ha incorporado la vacuna al calendario oficial. En nuestro medio, **el 90 % de los adultos son inmunes**. En países con adecuadas coberturas de vacunación, se estima una incidencia de infección en embarazadas de 0,4 a 0,6 por cada 10.000 embarazos.

El cuadro clínico del Sarampión puede ser más tórpido que cuando se trata de huéspedes adultos sanos. Se describen complicaciones como otitis media, neumonitis viral y neumonía por sobreinfección bacteriana. Se ha reportado una tasa de mortalidad del 15 % consecuencia de Neumonía. Se ha descripto mayor incidencia de prematurez y bajo peso al nacer en evaluaciones prospectivas realizadas durante epidemias.

La teratogenicidad potencial del virus del sarampión no ha podido ser confirmada ni completamente refutada por la baja incidencia de esta infección en el embarazo. Se han documentado casos aislados de cardiopatías congénitas, labio leporino, ciclopía, estrechez pilórica, leucodistrofia cerebral en hijos de pacientes que padecieron Sarampión en el embarazo, pero no se ha podido demostrar una relación directa entre el virus y estos hallazgos. En síntesis, el riesgo de malformaciones parece ser muy bajo.

Exposición perinatal del recién nacido al Sarampión

El período de incubación de la enfermedad abarca 13 o 14 días. Por lo tanto, si un recién nacido presenta exantema característico en los primeros 10 días de vida, se considerará consecuencia de transmisión transplacentaria; después de los 14 días será por contagio postnatal.

El espectro de enfermedad congénita varía entre manifestaciones leves y casos fatales. Se estima una mortalidad del 30 %, mayor en prematuros, tanto en casos sintomáticos al nacer como en los primeros 10 días de vida. Se han descripto también altas tasas de mortalidad en recién nacidos asintomáticos.

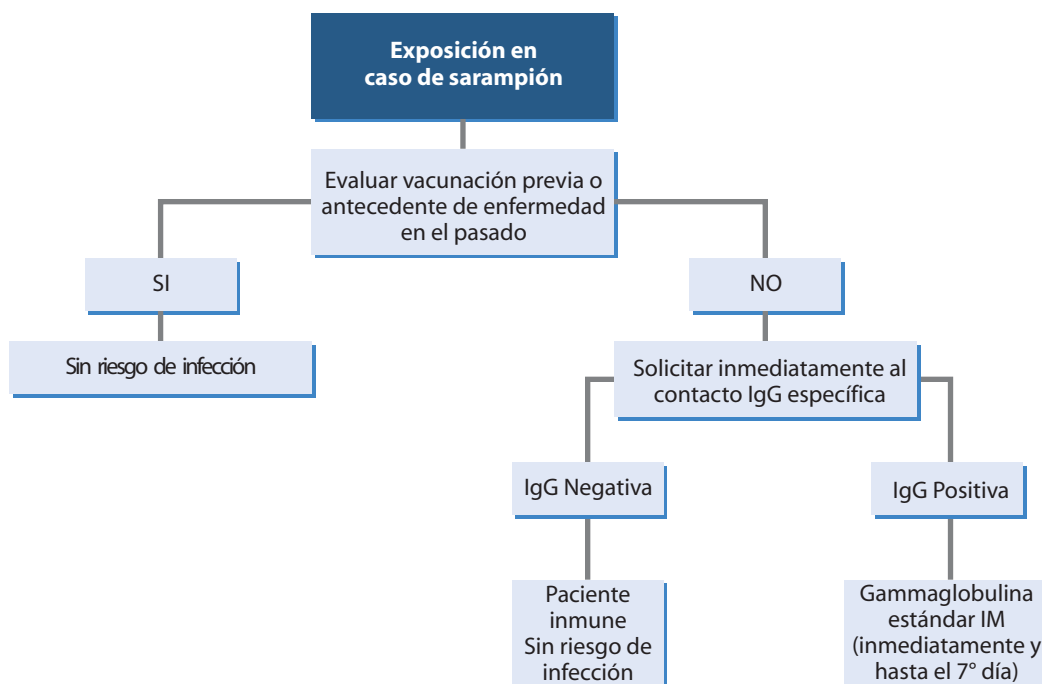
El Sarampión que se manifiesta entre los días 14 y 30 de vida es de curso leve.

No existe un tratamiento antiviral específico. **Si se diagnostica Neumonía, corresponde indicar tratamiento antibiótico con cobertura frente a estafilococo y neumococo.**

No se han reportado brotes de sarampión intrahospitalarios producidos en *nurseries* de países desarrollados.

Manejo de los contactos

Si una mujer embarazada, sin antecedentes de vacunación o enfermedad, refiere su exposición a un paciente con Sarampión, **deberá solicitársele serología específica** (IgG para Sarampión, por ELISA o IFI). Si es inmune, no habrá riesgos de enfermedad para la embarazada o su recién nacido. **Si es susceptible de contraer la infección, se le indicará gammaglobulina de pool por vía IM en dosis de 0,25 mg/kg** (dosis máxima = 15 mg) lo más rápidamente posible después del contacto y hasta los siete días posteriores al mismo. Si la madre presenta *rash* en el parto o en el puerperio, es necesario indicar aislamiento aéreo en la internación a ella y al recién nacido hasta transcurridos cinco días desde la aparición del exantema. Al recién nacido se le administrará gammaglobulina (0,25 ml/kg dosis IM). La atención de la paciente y del recién nacido debe estar a cargo de personal inmune.



Escarlatina

Se trata de una enfermedad eruptiva causada por cepas eritrogénicas del estreptococo betahemolítico grupo A, productoras de exotoxinas A. Esta infección es más frecuente en niños de entre 3 y 12 años, y muy poco frecuente a partir de los 12 años, ya que las diferentes exposiciones a lo largo de la vida dejan inmunidad.

El contacto de una embarazada con un niño con escarlatina **no presenta riesgo** de infección para la mujer, y raramente ella padecerá una infección sintomática. Tampoco habrá riesgo de infección fetal. La protección del recién nacido y del lactante pequeño se prolonga durante el primer año de vida gracias al pasaje transplacentario de anticuerpos.

Parvovirus B19

El Megaloeritema o quinta enfermedad es más frecuente entre los 4 y los 11 años, con tasas de ataque secundario del 50 %. **Se estima que el 50 % de las mujeres en edad fértil son inmunes.** En climas templados tiene incidencia estacional (invierno tardío y verano) y se producen epidemias cada cuatro o cinco años.

El 50 % de las infecciones son asintomáticas. En adultos, el **rash** aparece en la cara y se mantiene por pocas horas. Se acompaña de **poliartralgias** en el 50 al 80 % de los pacientes que afectan manos, muñecas, tobillos y rodillas durante 1 a 3 semanas, aunque pueden persistir hasta meses. Otra manifestación puede ser la **ane-**

mia, y en casos de pacientes con talasemia y esferocitosis puede producirse aplasia medular. Cuando se manifiesta en adultos, este cuadro clínico debe considerarse dentro de los diagnósticos diferenciales del síndrome rubeoliforme.

Cuando una embarazada adquiere la infección, existe un 30 % de riesgo de transmisión fetal. En el 5 % de los casos, el feto puede sufrir crisis transitorias de anemia aplásica, con insuficiencia cardíaca secundaria y por daño viral directo miocarditis, hídrops y muerte fetal. Es importante recordar que aún casos graves de hídrops pueden autolimitarse espontáneamente.

Existe mayor vulnerabilidad en el segundo trimestre del embarazo, porque en esta etapa el feto tiene un gran desarrollo del sistema hematopoyético. Hasta la fecha, no se ha demostrado que el Parvovirus B19 sea teratogénico.

En embarazadas, se estima un riesgo de infección del 1,1 %, con tasas más altas durante las epidemias. En maestros y trabajadores de la salud que mantengan contacto con niños en edad escolar, las tasas de ataque secundarias habituales de entre 0,42 a 2,93 %, en epidemias pueden llegar a elevarse hasta un 20 o 30 % (20 veces más altas).

El diagnóstico se confirma por estudios serológicos mediante detección de IgM e IgG específicas a partir de los 10 a 12 días y 14 días de la infección, respectivamente.

Exposición durante el embarazo

Ante contactos de embarazadas con pacientes con diagnóstico clínico de megalueritema y estado inmunológico desconocido, **deberá solicitarse IgM e IgG para parvovirus B19**. La detección de ambos anticuerpos negativos requiere retestear en 3 semanas. Si se recibe IgG positiva e IgM negativa, se interpretará como infección previa. Con IgM positiva e IgG negativa, se planteará infección actual. Debe sugerirse confirmar seroconversión con una segunda muestra de IgG e IgM a las 3 semanas.

El diagnóstico fetal sólo se indica en casos excepcionales, y puede realizarse por cordocentesis a través del dosaje de IgM específica o PCR (detección de ADN viral). Pero **en la mayor parte de los casos el control ecográfico resulta suficiente**. Algunos expertos recomiendan controles semanales hasta la octava a duodécima semana postinfección. Si se detecta hídrops pueden realizarse estudios hematológicos fetales (dosaje de hemoglobina, plaquetas y reticulocitos); ante anemias severas y reticulocitos bajos puede indicarse una transfusión fetal; frente a la detección de miocarditis puede solicitarse digitalización materna. Otra estrategia terapéutica para infecciones graves o persistentes es la transfusión de

gamaglobulina estándar en dosis altas. Según algunos reportes, los índices de mortalidad en casos de fetos transfundidos son altos.

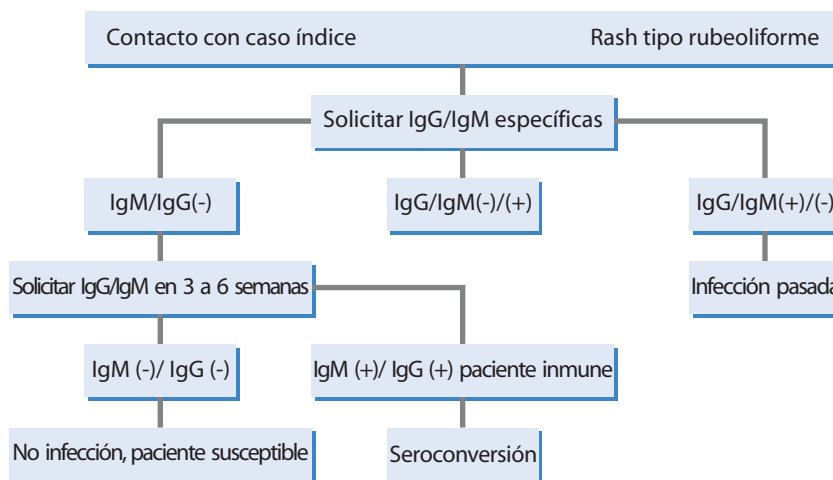
No existe un recurso terapéutico preventivo eficaz para indicar a embarazadas susceptibles expuestas a casos de infecciones por Parvovirus. Pero es importante un asesoramiento sobre el riesgo de infección fetal y la conveniencia de controles ecográficos.

Virus Epstein-Barr

Es un virus del grupo herpes considerado el agente causal de la mononucleosis infecciosa. **Se transmite por vía aérea pero con bajas tasas de ataque secundario** en contactos íntimos. Es inusual la detección de casos concomitantes en el mismo grupo familiar. **No es necesario indicar aislamiento**, reposo prolongado y dieta especial al caso índice. Es importante reforzar el concepto de que se trata de una infección viral autolimitada, con recomendaciones de limitaciones de la actividad física deportiva solo cuando el paciente presente esplenomegalia.

La mayor parte de las mujeres en edad fértil han adquirido la infección en la infancia y son inmunes.

Algoritmo 2. Diagnóstico de Parvovirus B19 en el embarazo



El diagnóstico de esta infección **se confirma por serología**.

Es necesario recordar los marcadores serológicos de infección aguda: EBV-VCA IgG positivo, EBV-VCA IgM positivo y EBNA negativo, y de infección en el pasado: EBV-VCA IgG positivo, EBV-VCA IgM negativo y EBNA positivo.

Hasta la fecha, no hay evidencia de que el virus ocasione infección congénita.

No se ha confirmado su capacidad embriopática ni mayor riesgo de complicaciones en embarazadas con primoinfección.

Exposición en el embarazo

El contacto de una embarazada con un niño con esta infección presenta muy baja tasa de contagio. Se estima que entre 3 y 3,5 % de las embarazadas son susceptibles. Puede solicitarse serología específica en los casos en que se quiera documentar la inmunidad de la paciente. Deben recordarse las pautas epidemiológicas antes referidas para el asesoramiento general. **Se informará también que no existe riesgo de infección fetal ni embriopatía**.

Lecturas sugeridas

- 1.** Alger L. Toxoplasmosis and Parvovirus B19. *Inf Dis Clin North Am.* 1997; 11:55-76.
- 2.** Human parvovirus infections in pregnancy. In: Gilstrap L, Faro S. *Infections in Pregnancy.* 2nd Edition. New York: John Wiley & Sons; 1997:203-22.
- 3.** Marvin A, Maldonado Y. Other viral infections of the fetus and newborn. In: Remington JS, Klein JO. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* 5th edición. Philadelphia: WB Saunders; 2001:855-66.
- 4.** Measles in pregnancy. In: Gilstrap L, Faro S. *Infections in Pregnancy.* 2nd Edition. New York: John Wiley & Sons; 1997:245-55.
- 5.** Torok T. Human Parvovirus B19. In: Remington JS, Klein JO. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant.* 5th Edición. Philadelphia: WB Saunders; 2001:779--812.

Tuberculosis

Introducción

La Tuberculosis (TBC) es la enfermedad infecciosa más frecuente en el mundo. Casi una tercera parte de la población mundial está infectada por el bacilo tuberculoso y se calcula que alrededor de una de cada 10 padecerá TBC activa.

La Organización Mundial de la Salud considera que durante la década de los noventa, 90 millones de individuos tuvieron TBC y 30 millones de personas fallecieron por esta causa. En los países en desarrollo se reportan alrededor de 1,3 millones de casos de TBC y 400.000 muertes de niños menores de 15 años asociados por año.

En la República Argentina se registran 12.000 nuevos casos de TBC por año (30 personas enferman por día, una cada 40 minutos). Aunque no existen estadísticas que se refieren específicamente a los casos de mujeres embarazadas con TBC, el aumento de casos totales en el mundo desde el final de la década de los ochenta hasta la actualidad, especialmente de adultos jóvenes y niños, sugiere que la prevalencia de TBC durante el embarazo probablemente también esté en aumento.

La TBC habitualmente se manifiesta en población de alto riesgo, tales como: personas provenientes de países donde la enfermedad es altamente prevalente o que viajan a esos lugares, presos, drogadictos, vagabundos, personal de salud en contacto con pacientes en riesgo o cualquier persona que se contacte con grupos de riesgo.

Se trata de una enfermedad clásicamente familiar, y es este ámbito donde se produce más frecuentemente el contagio persona a persona del *Mycobacterium tuberculosis*. Independientemente de la prevalencia, los casos de TBC tienden a aparecer en brotes, habitualmente dentro de una familia y sus allegados, donde los recién nacidos y niños pequeños son los que tienen más alto riesgo de enfermar.

La Tuberculosis es una enfermedad infectocontagiosa, granulomatosa crónica, que se desarrolla en un determinado contexto de riesgo ambiental, social, sanitario e individual. Es prevenible y curable. Su prevalencia tiende a disminuir naturalmente; sin embargo, en las últimas décadas, hubo un aumento tanto de la incidencia como de su severidad.

Cada paciente bacilífero puede infectar de 10 a 16 personas por año. Cuando en una población existen 60 bacilíferos cada 100.000 habitantes el riesgo de infección en la misma es del 1 %. En poblaciones con gran cantidad de enfermos bacilíferos, las mayores tasas de incidencia se observan en niños pequeños y adultos jóvenes. Por el contrario, cuando la cantidad de bacilíferos en la población es baja, la mayor incidencia se verifica en ancianos.

El riesgo más alto de infección se da entre los contactos cercanos al paciente bacilífero, particularmente si son convivientes, si habitan en viviendas poco ventiladas y en condiciones de hacinamiento (Tabla 1). En esta situación las tasas de infección pueden llegar al 60 %.

Una vez infectado, el riesgo de enfermar del individuo depende de su situación inmunológica. En las personas inmuno competentes el riesgo es del 10 % durante el transcurso de su vida. La progresión de la enfermedad es mayor cuanto más cercana es la primo-infección y disminuye con los años.

Si se tiene en cuenta que con un tratamiento oportuno y adecuado la TBC se cura, sólo morirían los que no tienen acceso él. Así, la tasa de mortalidad es un indicador útil para evaluar los programas de control. Si no existe ninguna acción del programa, el 50 % de los adultos enfermos de TBC muere dentro de los 2 años; de los sobrevivientes, el 50 % pasa a la cronicidad y el resto cura espontáneamente.

En nuestro país, la tasa de incidencia de pacientes bacilíferos (casos nuevos) es inferior a 15 por 100.000 habitantes, pero muestra marcadas diferencias regionales. Se redujo a la mitad en el período 1980-1999 (de 30,45 ‰_{0000} a 14,3 ‰_{0000}) y la meningoencefalitis en menores de 4 años disminuyó 10 veces (de 2,76 ‰_{0000} a 0,26 ‰_{0000}). Esta disminución podría reflejar el incremento de la vacunación BCG en el recién nacido en los últimos 20 años.

La distribución de la tasa de incidencia de enfermedad (casos nuevos notificados) según grupos etarios muestra que la misma aumenta en los menores de 4 años y adultos jóvenes. Esta es una característica de países con gran cantidad de pacientes bacilíferos.

Microbiología

El género *Mycobacterium*, se clasifica en el orden de los Actinomycetales y en la familia de las Micobacteriaceas. Las *Mycobacterias* patógenas para el ser humano son ácido resistentes, crecen lentamente y son más susceptibles a la quimioterapia que las especies saprofíticas.

El aislamiento del *Mycobacterium tuberculosis* en medios sólidos lleva de 3 a 6 semanas. El BACTEC, sistema radiométrico automatizado que utiliza medios líquidos, permite contar con mayor rapidez en el aislamiento del microorganismo, su identificación y susceptibilidad.

Utilizando éste y otros métodos automatizados, el tiempo de identificación de las *Mycobacterias* y la sensibilidad se pueden reducir de 1 a 3 semanas, dependiendo del tamaño del inóculo.

Riesgo para la embarazada

El mayor riesgo de la embarazada consiste en la falta de detección de la infección o la enfermedad, sea por la inexistencia o inadecuado control prenatal. Actualmente, el mayor desafío es lograr un apropiado control prenatal que permita la detección de embarazadas pertenecientes a grupos de riesgo, para instrumentar el diagnóstico y tratamiento oportuno tanto de las recientemente infectados como de las enfermas.

El embarazo es el momento en el cual las mujeres jóvenes acuden a los centros de salud, para controlar su embarazo o para el parto. Esta es a veces, la única oportunidad de detectar y prevenir enfermedades, buscar síntomas de TBC activa, y efectuar PPD para detectar TBC latente.

Tabla 1. Grupos de alto riesgo para infección o enfermedad tuberculosa

Grupos con alto riesgo de exposición o infección

- Contactos cercanos a personas con TBC.
- Personas provenientes de países de alto riesgo (Asia, África, América Latina, Rusia, Europa del este).
- Residentes y empleados de instituciones de alto riesgo (Instituciones correccionales, geriátricos, refugios para personas sin techo, hospitales a los que asisten poblaciones de alto riesgo, centros de tratamiento de drogadicción).
- Población de bajos recursos que no pueden acceder al sistema de salud.
- Usuarios de drogas endovenosas.
- Niños expuestos a adultos de alto riesgo.

Grupos con mayor riesgo de desarrollar la enfermedad una vez infectados

- Pacientes inmuno comprometidos, incluyendo portadores de VIH.
- Pacientes con infección tuberculosa en los últimos 2 años.
- Personas con condiciones médicas de riesgo (diabetes, silicosis, cáncer, insuficiencia renal terminal, gastrectomía, bajo peso: < 10 % del peso ideal.)
- Usuarios de drogas endovenosas.
- Historia de TBC inadecuadamente tratada.
- Niños de 0 a 4 años. Riesgo para el recién nacido.

La TBC materna puede transmitirse intraútero al feto o postparto al recién nacido. El mayor riesgo de infección intrauterina existe cuando la madre sufre TBC pulmonar con derrame pleural, meningitis o infección diseminada durante el embarazo o en el postparto inmediato.

La diseminación de microbacterias por la vía sanguínea o linfática, si bien es poco probable, puede infectar la placenta y a través de

Tabla 2. Transmisión del *Mycobacterium Tuberculosis* de la madre al feto o al recién nacido.

Foco materno	Modo de diseminación
Placentitis	Hematógena: vasos umbilicales
Líquido amniótico	Aspiración
Cervicitis	Contacto directo
Neumonitis	Vía aérea (postnatal)

los vasos umbilicales llegar al feto. Otro mecanismo es por ruptura de un granuloma tuberculoso placentario en la cavidad amniótica; el feto puede infectarse por ingestión o inhalación del líquido amniótico contaminado (Tabla 2).

La forma mas común de infección neonatal es la adquirida por transmisión aérea. Cualquier adulto puede ser la fuente: incluido el equipo de salud, otros recién nacidos enfermos de la unidad de cuidados neonatales o la madre no diagnosticada.

Los recién nacidos infectados no tratados tienen un 40 % de riesgo de enfermar entre las 4 y 6 semanas posteriores al contacto, la mayoría con manifestaciones severas de la enfermedad.

Manifestaciones clínicas

En la embarazada

Las manifestaciones clínicas y la patogenia de la TBC que afecta a la embarazada son iguales a la de las pacientes no embarazadas. La puerta de entrada más frecuente es el pulmón, a través de la inhalación de microgotas contaminadas durante el contacto con una persona infectada. Una vez que los bacilos ingresan al pulmón se reproducen *in situ* durante varias semanas, generalmente en forma asintomática, aunque algunos pacientes pueden tener fiebre, tos o leve dolor pleurítico. Poco después, los microorganismos llegan a los ganglios linfáticos a través de los macrófagos. Desde allí se diseminan por todo el cuerpo, incluidos los genitales y el endometrio, y si se trata de una embarazada, la placenta también puede infectarse. Uno a tres meses después el huésped desarrolla inmunidad celular, que se manifiesta a través de la reactividad a la prueba de la tuberculina. A medida que se desarrolla la inmunidad, la infección pulmonar y los focos en otros órganos comienzan a curarse mediante una combina-

ción de resolución, fibrosis o calcificación, aunque persisten bacilos viables que pueden reactivarse cuando se alteran las defensas del huésped. Los determinantes más importantes de la presentación clínica son la extensión anatómica y la localización de la enfermedad.

En un estudio que incluyó a 27 embarazadas y puérperas con TBC pulmonar, las manifestaciones clínicas mas frecuentes fueron: tos (74 %), pérdida de peso (41 %), fiebre (30 %), astenia y malestar general (30%) y hemoptisis (19 %).

Aproximadamente el 20 % de las pacientes no presentaron síntomas clínicos.

La prueba de la tuberculina resultó positiva en 26 de las 27 pacientes y todas tuvieron baciloscopia positiva en el análisis de esputo. En 16 de las pacientes se detectó TBC resistente con compromiso pulmonar más extenso, mayor índice de complicaciones, negativización más lenta del esputo y mayor tasa de mortalidad. Según otro trabajo, entre un 5 % a un 10 % de las embarazadas con TBC padecieron enfermedad extrapulmonar, tasa similar a la de mujeres no embarazadas del mismo grupo etario.

Aunque el tracto genital femenino puede ser la puerta de entrada de una TBC primaria, es más frecuente que la enfermedad se origine en focos adyacentes o por siembra hematógena de las trompas. Se propaga por vía descendente al árbol genital produciendo ulceración de las trompas y adherencias pelvianas. Las manifestaciones clínicas mas frecuentes son esterilidad, irregularidades menstruales, dolor abdominal, pérdida de peso, fiebre y sudoración nocturna. También puede ser asintomática. En caso de mujeres no embarazadas, el diagnóstico se establece a través de la biopsia de endometrio, y la mejor muestra es la premenstrual.

La mastitis TBC es poco frecuente pero afecta exclusivamente a mujeres embarazadas. La manifestación clínica más común es una tumoración mamaria única con o sin boca de drenaje. También puede presentarse con retracción del pezón, piel de naranja y adeno-

megalias axilares, sugestivas de carcinoma mamario. El diagnóstico se establece a través de la biopsia.

La transmisión al recién nacido a través de la lactancia es extremadamente rara.

En el recién nacido

La TBC congénita es extremadamente rara, con algo menos de 300 casos publicados en la literatura. Aunque el mayor riesgo del recién nacido existe cuando la madre adquiere TBC durante el embarazo, según los estudios pu-

blicados aproximadamente en el 50 % de las madres, la TBC se diagnosticó al conocerse la enfermedad neonatal.

La TBC en el recién nacido puede ser adquirida en forma congénita, postnatal, o por contacto con un adulto enfermo.

Los pacientes con TBC congénita, que es poco frecuente, suelen presentar múltiples lesiones en diferentes órganos. Las manifestaciones clínicas varían en relación al tamaño y ubicación de estas lesiones, y si bien pueden ser sintomáticas al nacer, suele hacerse clínicamente evidente a partir de la segunda semana de vida (Tabla 3).

Tabla 3. Signos y síntomas más frecuentes de TBC congénita.

Signos o síntomas	frecuencia %
Hepatoesplenomegalia	76
Dificultad respiratoria	72
Fiebre	48
Adenomegalias	38
Distensión abdominal	24
Letargia o irritabilidad	21
Otitis supurada	17
Lesiones papulares en la piel	14
Vómitos, apneas, cianosis, ictericia, convulsiones, petequias	< 10 cada una

La mayoría de los niños infectados presentan Rx de tórax patológicas, la mitad con un patrón milar y el resto con adenomegalias e infiltrados parenquimatosos.

Cuando se trata de un recién nacido, la TBC puede manifestarse con síntomas similares a los de una sepsis bacteriana neonatal o de una infección congénita, como la Sífilis o la infección por citomegalovirus.

El diagnóstico de TBC congénita debe sospecharse en cualquier recién nacido con signos o síntomas de sepsis que no responden al tratamiento antibiótico, o cuya evaluación para infección congénita sea negativa.

No siempre es posible determinar cual ha sido la vía de infección neonatal. Si bien esto no es importante para el tratamiento neonatal, es fundamental detectar la fuente para tratarla y cortar la cadena de transmisión.

Diagnóstico

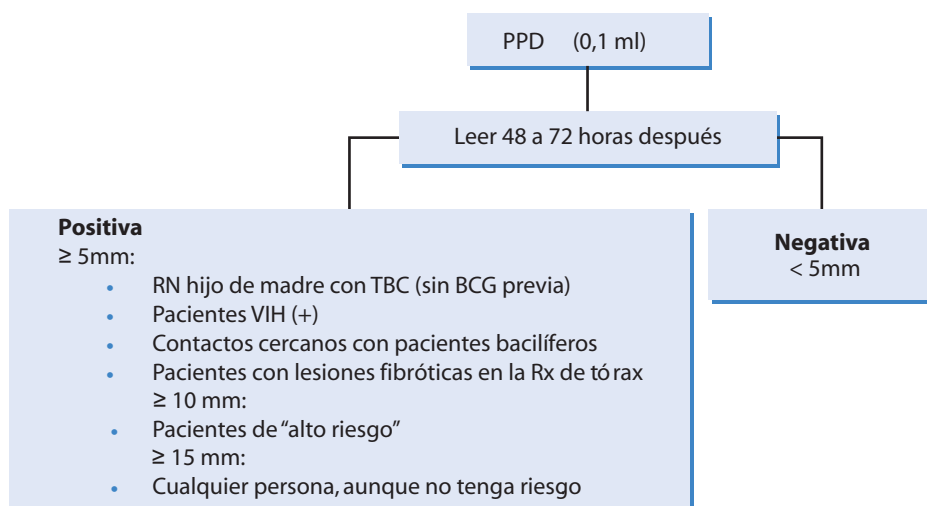
La historia natural de la TBC se divide en tres estadios: exposición, infección y enfermedad.

Exposición: el paciente ha tenido recientemente (en los últimos 3 meses) contacto significativo con un adulto con TBC pulmonar bacilífera sospechada o confirmada. En este estadio, la prueba tuberculínica resulta negativa, la Rx de tórax normal y no hay síntomas clínicos.

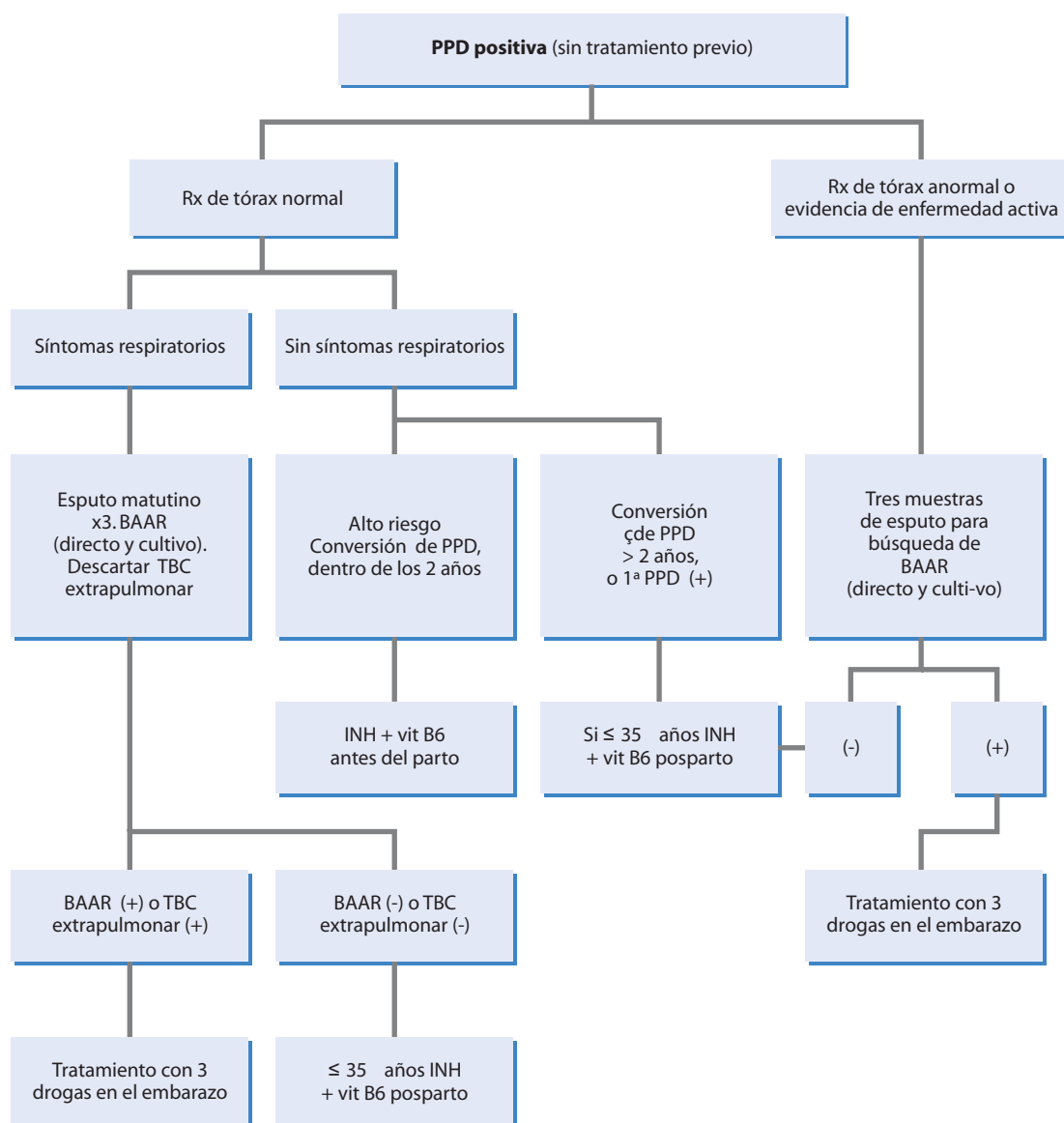
Infección: la prueba tuberculínica es positiva pero no hay signos ni síntomas de la enfermedad y la Rx de tórax es normal o solo se observan granulomas o calcificaciones en el parénquima pulmonar o ganglios regionales. La prueba tuberculínica puede tardar hasta tres meses en hacerse positiva. El objetivo del tratamiento en este estadio es prevenir la enfermedad.

Enfermedad tuberculosa: los signos y síntomas clínicos y radiológicos se hacen evidentes. Debido a que el 25 al 35 % de los recién nacidos con TBC tienen compromiso extra pulmonar, es obligatorio un prolijo examen físi-

Algoritmo 1. Interpretación de la prueba tuberculínica



Algoritmo 2. Manejo de pacientes con PPD (+).



co, además de una Rx de tórax de alta calidad. En la mayoría de los casos de neonatos, los resultados de la prueba tuberculínica son negativos.

Para el diagnóstico de infección tuberculosa la herramienta más útil es la prueba tuberculínica. Para la interpretación de los resultados de la prueba tuberculínica (Algoritmos 1 y 2), es importante que los hijos de madres con TBC que puedan ser controlados clínicamente no se les aplique la BCG.

En la embarazada

Para un diagnóstico oportuno de TBC en el caso de la embarazada, es fundamental efectuar un prolijo interrogatorio en la primera consulta prenatal para detectar a aquellas pertenecientes a grupos de riesgo y solicitarles la PPD. Cuando las pacientes han recibido la BCG, el resultado positivo de la prueba tuberculínica desaparece con el tiempo. Por lo tanto, ésta debe efectuarse a todas las pacientes de riesgo, a menos que ya se sepa que tienen una prueba positiva. Se debe considerar positivas a todas las pacientes con PPD ≥ 10 mm si la BCG ha sido administrada más de 10 años atrás. A toda embarazada con prueba tuberculínica positiva se le aconsejaría realizar Rx de tórax con adecuada protección, para confirmar o descartar TBC. Es importante enfatizar que las embarazadas coinfectadas con VIH y TBC pueden obtener pruebas tuberculínicas negativas, por lo cual, cuando se sospecha TBC, debe completarse la investigación con una Rx de tórax. La reacción de Mantoux es válida durante todo el embarazo. No existen evidencias de que la prueba tuberculínica sea perjudicial para la madre o el feto ni de que sea motivo de reactivación de un foco tuberculoso latente.

En el recién nacido

Es fundamental obtener una adecuada historia de la madre para identificar factores de riesgo o antecedentes recientes de Neumonía, Bronquitis, derrame pleural, Meningitis o Endometritis. La evaluación de ambos padres y demás miembros de la familia puede alertar sobre la existencia de TBC entre los convivientes.

El diagnóstico temprano de TBC congénita o neonatal es difícil. La prueba tuberculínica es siempre negativa en el período neonatal

pero puede hacerse positiva después de uno a tres meses de tratamiento. Para no invalidar su interpretación, se prefiere diferir la aplicación de la vacuna BCG siempre y cuando el paciente pueda ser controlado. El diagnóstico se establece con la identificación de *Mycobacterium tuberculosis* en líquidos corporales o cultivo de tejidos. La placenta debe ser cultivada siempre que sea posible. Las muestras de aspirados gástricos (3 muestras seriadas), aspirado traqueal, secreción de oído medio, ganglio, médula ósea o biopsia hepática son útiles para el diagnóstico. El líquido cefalorraquídeo también debe ser examinado, aunque la incidencia de meningitis es del 30 % y solamente en el 20 % de los casos se obtiene cultivo positivo.

Tratamiento

Las drogas usadas habitualmente para el tratamiento de la infección o enfermedad por *Mycobacterium Tuberculosis*, sus dosis y efectos tóxicos están especificados en la Tabla 4.

La Isoniacida (INH) es una droga de primera línea para el tratamiento de la TBC. Es altamente efectiva y se difunde rápidamente a todos los tejidos. Sus efectos tóxicos hepáticos son en general asintomáticos y se controlan clínicamente. Algunos expertos sugieren control de enzimas hepáticas a embarazadas y recién nacidos tratados con INH.

La neuritis periférica es consecuencia de la inhibición del metabolismo de la piridoxina. Dado que la principal fuente de esta vitamina son la carne y la leche de vaca, la mayoría de los pacientes no se ven afectados. Las embarazadas, sin embargo, y los neonatos alimentados con leche materna (que no tiene piridoxina) deben ser suplementados con 25 a 50 mg/Kg/día.

La Rifampicina (RFP), otra droga de primera línea, produce mayor hepatotoxicidad cuando se usa en combinación con la INH, por lo cual se aconseja en esa circunstancia, bajar la dosis de INH a 10 mg/Kg y RFP a 15 mg/Kg/día.

No se recomienda el uso de Etambutol en casos de pacientes con alteraciones del campo visual o de la discriminación de los colores, salvo que se trate de enfermedad grave o multirresistencia.

Tabla 4. Drogas antituberculosas en niños

Droga	Presentación	Dosis diaria (mg/kg)	Dosis bise-manal (mg/kg/dosis)	Dosis máxima	Efectos tóxicos
Isoniacida (INH)	cpr=100 y 300mg	10-15	20-40	Diaria:300mg Bisem:900mg	Neuritis perif. Hepatitis
Rifampicina (RFP)	Cap=300mg Jbe 5ml=100mg	10-20	10-20	Diaria:600mg Bisem:600mg	Hepatitis Leucopenia Trombocitopenia
Pirazinamida (PRZ)	Tabl o cpr=250mg	20-40	50-70	2g	Hepatitis (poco frecuente)
Estreptomicona	Amp=1g	20-40,IM	20-40,IM	1g	sordera bilateral fetal
Etambutol	Tabl=400mg	15-25	50	2,5g	Neuritis óptica Ceguera color rojo

La Estreptomicona es potencialmente peligrosa durante el embarazo por su posibilidad de producir daño del nervio óptico y vestibular fetal con potencial sordera bilateral, al igual que otros amino-glucósidos. También se desaconseja el uso durante el embarazo de la cicloserina y el ácido paraminosalicílico.

Para las decisiones del tratamiento, debe tenerse en cuenta que el número de bacilos infectivos (inóculo) determina la terapéutica apropiada. Los neonatos y niños con TBC tienen un inóculo grande y se necesitan 3 o 4 drogas para lograr la curación. Por el contrario, en casos de infección pero sin enfermedad (reactor tuberculínico) el inóculo es pequeño y puede usarse una sola droga.

En la embarazada

Para el tratamiento de los adultos con infección tuberculosa, el CDC (Centro de Control de Enfermedades en EEUU) recomienda la administración de INH durante seis meses y la Academia Americana de Pediatría, durante 9 meses. Puede administrarse en forma semanal siempre que se haga tratamiento observado. Para pacientes que no pueden recibir INH se recomienda RFP diaria o bisemanal, con tratamiento observado. Si el paciente está infectado con *Mycobacterium tuberculosis* resistente a INH y RFP debe consultarse a un experto para definir cuál es la mejor terapia.

Las indicaciones y los principios básicos para el tratamiento de la mujer embarazada con enfermedad tuberculosa no difieren de las referidas a pacientes no embarazadas. La elección de las drogas se hace sobre la base de

los conocimientos de los potenciales efectos adversos para el feto en desarrollo. Para las pacientes infectadas con cepas susceptibles, el tratamiento habitualmente recomendado es la administración durante 6 meses de INH más RFP, acompañadas en las primeras 2 semanas con PRZ y Etambutol. Es necesaria también la administración de Piridoxina (50 mg/día) durante el tratamiento con INH, dado que durante el embarazo aumentan los requerimientos de esta vitamina.

Uno de los problemas más difíciles es decidir cuando una embarazada asintomática con una prueba tuberculínica (PPD) positiva debe iniciar tratamiento en el curso del embarazo. En general, el tratamiento debe comenzar durante el embarazo si la paciente ha tenido un contacto reciente con un enfermo bacilífero o se ha infectado recientemente (en los últimos dos años), debido a que los 2 primeros años después de la infección el riesgo de evolucionar hacia la enfermedad es muy alto. La INH no es teratogénica; sin embargo, algunos expertos aconsejan comenzar el tratamiento una vez finalizado el primer trimestre.

No está contraindicada la lactancia para los hijos de madres en tratamiento con tuberculostáticos. Los hijos de madres que reciben INH, que son amamantados, deben recibir piridoxina como suplemento, dado que la leche humana tiene bajos niveles de Piridoxina.

En el recién nacido

El tratamiento óptimo de los recién nacidos con TBC congénita no ha sido establecido, dado que la incidencia de esta entidad es muy baja. Los mismos principios básicos que rigen para el tratamiento de niños y adultos se aplican a los recién nacidos con TBC congénita. Todos aquellos neonatos con sospecha de TBC congénita deben iniciar tratamiento con cuatro drogas (INH, RFP, PRZ + Etambutol, o Estreptomina) durante 9 a 12 meses. A estos niños se les debe controlar rutinariamente el nivel sérico de las enzimas hepáticas y el ácido úrico. Durante el tratamiento deben ser controlados en forma estricta (crecimiento, maduración, aparición de signos de infección no controlada o efectos tóxicos por la medicación).

El control radiológico de los niños tratados debe repetirse entre el primero y el segundo mes de iniciado el tratamiento. Si no se detectan alteraciones en sucesivos exámenes, no son necesarios nuevos controles radiológicos.

La quimioterapia es altamente efectiva, por lo cual no se requiere seguimiento luego de finalizado el tratamiento; excepto de niños con formas clínicas graves como infección congénita o meningitis o aquellos con anomalías radiológicas importantes al finalizar la quimioterapia.

Manejo de recién nacido de madres con PPD (+)

Si la madre está asintomática y la Rx de tórax es normal, el niño no necesita ser separado de la madre, ni requiere evaluación. Al resto de los miembros de la familia se les debe realizar una prueba tuberculínica, con PPD (+) y completar la evaluación con Rx de tórax. El examen posterior del niño depende del resultado del catastro familiar (Algoritmo 3).

Si la Rx de tórax materna es anormal, el niño debe ser separado de la madre hasta que haya sido exhaustivamente evaluada. Si no hay signos clínicos de infección y el catastro familiar y el examen directo del esputo materno son negativos, el niño tiene bajo riesgo de infección por lo que no necesita estar separado del seno materno. La madre debe ser tratada con INH por su PPD (+), y el recién nacido requiere evaluaciones frecuentes pero no es necesario administrarle quimioterapia.

Si se diagnostica TBC materna, se deberá

iniciar tratamiento sin demora. El resto de los integrantes de la familia y las visitas frecuentes, deberán ser evaluados, al igual que el recién nacido.

Se recomienda, en lo posible, diferir la vacunación con BCG del niño, ya que resulta un arma fundamental en el diagnóstico durante el seguimiento.

El recién nacido permanecerá separado de la madre hasta que inicie quimioprofilaxis con INH (10 mg/Kg/día) o hasta que se considere que la madre no contagia (baciloscopia negativa).

La quimioprofilaxis para el recién nacido, es altamente efectiva. Una vez iniciada, no requiere la separación de la madre, salvo que ésta deba ser hospitalizada por su estado físico, o que se dude del adecuado cumplimiento del tratamiento o se sospeche infección por un microorganismo multiresistente.

El niño debe recibir quimioprofilaxis hasta tres meses después de que el cultivo de esputo materno sea negativo. Una vez finalizada la quimioprofilaxis, se evaluará al niño con PPD. Si ésta resulta positiva, se completará la evaluación con Rx de tórax y lavados gástricos. **Si se descarta la enfermedad, el niño deberá continuar con insoniacida por un total de nueve meses.** Si la PPD del niño es negativa y la fuente de infección tiene buena evolución clínica y adherencia al tratamiento, se suspende la quimioprofilaxis. El niño deberá continuar en seguimiento y se le repetirá la PPD en seis a doce meses (Algoritmo 4).

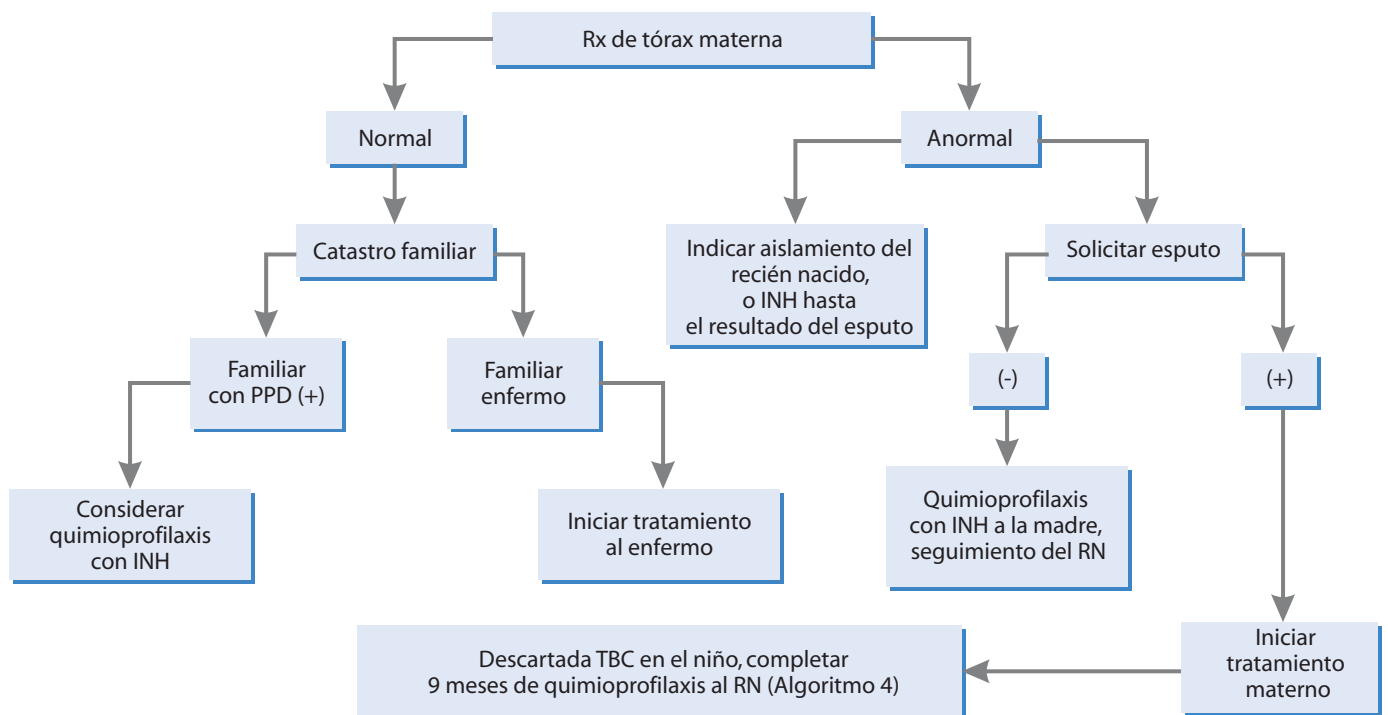
Si la madre u otro miembro de la familia tiene TBC bacilífera multiresistente o no cumple con el tratamiento, el niño debe ser separado del enfermo y vacunado con BCG. La separación continuará hasta la curación del adulto (baciloscopia negativa).

Manejo de neonatos con exposición post-natal

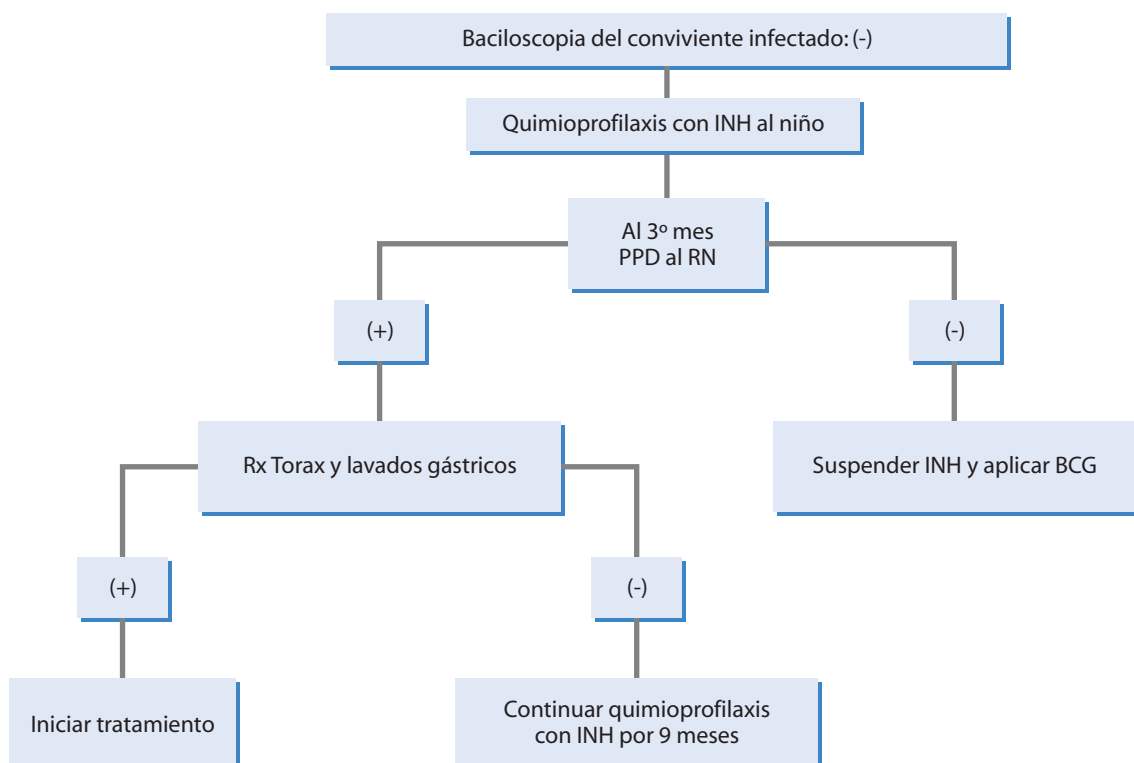
La infección postnatal de Tuberculosis por contacto con un enfermo bacilífero es la forma más común de infección en neonatos.

En general, el riesgo de infección de un neonato expuesto en la unidad neonatal es bajo. En una serie de 1.647 neonatos expuestos al caso de una enfermedad bacilífera, se diagnosticó TBC miliar en sólo dos recién nacidos.

Algoritmo 3. Manejo de recién nacido de madres con PPD (+)



Algoritmo 4. Manejo del recién nacido que recibe quimioprofilaxis



Los niños con TBC congénita generalmente tienen importante compromiso pulmonar y aspirados traqueales positivos. Se han publicado varios casos de transmisión de TBC de niños infectados congénitamente al equipo de salud. No se ha reportado, en cambio, transmisión a otros niños.

Si se diagnostica TBC bacilífera en algún integrante del equipo de salud o una madre, padre o visita frecuente de algún recién nacido internado, se deberá efectuar PPD a todo el personal, padres y visitas frecuentes consideradas contacto, y Rx de tórax a aquellos que resulten PPD (+). Personal, padres y visitas frecuentes con:

- Rx de tórax normal y PPD (+), deberán recibir profilaxis con INH.
- Rx de tórax anormal y PPD (+), deberán ser estudiados para descartar TBC.

Los neonatos expuestos deben evaluarse con lavados gástricos, PPD y Rx de tórax. Estas dos últimas probablemente serán negativas inicialmente.

Los neonatos con:

- Lavados gástricos positivos tienen que recibir tratamiento antituberculoso durante nueve meses, a un año.
- Aquellos con pruebas normales deben iniciar quimioprofilaxis con INH (10 mg/Kg/día) al menos durante 3 meses y completar la evaluación de seguimiento (Algoritmo 4).

Cuando un recién nacido es dado de alta al mismo tiempo que un miembro de la familia que ha iniciado tratamiento antituberculoso, debe recibir quimioprofilaxis con INH, hasta completar el seguimiento (Algoritmo 4). Si no se puede confiar en el cumplimiento de la quimioprofilaxis, ni observar el tratamiento del enfermo, deberá considerarse la vacunación del niño con BCG, y aislarlo hasta la negativización del esputo materno.

En niños con sospecha de TBC congénita, debe indicarse aislamiento respiratorio hasta que se pruebe a través de una muestra de secreciones respiratorias o lavado gástrico que no contagia.

Prevención

La TBC perinatal, aunque poco frecuente, seguirá representando un desafío, particularmente en grupos de alto riesgo. Para minimizar los riesgos de TBC para la madre, el recién nacido y el entorno familiar, es necesario instrumentar:

- La **evaluación de la embarazada** en la primera consulta prenatal.
- La identificación de aquellas pertenecientes a grupos de riesgo, para un adecuado seguimiento.
- Las **pruebas diagnósticas** necesarias para descartar o confirmar la presencia de infección o enfermedad.
- La **terapéutica adecuada** en el momento oportuno.

- 1.** Catanzaro A, Davidson BL, Fujiwara PI et al. Rapid diagnostic tests for tuberculosis, progress but no gold Standard.
- 2.** Schaefer G, Zervoudakis IA, Fuchs FF, et al. Pregnancy and pulmonary tuberculosis. *Obstet Gynecol* 1995; 46:706-715.
- 3.** Starke JL. Tuberculosis: an old disease but a new threat to the mother, fetus and neonate. *Clin Perinatol* 1997; 24:107-127.
- 4.** Kendig EL Jr, Rodgers WL. Tuberculosis in the Neonatal Period. *Am Rev Tuberc Pulm Dis* 1958; 77:418-422.
- 5.** Espinal MA, Reigold AL, Lavendra M. The effects of pregnancy on the risk of developing active tuberculosis. *J Infect Dis* 1996; 173:488-491

Malaria y Embarazo

La malaria afecta de 300 a 500 millones de personas por año y produce más de 3 millones de muertes.

Esta enfermedad parasitaria de distribución mundial es transmitida por la picadura de los mosquitos del género *Anopheles* infectados con *Plasmodium*. No se contagia directamente entre humanos, salvo por vía madre-hijo durante el embarazo o por transfusiones sanguíneas.

Hay regiones en la Argentina, que son endémicas para malaria (ver Gráfico1).

La morbilidad y la mortalidad son mayores en niños y mujeres embarazadas. La ane-

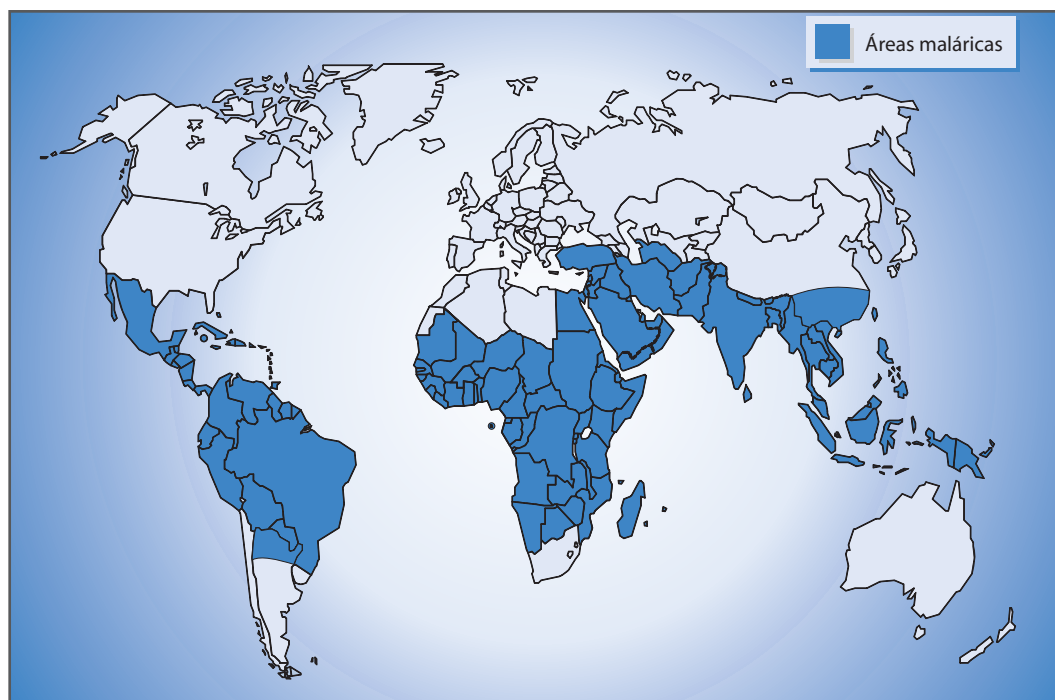
mia materna contribuye significativamente a la mortalidad materna y causa alrededor de 10.000 muertes por año.

En zonas de baja transmisión, en general, las mujeres no han desarrollado inmunidad a la malaria, y se ve con más frecuencia la forma grave de esta enfermedad.

En el África subsahariana, la región del mundo más afectada, se estima que la infección causa 400.000 casos de anemia materna severa, y entre 75.000 a 200.000 muertes infantiles cada año.

Riesgo para la embarazada y el recién nacido

Las mujeres son más susceptibles a la malaria durante el embarazo y en el posparto inmediato. El embarazo aumenta la severidad clínica de la malaria por *Plasmodium falciparum* en mujeres con o sin inmunidad pre-existente. Los glóbulos rojos secuestrados



se alojan en la placenta, y esto sumado a la inmunosupresión fisiológica durante el embarazo, puede producir retardo del crecimiento intrauterino, parto prematuro, anemia, pérdida fetal y muerte materna y/o Malaria congénita.

La Malaria por *Plasmodium vivax* es más frecuente que la producida por *Plasmodium falciparum* en muchas partes del trópico, fuera del África. Los efectos de la infección por *Plasmodium vivax* en el embarazo no son tan

conocidos como aquellos del *Plasmodium falciparum*. La malaria por *Plasmodium vivax* durante el embarazo se asocia con el aborto, la muerte fetal y el parto prematuro. A pesar de que los efectos del *Plasmodium vivax* en la mujer embarazada son menos graves que aquellos producidos por el *Plasmodium falciparum*, se debe recomendar quimiopprofilaxis para embarazadas que viajan a zonas endémicas de *Plasmodium vivax*.

Manifestaciones clínicas

El mosquito pica a una persona infectada, los parásitos se multiplican en el tubo digestivo y migran a las glándulas salivares. El mosquito infectado, inocular los parásitos en un nuevo huésped donde colonizan primero el hígado, teniendo varios ciclos de multiplicación, y de allí invaden los glóbulos rojos. Dentro de los eritrocitos, los parásitos se reproducen, y esta multiplicación es responsable de los síntomas.

Los primeros síntomas se presentan, por lo general, entre la segunda y cuarta semana después de la infección. Excepcionalmente antes de la primera semana, y luego del año de la infección.

La fiebre es el primer síntoma. Es cíclica, producto de la destrucción de los glóbulos rojos infectados, puede llegar fácilmente a 41 °C, con escalofríos. Algunas horas más tarde, la fiebre cae y cesan los escalofríos. Entre dos y cuatro días más tarde (depende de la especie de *Plasmodium*), el ciclo se repite.

El cuadro se puede acompañar de dolor de cabeza, dolores musculares, diarrea, decaimiento, etc. También puede presentar esplenomegalia, anemia con o sin trombocitopenia, linfomonocitosis y alteraciones neurológicas.

Los síntomas de cada paciente varían en función de la especie de *Plasmodium*, la carga parasitaria y el estado inmune del paciente.

El cuadro clínico puede confundirse con una gripe, síndrome mononucleósico, gastroenteritis, fiebre reumática, meningitis bacteriana, salmonelosis, etc.

El médico debe tener un alto índice de sospecha e investigarla en los pacientes con antecedentes de viajes o residencia en áreas endémicas.

Diagnóstico

El diagnóstico temprano requiere que los médicos tengan en cuenta la historia de viaje de cada paciente febril.

La Malaria debería incluirse en el diagnóstico diferencial de todo paciente febril que ha viajado a una zona de paludismo.

Si se sospecha malaria, un extendido de sangre periférica (capa delgada) bajo tinción de Gram, permite visualizar la presencia del parásito. La sensibilidad del método, depende de la calidad de preparación del frotis, y de la experiencia del observador (personal del laboratorio).

Algunos laboratorios de referencia, en EEUU, tienen la capacidad para realizar PCR diagnóstico, pero este método no está generalizado para su uso.

Tratamiento

Durante el embarazo

No existe evidencia de que el tratamiento de la Malaria afecte al feto intraútero. La quinina ha sido utilizada como tratamiento en el tercer trimestre y es probablemente la opción más segura si la profilaxis ha fracasado. Se han comunicado casos de nacidos muertos y malformaciones congénitas.

Los antimaláricos consideran seguros en el primer trimestre del embarazo son la Quinina, Cloroquina, Proguanil, Pirimetamina y Sulfadoxina-pirimetamina.

Con el uso de la quinina, es común la hipoglucemia. Si se la utiliza durante el embarazo se deben monitorear los niveles de glucosa con frecuencia.

La combinación Pirimetamina/Sulfadoxina (Fansidar®) ha sido utilizado para el tratamiento de la malaria durante el embarazo. Si el tratamiento se administra cerca del parto puede producir ictericia en el recién nacido, y existe además riesgo de síndrome de Stevens-Johnson.

La Mefloquina también ha sido utilizada para el tratamiento de la Malaria durante el embarazo, pero no está aprobada por la FDA (Food and Drug Administration) en EEUU para su uso durante el embarazo.

No hay información disponible de la seguridad y eficacia de la combinación atovacuone/proguanil en pacientes gestantes. A pesar de esto, se lo considera como una opción de tratamiento en infecciones por *Plasmodium falciparum* multiresistente.

Los derivados del quinghosu, artesunate y artemether, se han utilizado en Tailandia para el tratamiento de la malaria durante el embarazo en los tres trimestres. Fueron bien tolerados y no produjeron efectos adversos fetales en 441 mujeres que los recibieron. Sin embargo, se necesitan más estudios de seguridad. También está en evaluación el uso de azitromicina para el tratamiento de la Malaria durante el embarazo.

Durante la lactancia

Aunque la mayor parte de las drogas antipalúdicas son excretadas en pequeñas cantidades a través de la leche materna, se las considera seguras para ser utilizadas durante la lactancia. La única excepción a esto es la dapsona, donde cantidades relativamente grandes son eliminadas (14 % de la dosis para adultos) y no se recomienda su utilización a la espera de más datos sobre su seguridad.

Las tetraciclinas también están contraindicadas, debido a su efecto sobre los huesos y el esmalte dental del lactante.

Medidas de Prevención

La embarazada que viaja a zonas de malaria debería utilizar una combinación de barreras físicas y químicas para disminuir el riesgo de infección, por lo que se recomienda:

- Cubrir durante la noche la cama con mosquiteros impregnados en permetrina al 2 % o DEET (diethyl-metotoluamida) al 35 %. Ambas drogas mostraron ser seguras para utilizar durante el embarazo. Esta recomendación es especialmente importante cuando la habitación no tiene aire acondicionado y ventanas o puertas permanecieron abiertas.
- Rociar el dormitorio a la noche con insecticidas que contengan piretros, encender espirales (de los verdes o los eléctricos).
- Usar ropas de colores claros que cubran la mayor de la superficie corporal posible (manga larga, pantalones y medias), y rociarla con un permetrina al 2 %, antes de colocársela.
- Evitar las actividades fuera de la vivienda durante la noche (sobre todo entre las 18:00 y 20:00 horas), cuando los mosquitos transmisores son más abundantes y activos.
- Utilizar repelentes que «funcionen» en el lugar visitado. Los más eficaces suelen ser los que contienen DEET. En Canadá, no se recomienda el uso de los productos con DEET en los niños menores de 2 años de edad. Sin embargo, en los niños de 6 meses a 2 años de edad, el ries-

go de la malaria es mayor que el riesgo de los repelentes con DEET cuando se los usa correctamente.

- Usar cosméticos y artículos de tocador sin perfume. Los productos con fragancia atraen a los mosquitos.

Quimiopprofilaxis

Cuando se recomienda quimiopprofilaxis antimalaria a una embarazada, se debe tener en cuenta el riesgo de malaria vs. el beneficio de la medicación indicada.

En áreas de Malaria sensibles a la Cloroquina, ésta se puede prescribir en las dosis adecuadas para los adultos, dado que la seguridad está probada en mujeres embarazadas, y no se han registrado efectos adversos maternos, ni fetales.

Si fuera posible, los viajes a zonas de *Plasmodium falciparum* resistente a la cloroquina, deberían posponerse durante el embarazo. La mefloquina es el único antimalárico disponible para recomendar en áreas de *Plasmodium falciparum* resistente a la Cloroquina. Si el viaje es inevitable, debería administrarse mefloquina luego del primer trimestre. Estudios realizados con mefloquina en Tailandia y Myanmar, en 339 mujeres que cursaban el segundo o tercer trimestre del embarazo, mostró una protección del 86 % contra el *Plasmodium falciparum* y del 100 % contra el *Plasmodium vivax*.

Phillips-Howard, *et al.* evaluaron el uso de Mefloquina en el primer trimestre del embarazo. No tuvieron mayor tasa de abortos que en la población general, ni tampoco diferencias significativas en el número total de efectos adversos cuando se lo comparó con el esquema de Sulfadoxina + Pirimetamina. Estos autores concluyeron que no hay evidencia de que el uso de mefloquina en el primer trimestre del embarazo tenga mayores efectos no deseados que cualquier otro antimalárico estudiado. Por lo que el riesgo de contraer malaria por *Plasmodium falciparum*, es considerablemente mayor hasta el momento que el del uso de mefloquina.

Antimaláricos no recomendados durante el embarazo

La combinación de Cloroquina semanal y Proguanil diario es seguro durante el embarazo; sin embargo no se lo recomienda como esquema de primera línea debido a la baja eficacia en áreas de resistencia a la cloroquina.

La Doxiciclina está contraindicada en el embarazo debido a su efecto sobre el esmalte dental, y su potencial interferencia sobre el desarrollo del esqueleto fetal.

La combinación de Atovuone + Proguanil (Malarone) no se recomienda como quimiopprofilaxis durante el embarazo por la falta de evidencia sobre su efectividad.

Algunas reflexiones

- Las embarazadas que planifican un viaje, si visitan un área de Malaria, deben conocer los riesgos para sí mismas y para el feto.
- Si no pueden diferir el viaje a una zona de alto riesgo, es esencial que se les administre una quimiopprofilaxis apropiada, y máximas medidas de protección personal.
- Los viajes a zonas donde existen cepas resistentes de *Plasmodium falciparum* son de mayor riesgo, y deben ser evitados, ya que existen pocas opciones de tratamiento.

- 1.** Mali S, Steele S, Slutsker L, Arguin PM. Malaria surveillance—United States, 2006. (CDC). MMWR Surveill Summ. 2008 Jun 20; 57(5):24-39.
- 2.** Orton LC, Omari AA. Drugs for treating uncomplicated malaria in pregnant women. Cochrane Database Syst Rev. 2008 Oct 8; (4):CD004912.
- 3.** Nosten F, McGready R, d'Alessandro U, Bonell A, Verhoeff F, Menendez C, Mutabingwa T, Brabin B. Antimalarial drugs in pregnancy: a review. Curr Drug Saf. 2006 Jan;1(1):15.
- 4.** Schlagenhauf P, Petersen E. Malaria chemoprophylaxis: strategies for risk groups. Clin Microbiol Rev. 2008 Jul; 21(3):466-72.
- 5.** Lalloo DG, Hill DR. Preventing malaria in travellers. BMJ. 2008 Jun 14; 336(7657):1362-6.
- 6.** Coll O, Menendez C, Botet F, Dayal R; World Association of Perinatal Medicine Perinatal Infections Working Group, Carbonell-Estrany X, Weisman LE, Anceschi MM, Greenough A, Gibbs RS, Ville Y. Treatment and prevention of malaria in pregnancy and newborn. J Perinat Med. 2008; 36(1):15-29.
- 7.** Lesko CR, Arguin PM, Newman RD. Congenital malaria in the United States: a review of cases from 1966 to 2005. Arch Pediatr Adolesc Med. 2007 Nov; 161(11):1062-7.

Infección Urinaria en la Embarazada³

Introducción

La infección urinaria durante el embarazo presenta una incidencia del 8 %, convirtiéndose en una de las complicaciones infecciosas más frecuentes durante la gestación. El mayor riesgo comienza a la sexta semana de edad gestacional y tiene su pico máximo entre las 22 y 24 semanas.

Aproximadamente el 90 % de las mujeres desarrollarán dilatación ureteral, hidronefrosis fisiológica del embarazo, que junto con el mayor volumen miccional y la disminución del tono de la vejiga y uréteres, predispone a un mayor éstasis urinario y mayor riesgo de reflujo vesico-ureteral. Por su parte, cerca del 70 % de las mujeres presentan glucosuria y proteinuria durante el embarazo, factores que contribuyen al mayor riesgo de IU en esta población.

La infección urinaria es un factor de riesgo independiente para parto pretermino, preclampsia, restricción de crecimiento.

Microbiología

El microorganismo más frecuentemente aislado es *Escherichia coli*, seguido por el grupo *Klebsiella-Enterobacter* y *Proteus mirabilis*. Los cocos gram positivos, como enterococo, *Staphylococcus saprophyticus* y *Streptococcus agalactiae*, se aíslan en menor porcentaje.

La *Gardnerella vaginalis* y el *Ureaplasma urealyticum* pueden detectarse en un 10 y 15 % de muestras sembradas en medios selectivos, aunque su rol como patógenos no ha sido completamente aclarado. A pesar de que algunos autores no han encontrado evidencias entre la colonización del tracto genital inferior por *Ureaplasma urealyticum* y bajo peso al nacimiento (RNBP), las mujeres colonizadas presentaron mayor incidencia de nacimientos pretérmino (RNPT).

El estudio de las placentas de RNPT y RNBP

presentaron mayor incidencia de *Ureaplasma urealyticum*. Actualmente resulta controvertido el beneficio del tratamiento con macrólidos en el último trimestre del embarazo en las pacientes colonizadas con *Ureaplasma urealyticum* sobre los resultados neonatales.

Un urocultivo con desarrollo de *Streptococcus agalactiae* debe ser debidamente jerarquizado. Se indicará tratamiento y se interpretará como indicador de alto nivel de colonización materna. Deberá alertarse al obstetra para que administre profilaxis antibiótica durante el parto, a fin de prevenir la sepsis neonatal temprana causada por este microorganismo.

Manifestaciones clínicas

Las IU en la embarazada se presentan en tres formas clínicas:

- Bacteriuria asintomática;
- Cistitis;
- Pielonefritis aguda.

El diagnóstico, tratamiento y seguimiento varían para cada una de ellas.

Bacteriuria asintomática

La Bacteriuria asintomática se define como la presencia de > 105 UFC/mL, en dos muestras de urocultivos tomados en forma consecutiva, con sedimento de orina normal o patológico, en pacientes asintomáticos.

Entre el 2 % y el 7 % de las embarazadas desarrollarán Bacteriuria asintomática. Sin tratamiento antibiótico cerca de 1/3 de las pacientes desarrollarán cistitis y entre el 30 y 50 % desarrollará pielonefritis, aumentando así el riesgo de RNPT y RNBP (Tabla 1).

La relativa alta prevalencia de Bacteriuria durante el embarazo, la morbilidad que puede producir durante el embarazo, junto el impacto positivo del tratamiento justifica su búsqueda sistemática en toda mujer embarazada.

La US Preventive Services Task Force junto con el American College of Obstetrics and Gynecology (ACOG), recomiendan la realización de un urocultivo entre las 12 y 16 semanas de gestación a toda mujer embarazada, independientemente de sus antecedentes (A-I).

Las mujeres con Bacteriuria confirmada deben recibir cursos cortos de tratamiento antibiótico para prevenir las complicaciones descriptas.

Tabla 1. Resultados perinatales en mujeres con y sin infección urinaria

	Odds ratio	95 % IC
Bajo peso (PN < 2,500 g)	1.4	1.2 - 1.6
Prematurez (<37 sem. EG)	1.3	1.1 - 1.4
RNPT/BP (PN <2,500 g y <37 sem. EG)	1.5	1.2 - 1.7
Maternos		
Parto prematuro (< 37 sem. EG)	1.6	1.4 - 1.8
Hipertensión/preeclampsia	1.4	1.2 - 1.7
Anemia (Hto < 30 %)	1.6	1.3 - 2.0
Amnionitis (corioamnionitis, amnionitis)	1.4	1.1 - 1.9

Diagnóstico

El diagnóstico de Bacteriuria asintomática se basa en el urocultivo, con técnica adecuada de recolección (A-II).

- En mujeres asintomáticas, la bacteriuria se define por la presencia de dos urocultivos positivos consecutivos que desarrollan >105 UFC/mL del mismo germen (B II).
- Una única muestra con >102 UFC/mL, de un único germen tomada por cateterismo vesical (A-II).

Tratamiento

El antibiótico elegido debe ser seguro para la madre y el feto.

Históricamente la Ampicilina ha sido la droga de elección, los índices actuales de resistencia a la *Escherichia coli* (cerca al 50 %) impiden su uso empírico.

La Nitrofurantoína, al igual que las Cefalosporinas de primera generación por vía oral son las drogas más usadas y recomendadas para el tratamiento empírico a lo largo del embarazo.

La Nitrofurantoína tiene bajo nivel de resistencia para los uropatógenos habituales del tracto urinario, es resistente frente al *Proteus* spp y se debe evitar en pacientes con déficit de glucosa 6-P deshidrogenasa, ya que puede desencadenar anemia hemolítica.

El TMS está contraindicado durante gran parte de la gesta:

- En el primer trimestre del embarazo, debido a su efecto inhibitor del metabolismo del folato y el mayor riesgo de defectos del tubo neural.
- En el último trimestre por el riesgo de Kernicterus, especialmente en recién nacidos pretérminos.

La Fosfomicina es un antibiótico que permite una única toma diaria y ha demostrado ser seguro durante el embarazo (Tabla 2). Otros ATB como las fluoroquinolonas y las tetraciclinas deben ser evitados durante el embarazo por sus posibles efectos tóxicos.

Se recomiendan cursos de tratamiento de 3 a 7 días (A-II).

Si bien los regímenes con monoterapia están siendo evaluados, por ahora no hay suficiente evidencia como para recomendarlos durante el embarazo.

Tabla 2. Tratamiento antibiótico en IU no complicada en la embarazada

Antibiótico	Categoría FDA	Dosis - Intervalo
Cefalexina	B	500 mg 2 - 4 veces/día
Nitrofurantoína	B	100 mg 4 veces/día
Amoxicilina-clavulánico	B	500 mg 2-3 veces/día
TMS*	C	160 a 180 mg 2 veces/día
Fosfomicina	B	3 g única dosis

* Evitar durante el 1º y 3º trimestre

Seguimiento

Las pacientes tratadas por bacteriuria asintomática deben repetir el urocultivo, luego de finalizado el tratamiento antibiótico. Las recaídas o recidivas son más frecuentes en la primera y segunda semana post-tratamiento (A-III).

No es necesario repetir los urocultivos en pacientes con resultados iniciales negativos y sin otros factores de riesgo.

Cistitis aguda

Se detecta en el 1 al 4 % de los embarazos y suele manifestarse con Disuria, Tenesmo vesical y/o incontinencia. La mayor prevalencia se detecta en el segundo trimestre.

No aumenta el riesgo de Pielonefritis, parto prematuro o RNBP.

El espectro etiológico es similar al de Bacteriuria asintomática. El diagnóstico se confirma mediante el urocultivo.

En pacientes con síntomas de Cistitis y urocultivo negativo se debe descartar síndrome uretral y solicitar búsqueda de *Chlamydia trachomatis*, en primer chorro de orina o hisopado cervical.

Tratamiento

En general, el tratamiento de la Cistitis en la mujer embarazada se inicia antes de tener los resultados del cultivo disponible. La elección del antibiótico, al igual que en la bacteriuria asintomática, se basa en los microorganismos que colonizan la región genital (Tabla 2).

Las pacientes tratadas con regímenes cortos mostraron mayor índice de recurrencias. Por lo tanto, este Consenso recomienda una duración de 7 días para el tratamiento de la Cistitis en embarazadas.

Seguimiento

Pueden aparecer recurrencias hasta en el 17 % de los casos. Tienen mayor riesgo las pacientes con antecedentes de IU recurrente, malformaciones congénitas,

Uropatía obstructiva y diabetes.

Se recomienda repetir el urocultivo, entre la primera y segunda semana post-tratamiento.

Las pacientes que recurren deben ser evaluadas para profilaxis antibiótica hasta la finalización del embarazo.

Se recomienda el seguimiento mensual hasta el parto.

Pielonefritis

La Pielonefritis ocurre en el 2 % de las mujeres embarazadas, y más del 23 % presenta recurrencias a lo largo de la gestación.

Clásicamente, la pielonefritis se manifiesta con fiebre, dolor lumbar, disuria, náuseas y/o vómitos.

Debido a que estos signos no son patognomónicos, aún en presencia de sedimento urinario patológico, es obligatoria la realización del urocultivo antes de iniciar el tratamiento antibiótico. Entre un 10 y un 15 % de las embarazadas con Pielonefritis presenta bacteriemia, por lo cual se recomienda realizar hemocultivos.

Tratamiento

Un tratamiento temprano y agresivo evitará la aparición de las complicaciones relacionadas con la Pielonefritis. La mayoría de las pacientes requerirán internación para su tratamiento, aunque esto puede evitarse si las condiciones clínicas son buenas y la tolerancia oral adecuada.

Estudios prospectivos y aleatorizados no mostraron diferencias en la eficacia de tratamientos por vía oral vs. parenteral. Los ATB recomendados por vía oral son Cefalosporinas de primera generación o Amoxicilina clavulánico.

Los ATB recomendados por vía parenteral figuran en la Tabla 3.

Los tratamientos ATB recomendados deben extenderse durante 10 a 14 días. Cuando se evidencia una adecuada respuesta clínica - mejoría sintomática, apirexia - tras 48 a 72 horas de tratamiento por vía parenteral, se recomienda su rotación a vía oral, de acuerdo con el resultado del antibiograma.

La mayoría de las pacientes responden a la hidratación y al tratamiento antibiótico dentro de las 24 a 48 horas. Si la paciente continúa febril bajo un tratamiento antibiótico apropiado se deben descartar factores predispo-

Tabla 3. Tratamiento antibiótico de la infección urinaria alta en la embarazada

Antibiótico	Categoría FDA	Dosis - Intervalo
Ceftriaxona	B	1 g/cada 24 h
Cefalotina	B	1 g/cada 8 h
Ampicilina-sulbactam	B	3 g/cada 8 h
Gentamicina	C	5 mg/Kg/cada 24 h

nentes anatómicos y estructurales como anomalías congénitas, Urolitiasis y abscesos perinefríticos.

La evaluación diagnóstica debe incluir ecografía renal o pielografía IV abreviada.

y además recibir profilaxis antibiótica intraparto. Estas pacientes no necesitan realizar el cultivo vaginal y rectal en búsqueda de EGB en el último trimestre.

Seguimiento

Deben realizarse urocultivos mensuales, ya que hay recurrencias en un 25 % de los casos y el riesgo aumenta con el transcurso del embarazo. Sólo un 4 % de los casos se presenta en el primer trimestre, 67 % entre el segundo y tercer trimestre y el resto en el postparto.

Cuando se registre Bacteriuria persistente o nuevos episodios, debe indicarse profilaxis antibiótica hasta el parto.

Infección por estreptococo hemolítico Grupo B (EGB)

La colonización vaginal por EGB es un factor predisponente a la sepsis neonatal precoz y se asocia con RPM y nacimientos pretérmino. El antecedente de IU o bacteriuria por EGB durante el embarazo constituye un indicador indirecto de alta colonización genital por EGB. El tratamiento de las pacientes con urocultivo positivo mostró una reducción estadísticamente significativa del riesgo de ruptura prematura de membranas y nacimientos pretérminos.

Las pacientes con urocultivo positivo para EGB durante el embarazo deben ser tratadas

Prevención de infecciones urinarias recurrentes en el embarazo

Aún con tratamiento apropiado las pacientes pueden presentar reinfecciones. La posibilidad de recurrencia durante el embarazo es de 4 a 5 %, y el riesgo de Pielonefritis es el mismo que el de la IU primaria.

El régimen de profilaxis antibiótica puede ser diaria o postcoital (Tabla 4).

Los ATB de elección para la profilaxis son la nitrofurantoína y el TMS (teniendo en cuenta las consideraciones de seguridad arriba señaladas). Los beta lactámicos deben reservarse para el tratamiento, ya que por la presión selectiva que ejercen sobre la flora colonizante, su uso en bajas dosis y por tiempo prolongado reinduce la producción de beta lactamasas de la flora residente intestinal (ver capítulo de profilaxis antibiótica).

Las pacientes que han presentado IU recurrente durante el embarazo deben ser estudiadas urológicamente luego de los 60 días de finalizado el mismo para descartar anomalías estructurales de la vía urinaria.

Tabla 4. Profilaxis antibiótica de la infección urinaria recurrente en el embarazo⁷

Antibiótico	Dosis diaria*
TMS	40 mg/200 mg
Nitrofurantoina	5-100 mg
Cefalexina	250 mg

*post-coital, diaria o intermitente

Algunas reflexiones:

- Toda mujer debe ser evaluada para detectar Bacteriuria asintomática entre las 14 y 16 semanas de edad gestacional, independientemente de los antecedentes.
- En una mujer embarazada asintomática, se debe confirmar el diagnóstico de Bacteriuria asintomática con una segunda muestra, previo al inicio del tratamiento antibiótico.
- El tratamiento antibiótico de la Bacteriuria durante el embarazo disminuye la morbilidad perinatal.
- Pacientes que presentan recurrencias durante el embarazo se benefician con una profilaxis antibiótica hasta el parto.

1. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, Rice JC, Schaeffer A, Hooton TM. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. *Clin Infect Dis* 2005; 40:643-54.
 2. Screening for asymptomatic bacteriuria: a brief evidence update for the U.S Preventive Services Task Force. Agency for Healthcare Research and Quality. 2004. Available at www.preventiveservices.ahrq.gov.
 3. Vazquez JC, Villar J. Treatments for symptomatic urinary tract infections during pregnancy. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2003; Issue 4. Art. No.: CD002256. DOI: 10.1002/14651858.CD002256.
 4. Villar J, Widmer M, Lydon-Rochelle MT, Gülmezoglu AM, Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy. The Cochrane Database of Systematic Reviews 2000, Issue 2. Art. No.: CD000491. DOI:10.1002/14651858.CD000491.
 5. ACOG educational bulletin. Antibiotics and gynecologic infections. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Int J Gynaecol Obstet* 1997; 58:333-40.
 6. Millar LK, Cox SM. Urinary tract infections complicating pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 1997; 11:13-26.
 7. Gilstrap LC 3rd, Ramin SM. Urinary tract infections during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2001; 28:581-91.
 8. Krcmery S, Hromec J, Demesova D. Treatment of lower urinary tract infection in pregnancy. *Int J Antimicrob Agents* 2001; 17:279-82.
 9. Andrews WW, Hauth JC, Cliver SP, Savage K, Goldenberg RL. Randomized clinical trial of extended spectrum antibiotic prophylaxis with coverage for *Ureaplasma urealyticum* to reduce post-cesarean delivery endometritis. *Obstet Gynecol* 2003; 101:1183-9.
 10. Pfau A, Sacks TG. Effective prophylaxis for recurrent urinary tract infections during pregnancy. *Clin Infect Dis* 1992; 14:810-4.
 11. Schrag S, Gorwitz R, Fultz-Butts K, Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR* 2002; 51(RR-11):1-22.
 12. Kirkham C, Harris S, Grzybowski S. Evidence-based prenatal care: part II. Third-trimester care and prevention of infectious diseases. *Am Fam Physician* 2005; 15;71:1555-60.
 13. Mittal P, Wing DA. Urinary tract infections in pregnancy. *Clin Perinatol* 2005; 32:749-64.
 14. Mazor-Dray E, Levy A, Schlaeffer F, Sheiner E. Maternal urinary tract infection: is it independently associated with adverse pregnancy outcome? *Matern Fetal Neonatal Med.* 2009 Feb; 22(2):124-8.
 15. Consenso Argentino Intersociedades para el Manejo de la Infección del Tracto Urinario.
- Coordinador:** Gabriel Levy Hara (SADI), Secretario: Gustavo Lopardo (SADI), SADI: María José López Furst, Liliana Clara, Daniel Pryluka, Javier Desse, Liliana Vázquez, Gabriela Saravia, Joaquín Bermejo, Jorge Gentile, Sergio Prieto, Beatriz Ricci y Alicia Lizzi.
- SAU:** Daniel Varcasia, José Simhan, Luis Lisenfeld, y Daniel Ekizian.
- SADEBAC:** Horacio Lopardo, Jorgelina Smayevsky, Federico Nicola y Sara Kaufman.
- SAM:** Manuel Klein, Claudio Baldomir y Gustavo Badariotti.
- SOGIBA:** Francisco Basilio, Juan Carlos Nassif y César Ponce.

Vaginitis y embarazo

Las inflamaciones e infecciones vaginales que afectan a la mujer en edad fértil son una consulta frecuente en la práctica ambulatoria.

Los signos y síntomas de vaginitis son inespecíficos y un diagnóstico certero exige, por lo general, la realización de estudios de laboratorio. Un tratamiento efectivo demanda una evaluación clínica y exámenes complementa-

rios adecuados. Esta metodología, no varía e el caso de mujeres embarazadas.

Los agentes infecciosos involucrados pueden ser bacterias, hongos, virus y parásitos. Las vaginitis específicas son producidas fundamentalmente por elementos levaduriformes del género *Cándida*, y formas vegetativas flageladas de parásitos (Tricomonas). Esta última es la única Vaginitis considerada de transmisión sexual.

Las infecciones por *Candida* y las Vaginosi bacterianas (VB) son facilitadas por la modificación de la flora endógena vaginal. Las características principales de las secreciones vaginales en estas patologías se muestran en la Tabla 1.

A continuación comentaremos los principales aspectos sobre las manifestaciones clí-

Tabla 1. Características de las secreciones vaginales

	Fisiológicas normales	Vaginosi Bacteriana (VB)	Tricomoniasis vaginal	Candidiasis vaginal
pH	3,8 a 4,5	Mayor de 4,5	Mayor de 4,5	Menor de 5
Color	Blanco-grisáceo	Verdosa	Amarillo-verdosa	Blanca
Olor	Ninguno	A pescado	Maloliente	Ninguno
Test de aminas	Negativo	Positivo	Positivo	Negativo
Examen directo	Negativo	<i>Clue cells</i>	Positivo	Negativo
Glóbulos blancos	Escasos	Escasos	Sí	Sí
Gram	Bacilos positivos	Bac+/cocos+	Bac+/cocos+	Micelios

nicas, el diagnóstico y el tratamiento de las Candidiasis, Tricomoniasis y Vaginosi bacteriana durante el embarazo.

Vulvovaginitis candidiásica (VVC)

Sus agentes causales principales son las levaduras del género *Candida*, dentro de las cuales la más comúnmente aislada es la *Candida albicans*.

Se trata de una patología frecuente, estimándose que el 75 % de las mujeres tiene al menos un episodio durante su vida, y entre el 40 al 45 %, dos o más.

Las pacientes con antecedentes de antibioterapia previa, cirugía abdominal, alimentación parenteral total, diabetes, corticoterapia, cateterismo vesical, desnutrición y adicción a drogas registran mayor incidencia de Vulvovaginitis por *Candida*.

Tomando en consideración sus manifestaciones clínicas, microbiológicas, las caracterís-

ticas del huésped y su respuesta terapéutica, los episodios pueden clasificarse en «no complicados» (esporádica, leve a moderada secundaria a *Candida albicans*, huésped inmonocompetente) y «complicados» (recurrente, severa, secundaria a *Candida no albicans*, huésped especial o inmunodeficiente (diabetes, infección por VIH, embarazada, etc.). Se estima que entre un 10 y un 20 % de las mujeres padece cuadros complicados.

Manifestaciones clínicas

Si bien ninguno de los síntomas es específico, la Vulvovaginitis por *Candida* se caracteriza por ser pruriginosa, con flujo inodoro, adherente, que ocasiona mucha inflamación, dolor durante las relaciones sexuales y disuria.

En el examen físico se detecta eritema e inflamación de los genitales externos y/o internos, además de una secreción blanquecina

adherente. Es frecuente observar exco-riaciones secundarias al rascado. También pueden detectarse lesiones satélites (pápulas o pápu-lo-pústulas) fuera del área eritematosa, que resultan útiles para realizar el diagnóstico. Las paredes vaginales suelen estar, también, eri-tematosas. Si bien estas manifestaciones son evidentes en algunas pacientes la inflamación de los genitales externos es escasa y la secre-ción vaginal es fluida y poco consistente.

Diagnóstico

El diagnóstico se confirma con el examen directo y el cultivo. El examen directo en fres-co de la secreción genital en un extendido con solución fisiológica o Hidróxido de potasio (KOH) al 10 % o bien un test de Gram, permi-ten visualizar las hifas y pseudo-hifas, si bien no es 100 % sensible, cuando es positivo, no hace falta el cultivo, a menos que se trate de una paciente con falta de respuesta al trata-miento y sea necesario monitorear la sensibi-lidad a los antifúngicos.

En pacientes con cuadro clínico sugestivo de infección por *Candida*, se puede plan-

tear tratamiento empírico y evaluar la res-puesta clínica, si no hay mejoría, cultivo para descartar otras causas de infección.

Un hisopado vaginal positivo para *Candi-da*, en una paciente asintomática, no debe jeraquizarse, ni tratarse. Entre el 10 al 20 % de las mujeres, la *Candida* integra la flora va-ginal normal.

Tratamiento

VVC NO complicada

El tratamiento recomendado es tópico. Existen varias alternativas terapéuticas a con-siderar, el tiempo del tratamiento sugerido, depende de la droga y la dosis utilizada (Ta-bla 2).

Los azoles tópicos son más efectivos que la Nistatina. El tratamiento completo tiene del 80 al 90 % de respuesta. Otros antifúngicos como el Ketoconazol y el Itraconazol son útiles, pero aún no han sido aprobados sugeridos para su uso en candidiasis no complicada.

Tabla 2: Tratamiento de la VVC no complicada

Antimicótico	Presentación	Dosis
Clotrimazol 100 mg	tabl vaginal	7 días
Clotrimazol 100 mg	tabl vaginal	2 tabl por día, por 3 días
Miconazol 2 %*	crema 5 g intravaginal	7 días
Miconazol 100 mg*	sup vaginal	1 aplic por 7 días
Miconazol 200 mg*	sup vaginal	1 aplic por 3 días
Miconazol 1200 mg*	sup vaginal	1 sólo aplicación
Nistatina 100.000 UI	tabl vaginales	1 tabl por 14 días
Tioconazol 6,5 %	pda 5g intravag	Única aplicación
Terconazol 0,4 %	crema 5 g intravaginal	7 días
Terconazol 0,8 %	crema 5 g intravaginal	3 días
Terconazol 80 mg	sup vaginal	3 días
Fluconazol 150 mg	VO	Unica dosis

MMWR 2006; vol 55/RR-11

La mayoría de las cremas y supositorios, se comercializan con excipiente oleoso, y pueden debilitar el latex de los preservativos y diafragmas. Por lo que se aconseja no utilizar en forma simultánea.

Algunos pacientes bajo tratamiento tópico pueden sufrir efectos secundarios locales (ardor e irritación), y deben ser alertadas sobre esta posibilidad.

El Fluconazol, es la única alternativa de tratamiento por vía oral, en caso de indicarse se debe considerar la interacción con drogas tales como astemizol, antagonistas del Calcio, Cisapride, Ciclosporina, hipoglucemiantes, inhibidores de proteasas y Rifampicina, entre otras.

VVC complicada

Los tratamientos recomendados son más extensos. Entre 7 y 14 días para los tratamientos locales y de 3 días para tratamientos sistémicos con Fluconazol.

En el caso de mujeres embarazadas hay que recordar que el Fluconazol está contraindicado en el primer trimestre, ya que se han reportado malformaciones fetales. El tratamiento recomendado es tópico, con azólicos.

Para infecciones por *Candida no albicans*, el tratamiento óptimo no ha sido definido. Se plantean algunos azoles no Fluconazol, orales o tópicos. Si se presentan recurrencias pueden indicarse cápsulas de gelatina de áci-

Recomendaciones en caso de VVC complicada

- Cultivo e identificación, ya que los tratamientos para la VVC no complicada, suelen no ser tan efectivos.
- Tratamientos tópicos más largos (7 a 14 días), o 3 dosis de fluconazol (100, 150 ó 200 mg) los días 1-4 y 7.
- Tratamiento supresivo, por 6 meses

do bórico diarias por 2 semanas. Si los síntomas persisten o se documentan recaídas se sugiere derivar al equipo Infectológico.

Los regímenes supresivos o de profilaxis secundaria deben ser bien categorizados an-

tes de su indicación (Tabla 3). Estos regímenes son efectivos pero en el 30 a 50 % de las pacientes puede haber recurrencia después de que se discontinúa el tratamiento.

Tabla 3. Tratamiento supresivo en VVC recurrente

Fluconazol 150 mg	VO	1 vez por semana
Clotrimazol 500 mg	tabl vaginal	1 vez por semana
Ketoconazol 100 mg	VO	1 vez por día

Seguimiento

Debe indicarse a los pacientes que será necesario la consulta si los síntomas persisten o reaparecen dentro de los dos meses de finalizado el tratamiento.

Con respecto al manejo de la pareja sexual, no se recomienda indicar terapia antifúngica preventiva. Sólo una minoría de los hombres presenta signos clínicos de Balanitis, los cuales sí requieren tratamiento.

- En pacientes con síntomas clásicos, se indicará tratamiento local. Con buena respuesta no es necesaria la documentación microbiológica.
- En caso de embarazo el tratamiento es local. Se debe contraindicar el uso de Fluconazol por su asociación con malformaciones craneofaciales.
- En caso de recurrencia se indicará tratamiento local.

Tricomoniasis

Esta infección provocada por un protozoo, la *Trichomona vaginalis*.

Las mujeres pueden estar asintomáticas o tener flujo profuso amarillo verdoso, maloliente, con Vulvovaginitis. La mayor parte de los hombres infectados no tiene síntomas; otros presentan signos y síntomas similares a la Uretritis no gonocócica.

En el embarazo, esta infección se ha asociado a complicaciones tales como ruptura prematura de membranas, parto prematuro y nacimiento de bebés con bajo peso.

Diagnóstico

Se realiza por examen microscópico directo de la muestra de flujo vaginal, con una sensibilidad del 60 al 70 %. Las muestras tomadas no se deben refrigerar y deben ser examinadas en fresco o sea en forma inmediata, ya que sino disminuye la posibilidad la sensibilidad del método. Si esto no es posible, para poder leerla en diferido se podrá realizar una tinción de GIEMSA. El cultivo, es un método más sensible pero poco disponible en nuestro medio, y los estudios de biología molecular (PCR), se utilizan sólo con fines de investigación.

Tratamiento

Las drogas recomendadas para el tratamiento de la Tricomoniasis son los nitroimidazólicos, por vía oral. Los tratamientos locales tienen baja efectividad y no son recomendados. El Metronidazol (MNZ) o Tinidazol en dosis de 2 g por vía oral en monodosis o Metronidazol 500 mg cada 12 horas durante 7 días, tienen una eficacia mayor al 90 %. Los tratamientos locales tienen menor eficacia y no están recomendados.

Las embarazadas, tanto sintomáticas como asintomáticas, deben recibir tratamiento. El Metronidazol es una droga clase B (FDA) que no ha demostrado teratogenicidad en el embarazo.

La pareja sexual debe recibir tratamiento aunque se encuentre asintomática. Los pacientes bajo tratamiento deben utilizar un método de barrera para evitar la transmisión sexual hasta finalizado el mismo.

Es importante recordar que aquellas pacientes que reciben Metronidazol no deben consumir alcohol hasta después de 24 horas de haber finalizado el tratamiento, en el caso del Tinidazol se debe extender a 72 horas para evitar el efecto Disulfiram.

Seguimiento

No es necesario solicitar estudios diagnósticos en las pacientes que evolucionan en forma asintomática. Si las pacientes presentan persistencia de los síntomas pese al tratamiento y se descarta reinfección, debe indicarse un segundo curso de tratamiento con Metronidazol 500 mg, cada 12 horas por 7 días, Tinidazol 2 g como única dosis (si recibió antes monodosis de Metronidazol). En caso de obtener un nuevo fracaso con este régimen, se recomienda la administración de Metronidazol o Tinidazol 2 g cada 24 horas, durante 5 días. En caso de no haber respuesta, deben ser derivadas a Infectología y solicitar cultivo en centros de referencia, a fin de determinar test de sensibilidad.

Vaginosis bacteriana

Se trata de un síndrome caracterizado por el desplazamiento de la flora normal vaginal, donde predominan los lactobacilos, por una flora polimicrobiana donde predominan microorganismos anaerobios (*Prevotella* sp, *Mobilincus* sp) *Gardnerella Vaginalis* y *Mycoplasmas hominis*. La *Vaginosis bacteriana* es la infección vaginal más prevalente en mujeres en edad fértil. La prevalencia global en los Estados Unidos es del 20 al 25 %, en poblaciones de riesgo para ITS y puede elevarse al 50 o 60 %. Es importante tener en cuenta que más del 50 % de las mujeres con este proceso son asintomáticas.

Sus manifestaciones clínicas y microbiológicas se conocen en detalle. Sin embargo, la patogenia del síndrome aún es desconocida.

Por otra parte, las pacientes con historias de múltiples parejas sexuales, pareja sexual nueva, antecedentes de ITS previa y sangrado intermenstrual, tienen mayor riesgo de adquirir *Vaginosis bacteriana*. Las mujeres sexualmente no activas raramente están afectadas.

Patogenia

La vagina mantiene un nicho ecológico dinámico. La flora colonizante habitual forma un ecosistema capaz de evitar el sobrecrecimiento de microorganismos potencialmente patógenos. Los lactobacilos ejercen un efecto protector por medio del metabolismo anaerobio del glucógeno, logrando mantener un pH vaginal entre 3,5 y 4,5.

La alteración del ecosistema, como consecuencia de procesos infecciosos de origen endógeno o exógeno, da lugar al incremento del pH y a la invasión de la flora Gram negativa y anaerobia, generándose vaginitis específicas e inespecíficas. La *Vaginosis bacteriana* ocupa un lugar preponderante dentro de las Vaginitis inespecíficas.

Manifestaciones clínicas

El síntoma orientador de la Vaginosis bacteriana es el flujo genital con olor característico, y en algunas ocasiones con prurito. Las recurrencias son frecuentes. Sin embargo, el 50 % de las pacientes son asintomáticas; en estos casos, el significado clínico de esta infección es incierto. Los hallazgos microbiológicos

tanto en caso de pacientes sintomáticos como asintomáticos son idénticos.

Diagnóstico

El diagnóstico puede confirmarse mediante examen ginecológico y test de Gram de la muestra de flujo vaginal. No se recomienda realizar cultivos de flujo vaginal para realizar el diagnóstico. Para este fin, se recomienda realizar un hisopado de la pared lateral alta de la vagina y la colocación del espéculo en la toma de la muestra.

Los criterios clínicos requieren la confirmación de al menos tres de los siguientes signos o síntomas, de acuerdo con los criterios de Amsel:

- pH mayor de 4,5.
- Liberación de olor aminado, al reaccionar con una gota de KOH al 10 %.
- Más del 20 % de células epiteliales cubiertas por coccobacilos (Clue cells) en el examen directo.
- Flujo homogéneo, blanquecino, no inflamatorio, adherente sobre las paredes de la vagina.

Si la muestra se contamina con secreciones cervicales, el pH puede ser falsamente elevado. La contaminación de la muestra con sangre, semen y/o ducha vaginal reciente puede interferir con el resultado del pH.

El CDC recomienda realizar un screening en el primer control obstétrico de embarazadas sintomáticas con Vulvovaginitis, lo mismo que en el caso de de pacientes sintomáticas con factores de riesgo (antecedente de parto prematuro o de bebé previo con bajo peso al nacer).

Los estudios de Biología molecular (PCR) en secreciones genitales pueden ser de utilidad, pero aún se encuentran en etapa de evaluación. El estudio citológico de cuello (Papanicolau) puede orientar el diagnóstico, pero tiene baja sensibilidad. Otros tests comerciales disponibles son las tarjetas para detección de pH elevado y aminas, y un método automatizado para detectar ADN específico. Todos estos métodos resultan más costosos que los convencionales.

Complicaciones

Las bacterias implicadas en la *Vaginosis bacteriana* pueden ascender al tracto genital superior tanto en mujeres embarazadas como en no embarazadas. Se han cultivado estos agentes en muestras de endometrio, confirmando corioamnionitis histológica secundaria. Se postula que los microorganismos causantes podrían estimular la síntesis de citoquinas, que generarían el parto prematuro, si bien todavía existe controversia al respecto.

La *Vaginosis bacteriana* ha sido asociada a diferentes patologías: parto prematuro, Endometritis postparto, enfermedad inflamatoria pelviana post-aborto, celulitis muñón vaginal posthisterectomía, anomalías en el PAP y riesgo aumentado de ITS.

La asociación entre ETS y *Vaginosis bacteriana* se produciría por la falta de *Lactobacillus* productores de peróxido de hidrógeno, que alteraría las defensas locales y predispondría a infecciones por estos agentes, incluido el virus del VIH.

Tratamiento

El tratamiento de la *Vaginosis bacteriana* en mujeres *no embarazadas* sintomática disminuye los síntomas, reduce los riesgos de complicaciones infecciosas post-procedimientos (abortos, histerectomía colocación de DIU) y la adquisición de otras ITS. Todas las mujeres con infecciones sintomáticas deben ser tratadas.

Durante el embarazo, el tratamiento tiene además otros beneficios potenciales disminuye los riesgos de endometritis, enfermedad inflamatoria pelviana, y celulitis del muñón vaginal.

En relación a la asociación entre *Vaginosis bacteriana* y la amenaza del parto prematuro, los resultados son controvertidos. En la actualidad se recomienda la pesquisa diagnóstica de *Vaginosis bacteriana* en embarazadas asintomáticas sólo en aquellas con antecedentes de parto prematuro en los últimos tres años.

En la Tabla 3 se detallan las recomendaciones de tratamiento. Los esquemas terapéuticos con Metronidazol oral tiene una eficacia del 84 al 96 %, y los tratamientos locales son ligeramente inferiores (75 %). Los tratamientos con Clindamicina tienen eficacia similar al Metronidazol.

Para embarazadas, sólo se recomiendan

tratamientos por VO, ya que el tratamiento local no logra adecuadas concentraciones en tracto genital superior y se especula que no previene las complicaciones de la *Vaginosis bacteriana* durante el embarazo.

Los preparados intravaginales pueden alterar la calidad de los preservativos y diafragmas, y esto debe ser comentado con los pacientes.

Tabla 3. *Tratamiento de la Vaginosis bacteriana*

Regímenes recomendados en la mujer en edad fértil

- MNZ 500 mg VO, cada 12 horas, durante 7 días.
- MNZ gel 0,75%, aplicación de 5 g intravaginal, cada 24 horas, durante 5 días
- Clindamicina crema 2 %, aplicación de 5 g intravaginal nocturna, durante 7 días.

Regímenes alternativos:

- Clindamicina 300 mg cada 12 horas VO durante 7 días.
- Clindamicina óvulos 100mg intravaginal nocturna, cada 24 horas, durante 3 días.
- Régimen recomendado para la embarazada:
- MNZ 500 mg VO, cada 12 horas, durante 7 días.
- MNZ 250 mg VO, cada 8 horas, durante 7 días.
- Clindamicina 300 mg VO, cada 12 horas, durante 7 días.

Seguimiento

En mujeres en edad fértil sólo se plantean nuevos controles clínicos si los síntomas reaparecen. En caso de fracaso, se indicará un tratamiento alternativo, diferente al del primer ciclo.

En el 30 % de las mujeres la infección recurrirá en los siguientes 3 meses. En caso de *Vaginosis bacteriana* recurrente, se podrá indicar profilaxis con Metronidazol en gel 0,75%, 2 veces por semana por 6 meses, luego de completar el esquema terapéutico antes descrito.

No es recomendado ni el tratamiento, ni el control de la pareja sexual. El control post tratamiento sólo está indicado en las mujeres embarazadas.

Consideraciones especiales.

Alergia medicamentosa

A los pacientes con intolerancia o alergia al MNZ, se recomienda administrar clindamicina por VO o local. Si se trata de intolerancia oral al MNZ, puede plantearse el tratamiento tópico con el mismo agente.

Embarazo

Todas las pacientes sintomáticas con estudios que documenten el diagnóstico deben recibir tratamiento. El CDC recomienda tratamientos sistémicos planteando como primera opción el MNZ. La FDA clasifica este medicamento como droga clase C. No se ha descrito toxicidad en el embarazo.

Un grupo diferente es el de aquellas pacientes embarazadas con riesgo de parto prematuro quienes requieren evaluación diagnóstica y eventual tratamiento. El screening debe solicitarse en el primer control prenatal, aunque aún no se ha definido el esquema más adecuado de tratamiento. En 3 de 4 estudios randomizados publicados se ha demostrado que el régimen oral pudo reducir el parto prematuro.

Algunas reflexiones

- En las mujeres embarazadas con *Vaginosis bacteriana sintomáticas*, el tratamiento acelera la resolución de los síntomas (I-A).
- Las mujeres con riesgo de PP pueden beneficiarse del *screening* y el tratamiento de la *Vaginosis bacteriana* (I-B).
- No se aconseja el *screening* sistemático, ni el tratamiento en las mujeres *asintomáticas* y sin factores de riesgo para PP (I-B).
- Si el tratamiento es necesario, vía oral durante 7 días con Metronidazol o Clindamicina (I-B).
- Se recomienda cultivo de control, un mes después del tratamiento, para documentar la curación (III-L).

- 1.** Landers DV, Wiesenfeld HC, Heine RP, et al. Predictive value of the clinical diagnosis of lower genital tract infection in women. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1004–10.
- 2.** Nyirjesy P. Vulvovaginal Candidiasis and Bacterial Vaginosis. *Infect Dis Clin N Am* 2008; 22:637–652.
- 3.** Sobel JD, Brooker D, Stein GE, et al. Single oral dose fluconazole compared with conventional topical therapy of Candida vaginitis. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 172:1263–8.
- 4.** Sobel JD. Recurrent vulvovaginal candidiasis: a prospective study of the efficacy of maintenance ketoconazole therapy. *N Engl J Med* 1986; 315:1455–8.
- 5.** Eckert LO, Hawes SE, Stevens CE, et al. Vulvovaginal candidiasis: clinical manifestations, risk factors, management algorithm. *Obstet Gynecol* 1998; 92:757–65.
- 6.** Davidon F, Mould RF. Recurrent genital candidosis in women and the effect of intermittent prophylactic treatment. *Br J Vener Dis* 1978;54:176–83. Sobel JD, Ferris
- 7.** Paavonen J, Mangioni C, Martin MA, et al. Vaginal clindamycin and oral metronidazole for bacterial vaginosis: a randomized trial. *Obstet Gynecol* 2000; 96:256–60.
- 8.** Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *MMWR Recomm Rep* 2006;55(RR-11):51–6.
- 9.** D, Schwebke J, et al. Suppressive antibacterial therapy with 0,75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 194:1283–9.
- 10.** Koumans EH, Kendrick JS, CDC Bacterial Vaginosis Working Group. Preventing adverse sequelae of bacterial vaginosis: a public health program and research agenda. *Sex Transm Dis* 2001; 28:292–7.

Cervicitis

Infección por *Chlamidia trachomatis*

En las últimas décadas, la *Chlamydia trachomatis* ha resultado el microorganismo de mayor prevalencia entre los agentes causales de infecciones de transmisión sexual (ITS) que se detectan en países desarrollados. En los Estados Unidos, por ejemplo, se han reportado prevalencias de 2 al 33 % en mujeres sexualmente activas.

Se trata de un microorganismo intracelular que ingresa al organismo por vía genital y se aloja en el endocérvix, donde puede persistir largo tiempo. Desde allí puede ascender al endometrio, trompas de falopio, y la cavidad peritoneal en forma asintomática. Este agente puede ocasionar obstrucción tubaria por hipersensibilidad, generalmente después de repetidas reinfecciones.

La infección perinatal se produce por vía ascendente, luego de la ruptura de membranas. Aunque también se han reportado casos de infección neonatal en recién nacidos por cesárea con membranas intactas.

Los factores de riesgo epidemiológicos para adquirir una infección por este agente se presentan en menores de 20 años, solteras, precoces en el inicio de la actividad sexual, con cervicitis mucopurulenta y que usan anticonceptivos orales como método anticonceptivo.

Manifestaciones clínicas

Las infecciones por *Chlamydia trachomatis* son asintomáticas en la mayor parte de los pacientes.

Las mujeres con cuadros sintomáticos pueden tener flujo vaginal, sangrado intermenstrual, disuria y dolor pelviano.

Cuando se trata de mujeres en edad fértil, este agente puede ocasionar Salpingitis, Síndrome uretral agudo, Bartolinitis, Proctitis, infertilidad tubaria, embarazo ectópico, Endome-

tritis y dolor pelviano crónico.

Los hijos de madres portadoras postparto vaginal tienen un riesgo estimado de conjuntivitis del 18 al 50 % y de Neumonía del 11 al 18 %. La Conjuntivitis se manifiesta entre la segunda y cuarta semana de vida. La Neumonitis debe sospecharse cuando los pacientes manifiestan apneas, infiltrados intersticiales bilaterales con hiperinsuflación y afebriles.

Diagnóstico

Los métodos más utilizados para el diagnóstico son la inmunofluorescencia directa (IFD), el enzimo inmunoensayo (EIE), los tests rápidos y la detección de ADN específico a través de métodos de biología molecular (PCR).

Con la técnica de IFD, el anticuerpo monoclonal se aplica a la impronta del material tomado en el portaobjeto y, luego se observa en el microscopio. La sensibilidad es del 70 % y la especificidad del 98 % en relación en poblaciones con una prevalencia de infección del 5 %, con respeto al cultivo.

El EIE requiere el uso de espectrofotómetro y alcanza una sensibilidad del 92 al 97 % y una especificidad del 67 al 91 %, y en general, requiere de confirmación por otra técnica.

Los tests rápidos presentan una importante ventaja: pueden realizarse en el consultorio, pero tiene menor sensibilidad y especificidad que la IFI y EIE. Las técnicas de biología molecular (reacción de cadena polimerasa-PCR o reacción de ligasa (LCR) pueden realizarse en orina, material vaginal y muestra endocervical. Presentan sensibilidades del 98 % y especificidades del 99 %. Es especialmente útil como control post-tratamiento ya que la IFD, puede dar positiva por varios meses después de un tratamiento exitoso.

En nuestro medio, los cultivos en líneas celulares son muy costosos y técnicamente complejos, por lo que no se utilizan de rutina.

En el recién nacido el diagnóstico de Conjuntivitis se realiza por los mismos métodos directos antes mencionados. La toma de la muestra se realiza con hisopo de dacron en la conjuntiva comprometida evertida, en forma enérgica, ya que debe remover material celular y no exudado. Ante un paciente con Neumonitis, el diagnóstico se confirma con la obtención de muestras de secreciones respiratorias y su procesamiento para cultivo, IFI o PCR.

El *screening* rutinario en embarazadas, resulta costo-efectivo en regiones donde la incidencia de infección supera el 5 %. En regiones de baja incidencia el estudio debe solicitarse en las siguientes circunstancias: cervicitis mucopurulenta, antecedentes de ITS, mujeres menores de 20 años de edad que no usan métodos de barrera para el control de la natalidad, sin pareja estable o tiene múltiples parejas sexuales.

Tratamiento

La Eritromicina, la Doxiciclina, la Amoxicilina y la Azitromizina son antibióticos eficaces para las infecciones por *Chlamydia trachomatis* (Tabla 1).

Para que el tratamiento sea efectivo, lo tiene que hacer también la pareja sexual de la

paciente. Esto involucra todas las parejas sexuales en los 60 días previos al diagnóstico.

Se aconseja el sexo protegido hasta que la pareja haya finalizado el tratamiento (hasta el séptimo día después de finalizado el tratamiento en el régimen diario o de monodosis).

Si se diagnostica una infección en el recién nacido (Conjuntivitis o Neumonitis), deberá utilizarse un ATB macrólido por vía oral. Los antibióticos recomendados son eritromicina, claritromicina y azitromicina (Tabla 2). El tratamiento de la conjuntivitis es por vía oral porque tiene la finalidad no sólo de curar la infección ocular, sino también de decolonizar el tracto respiratorio, y prevenir la Neumonitis por este agente en los primeros meses de vida.

Cuando se diagnostique la infección en un recién nacido, también deberán recibir tratamiento los padres, aunque estén asintomáticos.

Tabla 1. Regímenes recomendados para tratamiento de *Chlamydia trachomatis* en el embarazo

Antibiótico	Dosis por toma/ intervalo	Duración del tratamiento
Eritromicina base	500 mg c/6 hs.	7 días
Eritromicina base	250 mg c/6 hs.	4 días
Amoxicilina	500 mg c/8 hs.	7 días
Azitromicina	1g c/24 hs.	1 a 4 días
Tetraciclina y doxiciclina	Contraindicadas	

Tabla 2. Tratamiento de *Chlamydia trachomatis* en recién nacidos

Antibiótico	Dosis por toma/ intervalo	Duración del tratamiento
Eritromicina	50 mg/kg/día c/8 hs.	10 a 14 días
Claritromicina	15 mg/kg/día c/12 hs.	10 a 14 días
Azitromicina	10 mg/kg/día c/24 hs.	5 días

Muchas infecciones post-tratamiento se deben a fallas en el propio tratamiento (cuando queda incompleto en el caso índice o su pareja sexual, o bien, por exposición a nuevas parejas). Las re-infecciones exponen a los pacientes a un nuevo riesgo de enfermedad inflamatoria pelviana, entre otras complicaciones.

Se sugiere el control del tratamiento en episodios confirmados especialmente dentro de los tres meses en adolescentes, y en mujeres sexualmente activas dentro de los doce meses.

Los resultados de los estudios realizados durante los primeros meses después de finalizado el tratamiento suelen ser de difícil interpretación. La única solicitud justificada de realizarlo es cuando se trata de una paciente embarazada. A estas pacientes el CDC recomienda realizar un cultivo después de la tercera semana de tratamiento como prueba confirmatoria del éxito terapéutico.

Es preciso recordar que la presencia de fragmentos de microorganismos, o microorganismos muertos, pueden determinar falsos positivos con ciertos métodos diagnósticos, como la IFI (en los siguientes 3 meses) y la PCR, pero por menor tiempo.

Infección gonocócica

En los Estados Unidos se reportaron en el año 2006, 300.000 nuevos casos de infecciones gonocócicas, y una prevalencia en embarazadas del 1 al 7 %.

En nuestro país desconocemos datos de la prevalencia de esta infección. Un aspecto importante en la epidemiología de este agente es la existencia de cepas resistentes a la Penicilina y en regiones de Asia, Islas del Pacífico y Estados Unidos a las quinolonas.

Además, es frecuente la coinfección con *Chlamydia trachomatis*, motivo por el cual el asilamiento de cualquiera de los dos agentes es indicación de tratamiento para ambos cuadros.

En mujeres (embarazadas y no embarazadas) con infecciones gonocócicas, también es frecuente la Cervicitis asintomática. Sin tratamiento adecuado, estas pacientes pueden transmitir la infección a sus parejas y sus hijos.

Entre las manifestaciones clínicas más comunes en las mujeres se reportan las Cervicitis y Salpingitis (Tabla 3).

La mayor parte de las mujeres con Cervicitis, la manifiestan en los 10 días post-exposición. Los síntomas son: aumento del exudado cervical, disuria, y hemorragia intermenstrual desencadenada por el coito. El dolor abdominal o pelviano puede ser manifestación de infección ascendente. Un 50 % de las mujeres con gonococcia padece infección rectal.

La enfermedad diseminada se puede manifestar hasta en 0,5 al 35% de las pacientes infectadas. En el embarazo tiene una baja prevalencia (en algunas series 0,04 a 0,09%). Se manifiesta principalmente con un síndrome de poliartritis y dermatitis. En este síndrome los primeros síntomas son las poliartralgias de rodillas, codos y articulaciones distales, generalmente es asimétrica y oligoarticular. Semiológicamente se detectan signos de artritis o tenosinovitis en al menos 2 articulaciones.

El 75 % de los pacientes presentan una dermatitis característica, donde predominan las pápulas, pústulas con componente hemorrágico, flictenas hemorrágicas y lesiones similares al ectima gangrenoso. Se manifiestan en las extremidades y suelen ser numerosas (de 30 a 40). El paciente, en general, está febril y tóxico. Si el tratamiento no es precoz la artritis pasa a ser séptica.

La Meningitis, Endocarditis, Osteomielitis, shock séptico y el síndrome de dificultad respiratoria son manifestaciones excepcionales. Algunas condiciones del huésped predisponen la manifestación de la Bacteriemia tales como déficit del complemento.

En el embarazo se asocia con aborto espontáneo, parto prematuro, rotura prematura de membranas e infección fetal. El cuadro sistémico es similar al descrito en el adulto. La EPI y la Perihepatitis son menos frecuentes.

En el recién nacido la conjuntivitis se caracteriza por ser de manifestación en la primera semana de vida, y, muy sintomática (supuración y edema palpebral). Sin tratamiento puede evolucionar a la ceguera. La profilaxis con colirios (Nitrato de plata al 1 % y otros) es muy eficaz en su prevención. La infección sistémica, y la artritis son muy infrecuentes.

Tabla 3. Manifestaciones clínicas de la infección por *Neisseria gonorrhoea* en la mujer.

Cervicitis	Corioamnionitis
Proctitis	Endometritis
Artritis	Enfermedad Inflamatoria pelviana
Bacteriemia	Aborto séptico
Absceso de las glándulas de Bartolino/Skeene	Infección sistémica
Salpingitis	Uretritis

Diagnóstico

Para el diagnóstico en mujeres, la muestra de mayor rendimiento es la endocervical, y debe sembrarse en medios selectivos (Thayer Martín) cuya lectura se realiza entre 24 y 48 horas. Otros materiales de alto rendimiento son los hisopados rectales, faríngeos y el hemocultivo.

Es muy importante realizar la siembra del material inmediatamente después de la toma de la muestra, ya que el gonococo es muy lábil y requiere de especiales condiciones ambientales para su desarrollo. La obtención de un cultivo positivo permite la posibilidad de realizar además el antibiograma.

La tinción de Gram identifica los diplococos Gram (-). Este método tiene menor sensibilidad en muestras endocervicales (80 %), en comparación con las muestras de secreción uretral de hombres sintomáticos (con una sensibilidad de cerca del 95 %). Por eso, una muestra obtenida de una mujer con exa-

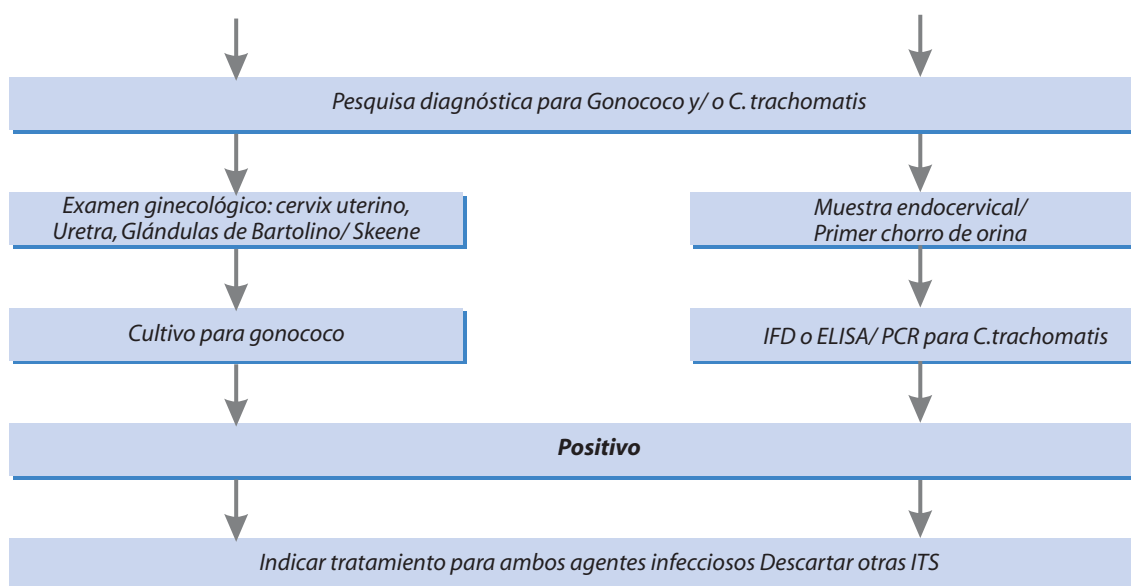
men directo negativo, siempre se debe sembrar en medios selectivos antes de descartar el diagnóstico.

En caso de sospecha de infección diseminada se deben realizar hemocultivos (3 muestras) o toma de muestras de líquido articular. Se debe alertar al microbiólogo sobre la sospecha clínica para que utilice medios selectivos de cultivo.

En pacientes con infección diseminada puede aislarse el gonococo en uretra o endocérnix al menos en 80 % de los casos.

Las candidatas para realizar los estudios diagnósticos son aquellas pacientes que presentan factores de riesgo: adolescentes y adultas jóvenes con parejas no estables y antecedentes de ITS. En el caso de embarazadas se recomienda el screening en grupos de alto riesgo durante el primer control obstétrico y en el tercer trimestre (Algoritmo 1).

Algoritmo 1: Manejo de infecciones gonocócicas y por *Chlamydia trachomatis*



Tratamiento

Como ya fue explicado todo paciente con diagnóstico de infección por *Chlamydia trachomatis* debe iniciar un tratamiento empírico frente a gonococo, debido a la elevada tasa de infección mixta y a la dificultad de recuperar la *Neisseria gonorrhoeae* en los cultivos. También deben descartarse otras ITS (Sífilis HVB y VIH).

La pareja sexual requiere igual evaluación y tratamiento. Deben ser incluidas en la pesquisa todas las personas con exposición sexual en los 60 días previos al diagnóstico.

La elección del tratamiento antibiótico empírico, dependerá de la resistencia que exista en la región.

La OMS recomienda que en áreas de resistencia a la Penicilina superior al 1 %, se utilicen cefalosporinas de segunda o tercera generación, y con resistencia a las quinolonas mayor al 5 %, no debieran considerarse para el tratamiento empírico.

En la Argentina, según el laboratorio nacional de ITS del INEI – ANLIS, Dr. Carlos Malbrán, la resistencia a las quinolonas es de

alrededor del 20 % como promedio, con variaciones regionales. Si bien es necesario continuar con la vigilancia de resistencia, esta droga no debería ser utilizada en forma empírica.

Los tratamientos posibles son enunciados en la Tabla 4. En la práctica, aconsejamos indicar cefalosporinas de tercera generación, y dentro de ellas, la Ceftriaxona, que por su costo y su modalidad de administración se convierte en el esquema de tratamiento de elección. También resulta útil la espectinomina, aunque es más cara, y Cefalosporina de tercera generación por vía oral, como la Cefixima.

En la embarazada también se prefiere indicar Cefalosporinas de tercera generación, especialmente la Ceftriaxona.

Aquellos pacientes con diagnóstico de Conjuntivitis por gonococo deben recibir tratamiento con Ceftriaxona IM, dosis única.

Los que presentan diagnóstico de artritis o enfermedad sistémica requieren tratamiento con Cefalosporinas de tercera generación IM o EV durante 7 días. En casos de Meningitis el tratamiento debe extenderse a por lo menos 14 días.

Tabla 4. Tratamiento de la gonococcia.

Infección no complicada: Unica Dosis	Infección complicada: 7 días
Ceftriaxona 125 mg IM	Ceftriaxona 1g EV o IM/ día
Cefotaxima 500 mg IM	Cefotaxima 1g cada 8 hs EV
Cefoxitina 1000 mg IM	Ceftixozima 1g cada 8 hs EV
Espectinimicina 2 g IM cada 12 hs	Espectinimicina 2 g IM cada 12 hs
Cefixima 400 mg VO	
Ciprofloxacina 500 mg VO	
Ofloxacina 400 mg VO	

Prevención

En el adulto se debe recomendar el uso de métodos anticonceptivos de barrera, en caso de contacto sexual con parejas ocasionales o con antecedentes de ITS.

En los recién nacidos, el empleo de colirios tópicos después del parto resulta una medida adecuada para la prevención de la transmisión vertical de este agente. Los hijos de madres con infección no tratada deben recibir Ceftriaxona 125 mg IM en dosis única.

En todo recién nacido con diagnóstico confirmado por este agente, se debe indicar, al igual que en los adultos, tratamiento para *Chlamydia trachomatis* y descartarse otras infecciones de transmisión sexual.

La vigilancia a la resistencia en nuestro país, la lleva a cabo el Laboratorio Nacional de Resistencia en ITS del INEI – ANLIS, Dr. Carlos Malbrán (ets@anlis.gov.ar), donde se pueden hacer consultas, y remitir las cepas para su caracterización.

- 1.** Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. *MMWR Recomm Rep* 2006; Aug 4; 55(RR-11):1-94.
- 2.** Vaginitis in Pregnancy. In: *Infections in Pregnancy*. 2nd edition. New York: John Wiley & Sons; 1997: 39-48.
- 3.** Schwebke JR. Bacterial vaginosis. *Curr Infect Dis Rep* 2000; 2:14-7.
- 4.** Hillier SL et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The vaginal infections and prematurity Study group. *N Engl J Med* 1995; 333:1737-42.
- 5.** Pastore LM et al. Risk score for antenatal bacterial vaginal: BV PIN points. *J Perinatol* 2002; 22:125-32.
- 6.** Carey JC et al. Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. National Institute of Health and Human Development network of Maternal-Fetal medicine Units. *N Engl J Med* 2000; 342:534-40.

Ruptura prematura y prolongada de membranas (RPPM)

Introducción

La ruptura prematura de membranas (RPM) se presenta en el 2 al 10 % del total de embarazos, y en alrededor de un tercio de los partos prematuro. Cuando la ruptura de membranas se produce antes del comienzo del trabajo de parto, y se prolonga más de 12 horas, se denomina ruptura prematura y prolonga de membranas (RPPM).

Según cifras del grupo colaborativo en Sudamérica, NEOCOSUR, el parto prematuro complica un 10 % de los embarazos, y es responsable del 75 al 80 % de la mortalidad perinatal. Para EEUU, representa aproximadamente el 20 % de las muertes perinatales, y un costo al sistema de salud, superior a 4 billones por año (referencia Infections in Obstetrics In Inf Dis Clin North 1997).

Existen evidencias de una asociación entre la infección ascendente desde el tracto genital inferior y la RPPM como causa, y otras veces como consecuencia de la ruptura de membranas. La corioamnionitis es la complicación materna más frecuente, está presente en alrededor del 20 % de todas las RPPM, aunque la mayor parte de las veces tiene un curso asintomático.

Existe cierta controversia en la bibliografía sobre la evaluación, el tratamiento y el seguimiento de las mujeres con RPPM. El propósito de este documento es revisar el conocimiento actual y consensuar el manejo de esta patología.

Patogenia

Se han identificado numerosos factores que aumentan el riesgo de ruptura prematura de membranas (Tabla 1). La infección intra-amniótica y la hemorragia decidual por desprendimiento placentario, etc., producen la liberación de proteasas en el tejido coriodecidual y líquido amniótico, y conduce a la ruptura de membranas. Procedimientos uterinos invasivos realizados durante el embarazo (como amniocentesis, muestreo de vellosidades coriónicas, fetoscopia, y cerclaje cervical) pueden dañar las membranas, causando la fuga, pero éstos son raras causas de parto prematuro PROM.

Tabla 1. Factores de riesgo para ruptura prematura de membranas en embarazos pretérmino.

(Datos de ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics)

1. Factores maternos

- Rotura prematura de membranas (RPM) en embarazos previos (riesgo de recurrencia: 16 % - 32 % en comparación con el 4 % en mujeres con antecedentes de embarazo y parto normal).
- Tratamiento crónico con corticoides.
- Sangrado vaginal.
- Pacientes con enfermedades del colágeno (Síndrome de Ehlers-Danlos, lupus sistémico eritematoso).
- Traumatismo abdominal directo.
- Amenaza de parto prematuro.
- El hábito de fumar.
- El uso de drogas ilícitas (cocaína).
- Anemia.
- Bajo índice de masa corporal (IMC <19,8 kg/m²)
- Deficiencias nutricionales de Cobre y Ácido ascórbico.
- Bajo nivel socioeconómico.
- Madres solteras.

2. Factores útero-placentarios

- Anormalidades uterinas (como Septum uterino).
- Desprendimiento placentario (10 % - 15 % de los prematuros con RPM).
- Incompetencia cervical.
- Conización de cuello uterino.
- Acortamiento cervical en el 2º trimestre (< 2,5 cm).
- Sobredilatación uterina (polihidramnios, embarazo múltiple).
- Infección intra-amniótica (corioamnionitis).
- Múltiples exámenes de tipo vaginal bimanual.

3. Factores Fetales

- Múltiples embarazos (el parto prematuro complica el 7 % - 10 % de los embarazos gemelares).

Complicaciones

Una vez que se produce la ruptura, tanto la madre como el feto están en riesgo de sufrir distintas complicaciones. Estas deben ser tenidas en cuenta y monitoreadas para implementar un tratamiento precoz.

Complicaciones neonatales

La RPM en embarazos pretérmino, tiene 4 veces más riesgo de mortalidad perinatal, y 3 veces más morbilidad neonatal, incluido el síndrome de distrés respiratorio. Éste se produce en el 10 al 40 % de los recién nacidos prematuros, y es responsable del 40 al 70 % de las muertes neonatales. La infección intraamniótica se produce en el 15 al 30 % de las mujeres con parto prematuro y RPM, y representa el 3 al 20 % de las muertes neonatales, junto con la hemorragia intraventricular. Otras complicaciones neonatales incluyen hipoplasia pulmonar fetal (26 %, antes de las 22 semanas), deformidades esqueléticas (12 %), prolapso del cordón, oligohidramnios severo, y sepsis neonatal.

La inflamación-infección que se produce

como consecuencia de la RPPM, se ha asociado con mayor riesgo de daño neurológico fetal.

Complicaciones maternas

La Corioamnionitis es una de las complicaciones más importantes. Tienen mayor riesgo las pacientes con oligoamnios severo, múltiples exámenes vaginales, mayor tiempo de latencia y menor edad gestacional (13 al 60 % en pretérmino y 1 % en embarazos de término). Las pacientes con RPPM tienen mayor riesgo de operación cesárea por malpresentación, y Endometritis postparto.

Diagnóstico

La paciente que consulta con signos y síntomas sugestivos de APP o RPM requiere una evaluación integral: anamnesis, examen físico general y ginecológico.

La sospecha diagnóstica de RPM es fundamentalmente clínica. Las pacientes suelen referir pérdida de líquido acuoso por genitales, y muchas veces se confirma por especuloscopia directa (con espéculo estéril).

Para la confirmación diagnóstica, se describen tres signos, que son los más importantes:

1. *La visualización de líquido claro en fondo de saco vaginal posterior o la salida de líquido amniótico por el orificio cervical.*
2. *Pérdida de líquido con pH alcalino, corroborado por el test de nitrazina (viraje del papel azul al amarillo).*
3. *Prueba de cristalización positiva, a través de la observación microscópica del líquido amniótico.*

Estas pruebas pueden tener falsos positivos y negativos, que deben ser consideradas.

Todavía no contamos con una prueba que sea lo suficientemente sensible y específica para que su resultado sea inequívoco.

La disminución del volumen del líquido amniótico (por Leopold o por ecografía) por sí sola, no confirma el diagnóstico, pero debe completarse la evaluación para descartar o confirmar la RPM.

Evaluación inicial

El manejo inicial de una mujer con sospecha de presentar RPPM en embarazos pretérmino debe centrarse en confirmar el diagnóstico, validar la edad gestacional, evaluar la vitalidad fetal, y con estos resultados definir si se puede implementar un manejo expectante.

Las contraindicaciones absolutas de manejo expectante son:

- Corioamnionitis clínica: sospecharla con taquicardia fetal, taquicardia materna, fiebre materna, dolor a la palpación uterina, pérdida de LA de aspecto purulento.
- Pruebas que demuestren sufrimiento fetal.

En pacientes con embarazos de más de 34 semanas de EG, se aconseja planificar el nacimiento, ya que son mayores los riesgos potenciales, que el beneficio teórico de continuar el embarazo.

Al ingreso se debe solicitar:

1. *Laboratorio general:* hemograma completo, glucemia, GOT/GPT, fosfatasa alcalina, y uremia, grupo y factor sanguíneo.
2. *Estudios microbiológico:* urocultivo, hisopado vaginal y rectal para búsqueda de *Streptococcus agalactiae*, EGB (aclarar en la orden *búsqueda de EGB*), y cultivo cervical para búsqueda de gonococo (especificar en la orden, *búsqueda de gonococo*). El microbiólogo necesita saber cuál es el motivo del estudio para utilizar medios de cultivo, que tengan mayor rédito diagnóstico.
3. *Estudios serológicos:* Revisar los estudios solicitados durante el embarazo, y siempre solicitar VDRL u otra prueba no treponémica para Sífilis (aunque la última haya sido el mes pasado). Si no están completos, es una buena oportunidad para recabar lo que falta. Si no tiene VIH y serología para Chagas, solicitarla al ingreso del paciente. En caso de parto inminente se deberá pedir test rápido para VIH.

4. *Vacunación antitetánica.* En pacientes que recibieron su plan de vacunación completo en la infancia, sólo se indicará una dosis de refuerzo con DOBLE ADULTOS (difteria y tétanos) a quién no tenga un refuerzo en los últimos 10 años.
5. *Ecografía obstétrica, evaluación de vitalidad fetal,* y de ser posible, también de madurez pulmonar fetal.

La ecografía fetal podrá:

- Verificar la vitalidad fetal y estimar la edad gestacional.
- Apoyar el diagnóstico (LA disminuido u oligoamnios)
- Diagnosticar malformaciones fetales.
- Valorar el perfil biofísico fetal y de la situación placentaria.
- Valorar el riesgo de parto inminente mediante el examen ecográfico del cuello uterino.

Muchas de las pacientes que se internan inician ciclos con corticoides para acelerar la maduración pulmonar fetal. Es importante recordar que los corticoides son inductores de Leucocitosis, y muchas veces se mal interpreta este fenómeno como un signo indirecto de Corioamnionitis, precipitando innecesariamente la finalización del embarazo.

Se deben consensuar con el equipo tratante los intervalos en los que estos controles se repetirán. No es necesario repetir los hemogramas si la paciente está estable y sin cambios clínicos. En caso de fiebre u otros signos y o síntomas sugestivos de Corioamnionitis, se repetirá el hemograma y el urocultivo.

Los estudios citoquímicos y bacteriológicos del líquido amniótico, no son recomendados para el manejo de las pacientes con RPM. En primer lugar, la factibilidad de obtener líquido depende de la accesibilidad al saco amniótico. Por otro lado, no contamos con estudios accesibles, económicos y rápidos que nos permitan identificar las pacientes de riesgo.

Un cultivo positivo del LA en pacientes asintomáticas no es condición para interrumpir el embarazo. Uno de los elementos más predictivos de infección intraamniótica es concentración de glucosa en LA, < 10 mg/dl (sen-

sibilidad: 90 %, especificidad: 88 %, VPN 88 %). El dosaje de interleuquina 6 (IL6) y factor de necrosis tumoral (TNF) en líquido amniótico, tienen mayor sensibilidad que su determinación en sangre, pero son pruebas aún experimentales.

Abordaje terapéutico

Se indicará reposo pélvico, control de signos vitales (frecuencia cardíaca y temperatura axilar), uso de apósitos estériles, y evitar los tactos vaginales.

Las indicaciones de internación en pacientes con diagnóstico de RPPM y APP son:

- Embarazos con edades gestacionales en el límite de la viabilidad.
- Inmadurez fetal pulmonar.
- Dilatación del cuello uterino.
- Trabajo de parto.

Si bien hay controversias en el manejo ambulatorio de las pacientes con RPPM, en pacientes estables y sin complicaciones, el seguimiento ambulatorio debe ser evaluado según la condición social, ambiental, cultural, económica y geográfica de cada paciente.

Corticoides prenatales

Se ha demostrado que la administración de corticoides en mujeres con RPPM y embarazos con menos de 32 semanas de gestación (Betametasona, 12 mg IM cada 24 horas, 2 dosis en total; o dexametasona 6 mg IM cada 12 horas, 4 dosis en total), disminuyen en un 50 % la incidencia de síndrome de dificultad respiratoria, hemorragia intraventricular, y enterocolitis necrotizante.

El máximo beneficio se logra entre 24 y 48 horas después de la primera dosis, y este efecto dura al menos 7 días.

No se recomiendan cursos repetidos de esteroides ya que faltan pruebas que demuestren un beneficio adicional y pueden tener efectos adversos sobre el crecimiento fetal, y a largo plazo, con el desarrollo neurológico. Sin embargo, se plantea muchas veces una repetición de dosis o de curso completo (salvataje), cuando el tratamiento inicial lo recibió antes de las 28 semanas de gestación.

Tocolíticos

La RPPM es considerada una contraindicación relativa a la utilización de agentes tocolíticos. Aunque estos agentes pueden ser capaces de prolongar entre 24 y 48 horas el período de latencia, su uso no mejoró la morbilidad perinatal.

El beneficio de los tocólisis en RPPM parecen ser limitados, y se aconseja utilizarlos mientras se completa el curso de corticoides prenatales o hasta que se transfiera a la paciente a un centro de mayor complejidad.

Tratamiento antibiótico

Prevención de la sepsis precoz por EGB

La quimioprofilaxis intraparto (QIP) ha demostrado reducir significativamente la incidencia de la Sepsis neonatal precoz por EGB. Está indicada en todas las mujeres con cultivo positivo para EGB (vaginal o rectal, o Bacteriuria) durante el embarazo; también en todas aquellas que, aun sin cultivo realizado, presenten fiebre intraparto, hijo anterior fallecido por sepsis por EGB o parto prematuro. Se exceptúan aquellas pacientes que presenten dentro de las 5 semanas anteriores al parto, cultivo negativo para EGB (ver capítulo correspondiente) o cesárea programada (sin RPM y sin TP).

La droga de elección para el tratamiento es la Penicilina (dosis inicial: 2 mill. UI y luego 1 mill. UI cada 4 horas, hasta el parto). Deben transcurrir un mínimo de 4 horas desde su administración para lograr la máxima eficacia. Debe comenzar a administrarse cuando se rompen las membranas o cuando comienza el trabajo de parto. El tratamiento se podrá suspender después de un cultivo con resultado negativo.

El cultivo vaginal (no cervical) y perianal para búsqueda de EGB debe tomarse alrededor de las 36 semanas de gestación, y en todas las pacientes cuyo motivo de internación sea APP o RPPM.

No requieren quimioprofilaxis las pacientes con cultivo negativo. Si posteriormente el paciente desarrolla corioamnionitis, debe ser tratada con antibióticos de amplio espectro por vía endovenosa.

Existe consenso en considerar el tratamiento antibiótico en embarazos con RPPM, entre las 24 y 32 semanas de gestación.

La profilaxis antibiótica en pacientes con RPPM, prolonga el tiempo de latencia. En un meta-análisis, muestra que el nacimiento se redujo en un 30 % dentro de las primeras 48 horas y en un 20 % dentro de los 7 días, con mayor peso de nacimiento de los recién nacidos y con menor morbilidad infecciosa materna y fetal. Otros beneficios incluyen una reducción en la necesidad de Oxígeno o terapia surfactante y en la aparición de anomalías cerebrales. Esto permitiría esperar una mejoría en la mortalidad perinatal global, aunque no todos los estudios lo confirman.

Se han probado diferentes regímenes de antibióticos. En la actualidad no hay pruebas para recomendar uno más que otro. El más utilizado en EEUU (NICHD), es Ampicilina más Eritromicina, por vía intravenosa durante 48 horas, seguido por 5 días de terapia oral con Amoxicilina más Eritromicina. El uso de Amoxicilina-clavulánico se asoció con un aumento del riesgo de Enterocolitis necrotizante (ECN) (1,9 % vs. 0,5 %; P.001).

Una revisión de trabajos randomizados y comparativos con grupo placebo que incluyó 6.559 pacientes (incluye la revisión del ORACLE) publicada en 2004 por Kenyon S y col., destaca que el uso de atb demostró una reducción significativa en la frecuencia de Corioamnionitis, infección materna y sepsis

neonatal. Además contribuyeron a prolongar el período de latencia, tanto a las 48 horas como a los 7 días, disminuir la indicación de surfactante, reducir la dependencia de Oxígeno a los 28 días de vida, y mejorar los resultados de ecografía cerebral al egreso. El estudio detectó asociación significativa entre el uso de Amoxicilina clavulánico y la ECN.

En las conclusiones, los autores comentaron que el uso de antibióticos en pacientes con RPPM está validado por estos resultados.

Aún no está definido el esquema ATB óptimo (Tabla 1). Varios estudios recientes han tratado de determinar si una menor duración de la terapia antibiótica es adecuada, pero los estudios son de tamaño insuficiente y aún no se puede arribar a ninguna recomendación definitiva.

Todos los esquemas se pueden pasar a VO, luego de 48 horas de tratamiento EV. El tiempo máximo de antibióticos para Penicilina o Amoxicilina son 7 días, y 10 días para la Eritromicina.

Recordar que en una paciente con RPPM, nunca es tarde para tomar un cultivo vaginal y rectal para búsqueda de EG. Aunque la paciente esté bajo tratamiento antibiótico es importante documentar que el cultivo es negativo, sin importar si es o no, por el efecto del tratamiento antibiótico que recibe o recibió.

Tabla 1. Tratamiento antibiótico en RPP.

Esquema 1: Penicilina 4 mill ó Ampicilina 2 g, EV dosis inicial, y luego 2 mill ó 1g cada 4 horas, por 48 horas (se puede suspender con cultivo vaginal y rectal para EGB) negativo + Azitromicina 1g (única dosis) por vía oral ó Eritromicina 250 mg cada 6 horas VO.

Esquema 2: Con cultivo vaginal y rectal negativo para EGB, se puede utilizar Eritromicina 250 mg cada 6 horas por 10 días

Esquema 3: Ampicilina 2 g EV cada 6 horas, más Eritromicina 250 mg cada 6 horas VO ó una única dosis de Azitromicina 1g VO.

APP (amenaza de parto prematuro)

Si bien se ha demostrado relación causal entre la APP y la infección intrauterina, el uso de antibióticos no ha logrado prolongar el período de latencia, ni reducir la morbilidad fetal.

El grupo colaborativo ORACLE publicó un estudio randomizado multicéntrico (n=6.295 pacientes) realizado en período 1994-2000. Las pacientes con APP se dividieron en 4 ramas diferentes: Eritromicina, Amoxicilina clavulánico, Amoxicilina clavulánico y Eritromicina, y otro placebo. Los resultados

mostraron que ninguno de los esquemas logró prolongar el embarazo, ni mejorar la salud neonatal. Concluyendo que no deberían indicarse antibióticos de rutina en pacientes con APP, con bolsa íntegra.

Es importante tener en cuenta que en la paciente que ingresa con APP debe realizarse el screening infectológico antes referido, y si la paciente tiene signos de inicio de trabajo de parto, aún sin resultados de cultivos disponibles, se le debe indicar la profilaxis antibiótica EV con Penicilina para prevención de infección por EGB. Esta medicación se interrumpirá si el trabajo de parto no progresa o con el cultivo negativo a las 48 horas. Estas recomendaciones permiten el cumplimiento de la recomendación de profilaxis para prevención de EGB en embarazadas con partos prematuros.

Según recomendaciones del CDC 2002 en pacientes con RPPM o APP en las cuales el embarazo siga su curso y se haya omitido la pesquisa de portación de EGB o, se haya realizado al ingreso y resultara negativa, se debería repetir, hacia la semana 32-35 de gestación, el cultivo vaginal rectal para EGB (en este período el valor predictivo de los cultivos es más alto).

Manejo de pacientes con RPM y cerclaje

La presencia de un cerclaje no parece aumentar la incidencia de la RPM alejado de la colocación.

La decisión de retirar o no el cerclaje, en caso de RPM sigue siendo controvertida. Retener el cerclaje puede prolongar el período de latencia, logrando una mayor edad gestacional al momento del parto, pero a su vez, el cerclaje puede perpetuar un foco de infección.

Los primeros estudios sugirieron que la retención del cerclaje en RPM se asociaba con mayor morbilidad y mortalidad infecciosa neonatal. Sin embargo, estudios recientes no han encontrado diferencia en el resultado perinatal entre los casos en que el cerclaje se eliminado o se retiene. Como tal, la decisión de retirar o no el cerclaje debe ser individualizada.

En general, el cerclaje debe ser removido si hay evidencia de infección intrauterina, sangrado vaginal inexplicable, o una edad gestacional de 34 semanas ó más. Si no es así, es razonable mantener el cerclaje en un intento de prolongar el período de latencia.

Causa de interrupción del embarazo

Son causa de interrupción programada, en embarazos pretérmino:

- Corioamnionitis clínica.
- Infección intra-amniótica asintomática > 30-32 semanas.
- Madurez pulmonar fetal (embarazos > 32 sem y PN > 2.000g).
- Malformación fetal incompatible con la vida.
- Deterioro de la unidad fetoplacentaria.
- Enfermedad materna o fetal que se beneficie de la interrupción del embarazo alcanzadas las 34 semanas de gestación.

En embarazos con RPPM se recomienda la inducción con una edad gestacional de más de 34 semanas debido al alto riesgo de infección ascendente, el bajo riesgo de complicaciones de la prematuridad, y la falta de eficacia de los corticosteroides prenatales en la mejoría de los resultados perinatales.

A pesar de que la mayoría de las recomendaciones toman las 34 semanas de EG como punto de corte, esto varía de acuerdo a los resultados perinatales de cada institución. La inducción de rutina entre 32 y 34 semanas de gestación es segura si la madurez pulmonar ha sido confirmada en embarazos de 32 a 34 semanas de EG.

Algunas reflexiones

- La RPM complica entre el 2 % y el 20 % de los partos y se asocia con el 18 al 20 % de las muertes perinatales.
- El manejo inicial de una mujer con sospecha de RPPM debería centrarse en la confirmación del diagnóstico, la validación de la edad gestacional, documentar el bienestar fetal, y decidir sobre si es posible mantener una conducta expectante.
- Los signos clínicos que confirman RPM son: visualización de pérdida de fluido vaginal (por especuloscopia vaginal, con espéculo estéril), pH alcalino de las secreciones cervicovaginales y/o la prueba del helecho positiva en la visualización microscópica del LA.

- Se debe comenzar tratamiento antibiótico, para la prevención de la sepsis neonatal precoz por EGB lo más precozmente posible. No debe demorarse por tomar los cultivos vaginal y rectal, y urocultivo.
- Evaluar la indicación de corticoides y la uteroinhibición con tocolíticos, por lo menos las primeras 48 horas, hasta completar la maduración pulmonar.
- Se debe sospechar Corioamnionitis ante la presencia de fiebre, taquicardia materna y fetal, dolor uterino, pérdidas genitales malolientes, y en APP con dinámica uterina que no responde a la uteroinhibición.
- Ante la sospecha de Corioamnionitis se comienza tratamiento antibiótico y definir la vía de parto.

- 1.** Gomez R, Romero R, Edwin S, David C. Pathogenesis of Preterm Labor and Preterm Premature Rupture of the Membranes Associated with Intraamniotic Infection. *Inf Dis Clin North Am* 1997; 135-176.
- 2.** ACOG Practice Bulletin No. 80: premature rupture of membranes. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. *Obstet Gynecol.* 2007 Apr;109(4):1007-19.
- 3.** Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Preterm prelabour rupture of the membranes. Green Top Guideline No 44, 2006. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.
http://www.rcog.org.uk/resources/public/pdf/green_top44_preterm.pdf.
- 4.** Mercer BM, Miodovnik M, Thurnau GR, et al.; for the National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. Antibiotic therapy for reduction of infant morbidity after preterm premature rupture of the membranes. A randomized controlled trial. *JAMA.* 1997;278:989-995.
- 5.** Kenyon SL, Taylor DJ, W Tarnow-Mordi, ORACLE collaborative Group. Broad spectrum antibiotics for preterm prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *Lancet* 2001; 357:979-88
- 6.** Kenyon SL, Taylor DJ, W Tarnow-Mordi, ORACLE collaborative Group. Broad spectrum antibiotics for spontaneous preterm prelabour.: the ORACLE II randomised trial. *Lancet* 2001; 357:989-94.
- 7.** Segel S, Miles A, Clothier B et. al. Duration of antibiotic therapy after preterm premature rupture of fetal membranes *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:799-802.
- 8.** Kenyon S, Pike K, Jones DR, Brocklehurst P, Marlow N, Salt A, Taylor DJ. Childhood outcomes after prescription of antibiotics to pregnant women with preterm rupture of the membranes: 7-year follow-up of the ORACLE I trial. *Lancet.* 2008 Oct 11;372(9646):1310-8.
- 9.** Gomez R, Romero R, Nien JK, et al Antibiotic administration to patients with preterm premature rupture of membranes does not eradicate intra-amniotic infection. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2007; 20: 167-73.
- 10.** Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. *Rev Obstet Gynecol.* 2008 Winter;1(1):11-22.
- 11.** Ehsanipoor RM, Chung JH, Clock CA, McNulty JA, Wing DA. A retrospective review of ampicillin-sulbactam and amoxicillin + clavulanate vs cefazolin/cephalexin and erythromycin in the setting of preterm premature rupture of membranes: maternal and neonatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 May;198(5):e54-6.

Corioamnionitis

Se define así al proceso de infección que involucra a la cavidad amniótica y sus membranas. Su incidencia es del 0,5 al 10,5 %. Representa una complicación en el 0,5 al 2 % de los partos de término y es más frecuente en partos prematuros.

La infección intraamniótica puede ocasionar fiebre en el 10 al 40 % de los casos y asociarse entre el 20 y el 40 % de los casos con sepsis neonatal y neumonía.

Se postula como principal vía de infección la ascendente, siendo los microorganismos causantes son parte de la flora genital normal. Los microorganismos más frecuentemente involucrados son el estreptococo agalactiae y la *Escherichia coli*. También se han aislado otras enterobacterias, enterococo faecalis, *Staphylococcus aureus*, anaerobios, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*.

Como factores de riesgo se mencionan la RPPM, la duración prolongada del trabajo de parto, un número de tactos vaginales elevados, colonización genital con gonococo y EGB, y la presencia de Vaginosis bacteriana.

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico. La infección intraamniótica es definida por Gibbs y col. en base a la presencia de fiebre $> 37,8^{\circ}\text{C}$ y 2 ó más de los siguientes hallazgos:

- Taquicardia fetal (> 160 por minuto).
- Hipersensibilidad uterina.
- Leucocitosis materna (> 15.000 leucocitos/ mm^3).
- Olor fétido del líquido amniótico.

La fiebre materna mayor de $37,8^{\circ}\text{C}$ es el criterio índice y aparece en casi todos los casos. La taquicardia materna se relaciona más con variables coexistentes, como el dolor. La taquicardia fetal es predictiva de infección

fetal o puede ser simplemente secundaria a la hipertermia materna.

El laboratorio no es específico; puede detectarse leucocitosis en más del 60 % de las pacientes (muchas veces, secundario al tratamiento con corticoides) y los reactantes de fase aguda (como la ERS y la proteína C reactiva) no ayudan al diagnóstico por su baja especificidad.

Los estudios de LA (líquido amniótico) no son recomendados. Por una parte, se podrían presentar dificultades técnicas en pacientes con RPPM; por la otra, los estudios con mejor predicción diagnóstica no están al alcance de todos los laboratorios.

El cultivo de loquios presenta una alta tasa de contaminación y no está recomendado.

El estudio anatomopatológico de la placenta y las membranas es inespecífico. Puede detectarse Corioamnionitis histológica en más del 50 % de los RNPT, sin signos clínicos de infección. Este hallazgo en sí mismo, no debería modificar la conducta clínica que se tome con el recién nacido que se encuentra asintomático o sin signos de infección.

Estudio del LA en la RPPM

El análisis del LA, obtenido por amniocentesis y desechando los primeros centímetros cúbicos, nos aporta mucha información.

- **Tinción de Gram:** la presencia de cualquier bacteria es diagnóstico de infección; aunque su ausencia no descarta una infección precoz localizada en la placenta, pero sin bacterias en el LA. Según Carroll y cols., esta prueba tiene una elevada sensibilidad (60-80 %) y con una baja tasa de falsos positivos (3-5 %). Su limitación radica en que no identifica algunas especies de *Mycoplasma spp.*
- **Lisado de amebocitos de limulus:** es la prueba más sensible para detectar endotoxinas de bacterias Gram (-). Cuando se combina con la tinción de Gram, la sensibilidad para detectar infección intraamniótica es $> 95\%$.
- **Esterasa leucocitaria:** puede cuantificarse mediante tiras reactivas.
- **Tinción con naranja de acridina:** permite la visualización del *Mycoplasma spp.* en el LA con leucocitosis y en el que

no se hayan visto bacterias con el Gram.

- **Cromatografía gas-líquido:** reconoce ácidos orgánicos producidos por el metabolismo bacteriano. No está disponible en la mayoría de los centros.
- **Concentración de glucosa en LA:** concentraciones < 15 mg/dl deben ser tomadas como anormales y se considera como prueba rápida el pronóstico de infección intraamniótica, aunque tiene falsos positivos: preeclampsia, bajos niveles de glucosa maternos y edad gestacional avanzada. También puede haber falsos negativos: diabetes, tocolisis con betamiméticos o administración de Betametasona.
- **Cultivo de LA, de sangre fetal, o de la placenta.** El cultivo de LA es poco sensible para detectar infecciones precoces en amnios y decidua.

La Amniocentesis y el cultivo de LA, así como el recuento de leucocitos y la concentración de glucosa, puede ser útil al momento de la internación, cuando se determina la madurez fetal. Pero la amniocentesis no puede repetirse a diario para detectar infección intraamniótica en pacientes con RPPM, bajo conducta expectante.

Algunos autores también recomiendan la amniocentesis en casos de amenaza de parto prematuro con membranas íntegras. Aquellos que no respondan bien al tratamiento tocolítico o son de alto riesgo podrían ser susceptibles de amniocentesis. Si hay fiebre sin causa aparente, aún con membranas íntegras, debe sospecharse Corioamnionitis.

Actualmente, se sugiere como buen marcador la determinación y valoración de la concentración de IL-6 en suero materno. Niveles de > 8 mg. /ml tiene una sensibilidad del 81 % y una especificidad del 99 %, VPP del 96 % y VPN del 95 %, para identificar infección intrauterina en pacientes con RPM en el día del parto. No obstante, es útil su determinación en las secreciones cervicales y LA.

Rizzo y col., han mostrado que la infección intrauterina está asociada con concentraciones elevadas de IL-8 en las secreciones cervicales, y con un cérvix ecográficamente acortado. La IL-8 identificó claramente a aquellas pacientes que tenían cultivos de LA positivos y a las que luego presentaron Corioamnionitis histológica. La titulación de IL-8 en suero de

cordón tras el parto es un buen marcador para la detección de infección intraamniótica, guardando relación los títulos con el grado de severidad. Estos estudios no están disponibles en nuestro medio para su uso clínico.

Conducta

En pacientes con sospecha de Corioamnionitis se recomienda solicitar hemograma y fórmula leucocitaria, urocultivo, y hemocultivo (en las pacientes con signos de toxicidad).

En pacientes con APP y RPPM, y conductas de riesgo para ITS, se deberá solicitar además cultivo endocervical para búsqueda de gonococo y de ser posible también para *Chlamydia trachomatis* (si no es posible evaluar tratamiento empírico con Azitromicina 1g, monodosis). Además se deberá repetir serologías como VDRL, HIV y HBs Ag. También se revisarán las otras serologías maternas para actualizarlas en los casos que sea necesario.

Se debe sospechar corioamnionitis en pacientes en quienes se haya descartado otra causa de fiebre (urocultivo negativo y sin foco clínico de infección), y con dinámica uterina que no responde a la uteroinhibición con tendencia a la progresión al parto.

Tratamiento

Una vez confirmado el diagnóstico, debe indicarse antibióticos parenterales e inducirse el parto.

Los estudios realizados no han identificado un intervalo crítico desde el comienzo de la infección intraamniótica y el parto, sin embargo, esto ocurre en gestaciones a término. Es razonable pensar que la morbilidad neonatal será más alta en los prematuros.

Si hay signos de Corioamnionitis, la vía del parto será en lo posible, vaginal. Aunque debe tenerse en cuenta que antes de la semana 34, pero fundamentalmente antes de la 32, cualquier recién nacido con Corioamnionitis confirmada parece beneficiarse de la cesárea.

La cesárea suele reservarse para indicaciones obstétricas estándar. El porcentaje de partos por cesárea es 2 o 3 veces mayor en pacientes con Corioamnionitis que en la población general. Este incremento se debe a la selección de las pacientes y a la pobre respuesta a la Oxitocina.

Si se diagnostica la presencia de infección, se debe comenzar un tratamiento antibiótico de amplio espectro para disminuir la morbilidad infecciosa materna al mínimo, bajar la temperatura, mejorar la dinámica uterina, disminuir la necesidad de cesárea, y la incidencia de Endometritis y otras complicaciones.

Las dos cualidades que debe cumplir el tratamiento son: cubrir los microorganismos vinculados con la septicemia neonatal temprana, y capaz de cruzar la placenta en concentraciones suficientes como para iniciar rápidamente el tratamiento fetal-neonatal.

Los microorganismos más frecuentemente relacionados con la sepsis neonatal precoz son el EGB y las enterobacterias. El tratamiento propuesto por muchos autores es: Ampicilina 2 g EV cada 6 horas + Gentamicina 1,5 mg/kg cada 8 horas EV, luego del pinzamiento de cordón.

Existen diferentes esquemas antibióticos útiles. En la actualidad se prefiere la monoterapia de amplio espectro (ver Tabla 2). Existe mejor pronóstico y menor morbilidad perinatal en la madre y en el recién nacido cuando los antibióticos se administran en forma inmediata al diagnóstico. Un estudio prospectivo y randomizado publicado por Gibbs y colaboradores en 1998, evidenció cifras de sepsis neonatal de 25 % en el grupo

que recibió antibióticos post-clampeo de cordón vs. 0 % en el grupo que inició al diagnóstico. El diagnóstico de Corioamnionitis en una embarazada, además de administrar antibioticoterapia de inmediato, supone la pronta terminación del embarazo. En general, todos los protocolos de conducta en pacientes con RPM incluyen la inducción del parto ante cualquier signo de infección.

No existe recomendación infectológica para una vía de parto determinada. Tampoco se ha identificado que los intervalos hasta el parto de 2 horas o hasta 10, hayan presentado mayor morbilidad o mortalidad fetal. El obstetra definirá la vía de parto, pero existe un mayor porcentaje de cesáreas en estas pacientes por mayor prevalencia de partos distócicos.

El tratamiento antibiótico se mantendrá hasta 48 horas postparto en las pacientes con evolución clínica favorable. Puede completarse por vía oral con alguna opción de monoterapia como la Amoxicilina clavulánico (500 mg cada 8 horas por VO). Si la evaluación postparto no es favorable, la paciente será evaluada según lo sugerido en el capítulo de fiebre en el puerperio.

Tabla 2. Esquemas antibióticos útiles en corioamnionitis

ATB	Dosis	Intervalo
Cefoxitina	2 g	c/8 hs
Ceftriaxona + Metronidazol	2g - 500 mg	c/24 y 12 hs
Ampicilina-Sulbactam	3 g	c/6 hs
Amp +Gent + Metronidazol	2 g – 1,5 mg/kg-500 mg	c/6-12 y 12 hs

Complicaciones

El riesgo de bacteriemia secundaria reportado es de 2,3 al 6,4 %. Las tasas de Endometritis postparto referidas son de hasta 27 % globales y del 48 % post-cesárea. La detección de shock séptico es inusual.

Las complicaciones más frecuentes asociadas con la infección intraamniótica son: Bac-

teriemia de la madre o del neonato, aumento de la mortalidad perinatal, Síndrome de distrés respiratorio, mayor riesgo de complicaciones post cesárea, desprendimiento prematuro placentario y atonía uterina.

Se vincula con una mayor incidencia de distocias: trastornos del trabajo de parto, ma-

yor requerimiento de Oxitocina para obtener contracciones uterinas eficaces, dilataciones cervicales más lentas, y aumento en el número de cesáreas.

Aumenta la morbilidad perinatal en el embarazo a término, con mayor riesgo de sepsis, Neumonía e insuficiencia respiratoria. En el embarazo pretérmino, esta morbimortalidad se incrementa con mayores tasas de sepsis, depresión neonatal, insuficiencia respiratoria, hemorragia intraventricular y muerte.

La Corioamnionitis puede producir asfixia perinatal por edema vellositario, desprendimiento prematuro de placenta, disminución del flujo sanguíneo uterino, y por aumento del consumo de Oxígeno secundario a la hipertermia materna y a la hiperventilación compensatoria. Estos datos apoyan la relación observada entre infección perinatal y retraso en el desarrollo psicomotor, con riesgo de parálisis cerebral.

En presencia de Corioamnionitis, los recién nacidos de muy bajo peso son particularmente vulnerables al daño neurológico.

Algunas reflexiones

- Se debe sospechar Corioamnionitis ante la presencia de fiebre, taquicardia materna y fetal, dolor uterino, pérdidas genitales malolientes, y en APP con dinámica uterina que no responde a la uteroinhibición.
- Los estudios del LA, tanto el citoquímico como el de cultivo, no son lo suficientemente específicos como para recomendarlo como parte de la evaluación rutinaria en pacientes con sospecha de infección intraamniótica.
- Ante la sospecha de Corioamnionitis se debe comenzar tratamiento antibiótico y definir la vía de parto.

Lecturas sugeridas

- 1.** Casey B, Cox S. Chorioamnionitis and endometritis. *Inf Dis Clin North Am* 1997 Mar; 11(1):203-22.
- 2.** Maymon E, Romero R, Pacora et.al. Human neutrophil collagenase (matrix metalloproteinase 8) in parturition, premature rupture of the membranes, and intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 Jul; 183(1):94-9.
- 3.** Ledger WJ. Post- partum endomyometritis diagnosis and treatment: a review. *J Obstet Gynaecol Res.* 2003 Dec; 29(6):364-73
- 4.** Rizzo G, Capponi A, Vlachopoulou A. Ultrasonographic assessment of the uterine cervix and interleukin-8 concentrations in cervical secretions predict intrauterine infection in patients with preterm labor and intact membranes. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1998 Aug; 12(2):86-92.
- 5.** Figueroa R, Garry D, Elimian A. Evaluation of amniotic fluid cytokines in preterm labor and intact membranes. *J. Matern Fetal Neonatal Med.* Oct 2005; 18(4):241-7.
- 6.** Gibbs RS, Duff P. Progress in pathogenesis and management of clinical intraamniotic infection. *Am J Obstet Gynecol.* May 1991; 164(5 Pt 1):1317-26.
- 7.** Goldenberg RL, Hauth JC, Andrews WW. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med.* May 18 2000; 342(20):1500-7.
- 8.** Gonzalez-Bosquet E, Cerqueira MJ, Dominguez C. Amniotic fluid glucose and cytokines values in the early diagnosis of amniotic infection in patients with preterm labor and intact membranes. *J Matern Fetal Med.* Jul-Aug 1999; 8(4):155-8.
- 9.** Mercer BM, Lewis R. Preterm labor and preterm premature rupture of the membranes. Diagnosis and management. *Infect Dis Clin North Am.* Mar 1997; 11(1):177-201.
- 10.** Newton ER. Preterm labor, preterm premature rupture of membranes, and chorioamnionitis. *Clin Perinatol.* Sep 2005; 32(3):571-600.

Fiebre en el puerperio

Se define fiebre en la paciente postparto a la detección de dos o más picos febriles > 38 °C que se manifieste entre el primer y décimo día del puerperio. Se estima que el 20 % de las mujeres presentan fiebre en el puerperio, período que se extiende hasta la sexta semana postparto ya que las modificaciones fisiológicas del embarazo se extienden hasta este período.

Existen etiologías infecciosas y no infecciosas; dentro de estas últimas la tensión mamaria y la reabsorción de líquidos y hema-

tomas ocupan un importante lugar. La incidencia global de infección es del 5 al 7 %, siendo la endometritis el proceso más frecuente.

Se pueden clasificar las complicaciones postparto en: tempranas, aquellas que se manifiestan en las primeras 48 horas, y tardías las que aparecen desde el tercer día a la sexta semana (ver Tabla 1). Si bien algunos de estos procesos pueden manifestarse en ambos períodos, las infecciones tempranas involucran al útero y el peritoneo, aparato urinario y respiratorio. Las infecciones genitales son secundarias a microorganismos que ingresan durante el trabajo de parto. Las infecciones de la episiotomía, de la operación cesárea, mastitis, abscesos uterinos o tromboflebitis son más tardías. También se caracterizan por presentar una menor tasa de sepsis. Sus principales agentes etiológicos son la flora cutánea y genital.

Tabla 1. Principales etiologías de fiebre puerperal.

<6 hs	Infección estreptocócica precoz Reacción secundaria a transfusión, farmacológicas (ej. Anestésicas), Tirotoxicosis
< 72hs	Infección urinaria, Neumonía
3 a 7 días	Mastitis, Tromboflebitis séptica, Endometritis, Tromboembolismo pulmonar
7 a 14 días	Abscesos pelvianos
> de 2 semanas	Mastitis, abscesos mamarios, Endometritis

Diagnóstico

La causa de la fiebre es detectable al realizar un examen físico completo. El examen físico debe abarcar tanto áreas genitales como extragenitales –faringe, cuello, pulmones, región mamaria, pelvis, extremidades y heridas– (Algoritmo 1). La evaluación integral del paciente exige, además, la solicitud de exámenes complementarios tales como hemograma completo, urocultivo, hemocultivos y muestras

de punciones y aspiraciones de áreas flogóticas para cultivo. Los hisopados vaginales o cultivos de loquios no resultan muestras útiles ya que sus resultados están influenciados por la flora colonizante.

A continuación describiremos las características principales de los cuadros que más frecuentemente originan fiebre en el puerperio.

El término Endometritis es la infección del endometrio y decidua. Si se extiende al miometrio se denomina endometriosis.

La incidencia de endometritis postparto vaginal es de 1 a 3 %, presentando una incidencia 10 a 20 veces mayor luego de una cesárea. La incidencia de endometritis postcesárea es variable y depende de las características de la población evaluada. El rango reportado es del 13 al 50 % y puede alcanzar al 90 % en pacientes con múltiples factores de riesgo.

Los factores de riesgo que predisponen a Endometritis postcesárea son: bajo nivel socioeconómico, embarazo no controlado, ruptura prolongada de membranas, múltiples tactos vaginales, edades maternas extremas, anemia y déficit de micronutrientes, trabajo de parto prolongado, parto instrumental, y antecedentes de enfermedad inflamatoria pélvica.

El mayor riesgo de infección postcesárea está relacionado a:

- Contaminación de la cavidad uterina por manipuleo cervical y uterino.
- Ruptura prematura y prolongada de membranas especialmente cuando se han realizado muchos tactos vaginales.
- Necrosis de la herida quirúrgica, hematomas y seromas.
- Monitoreo fetal invasivo.
- Diabetes materna previa.
- Alumbramiento manual de la placenta.

La mortalidad materna secundaria a esta patología es de 3,1/100.000 recién nacidos vivos y se estima un riesgo de muerte de 0,06 % por cada paciente infectada.

La Endometritis puerperal es una infección polimicrobiana. Se han reportado en estudios microbiológicos representativos, aislamientos de 1 a 4 microorganismos que incluyen cocos gram positivos aerobios y anaerobios, bacilos gram negativos aerobios y anaerobios. Cuando una paciente manifiesta fiebre alta y sostenida en las primeras 24 a 48 horas postparto, es importante considerar al estreptococo agalactiae y al beta hemolítico grupo A.

En las endometritis tardías (14 a 40 días postparto), puede estar involucrada la *Chlamydia trachomatis* y debe ser contemplada en la elección del esquema antibiótico empírico.

Diagnóstico

El diagnóstico de endometritis es fundamentalmente clínico. Si bien los síntomas cardinales son: fiebre, dolor pelviano, secreciones vaginales purulentas, hemorrágicas, y/o malolientes, y leucocitosis, no siempre están presentes en forma completa. Las manifestaciones clínicas pueden ser muy variadas. **En el 50 % de los casos se presenta como fiebre sin foco.**

Cuando la fiebre se prolonga más allá de 48 horas y se acompaña de repercusión del estado general, se deberá realizar una evaluación integral que incluya examen físico completo y ginecológico, con colocación de espéculo para visualizar loquios y el aspecto macroscópico del cuello. La inspección bimanual (tacto vaginal y la palpación abdominal) permitirá evaluar si la infección ha excedido los límites del aparato genital.

En relación al inicio de las manifestaciones clínicas, el 25 % de los casos de endometritis se manifiestan en las primeras 48 horas postparto, el 50 % entre los 3 a 7 días y el 25 % restante, más allá de los 7 días.

Es importante tener en cuenta que no es necesario el diagnóstico etiológico en la Endometritis, para realizar un tratamiento antibiótico adecuado. Los microorganismos implicados son predecibles. Por otro lado, las técnicas de obtención de muestra de la cavidad uterina son complejas. Se produce una alta tasa de contaminación de los cultivos tomados a través de la vagina, y no son de utilidad clínica. Algunas propuestas para tomar muestras microbiológicas representativas de la cavidad uterina sugieren el uso de «dispositivos protegidos» (hisopos o catéteres envainados) para evitar su contaminación al traspasar el canal vaginal, que se consideran innecesarios.

La muestra más útil y representativa (por menor tasa de contaminación) son los hemocultivos, con una tasa de recuperación del 10 al 20 %, y hasta el 50 % en pacientes febriles post-cesárea.

La toma de urucultivos también está recomendada, ya que su resultado contribuirá en la posibilidad de descartar otros focos en los diagnósticos diferenciales.

El hemograma y la eritrosedimentación no resultan definitorios en la evaluación de la paciente febril postparto; asimismo se han detectado valores de recuentos de glóbulos blancos con leucocitosis en puerperas normales y lo mismo ocurre con la eritrosedimentación.

La ecografía abdominal suele detectar un útero aumentado de tamaño y una cavidad uterina ocupada por pequeños hematomas, que suelen ser parte de un puerperio normal. La mayoría de las veces la ecografía no ayuda a definir el diagnóstico de Endometritis, pero sí a descartar otras patologías.

En la paciente con falla de respuesta al tratamiento antibiótico se evaluará la solicitud de tomografía computada con contraste para el diagnóstico de absceso, hematoma, celulitis pelviana o tromboflebitis séptica.

Otra posibilidad es la emergencia de infecciones por *Enterococcus faecalis* o *Enterobacter cloacae*, especialmente frecuente en infecciones post-cesárea con regímenes de antibióticos profilácticos o previos prolongados. También está justificado descartar infecciones nosocomiales secundarias, bacteriemias asociadas a catéteres endovasculares o infecciones urinarias en pacientes que hayan requerido colocación de sonda vesical.

Tratamiento

En pacientes con fiebre y descartados otros focos, se comenzará tratamiento antibiótico empírico y se evaluará la respuesta al tratamiento.

Se sugiere utilizar en el tratamiento empírico, antibióticos con cobertura para bacilos Gram (-), estreptococos y anaerobios.

Los antibióticos generalmente no modifican las manifestaciones clínicas en las primeras 24 horas de evolución, pero evitan que la infección se torne más severa. En la Tabla 1 se exponen los esquemas terapéuticos recomendados.

Tabla 1. Dosis e intervalos de antibióticos en el tratamiento de Endometritis.

Tratamiento combinado	
Clindamicina	600 mg EV c/6 hs o 900 mg cada 8 hs
Gentamicina	1,5 mg/kgEV cada 8 hs
Ampicilina	1-2 g EV cada 6 hs
Gentamicina	1,5 mg/kgEVcada 8 hs
Metronidazol	250-750 mg EV cada 12hs

Monoterapia

Aztreonam	1 g EV cada 8 hs
Ceftriaxona	1-2 g cada 12 hs
Cefoxitina	1-2 g Ev cada 6 hs
Piperacilina	3-4 g EV cada 4 hs
Ampicilina Sulbactam	1,5-3 EV cada 6 hs
Pipercilina Tazobactam*	4,5 g EV cada 6-8 hs
Imipenem*	500 mg cada 6-8 hs

* Sólo se indicarán en circunstancias especiales. Ej: pacientes con internaciones prolongadas.

Si se eligen combinaciones antibióticas se tendrán en cuenta las combinaciones más recomendadas en la bibliografía tales como Clindamicina + Gentamicina, Ampicilina + Gentamicina + Metronidazol, Ceftriaxona + Metronidazol. Recordar que la combinación de Clindamicina + Gentamicina puede administrarse en el mismo set de infusión ya que no hay incompatibilidades entre ambas drogas. Pueden seleccionarse regímenes de aminoglucósidos en monodosis.

De los esquemas con monoterapia, nos orientamos hacia Ampicilina/Sulbactam en la paciente sin antecedentes de antibióticos previos o internación prolongada.

La duración del tratamiento antibiótico tendrá directa relación con la respuesta clínica. Puede discontinuarse con 24-48 horas de mejoría clínica y curva térmica autolimitada. Muchos trabajos han demostrado que son innecesarios regímenes antibióticos mas prolongados

La revisión del Cochrane 2007 plantea como apropiada la asociación Clindamicina + Gentamicina (esta última en régimen de monodosis), y se sugiere que en los casos de Endometritis no complicadas, una vez que se ha logrado la defervescencia con el tratamiento parenteral, no es necesario continuar tratamiento con antibióticos orales.

Las pacientes que presenten retención de restos ovulares requerirán además del tratamiento médico (indicación de antibióticos), el quirúrgico (legrado de la cavidad uterina) para la evacuación uterina.

Prevención

El uso de antibióticos profilácticos en las cesáreas reduce en forma significativa la incidencia de endometritis postparto. Los esquemas recomendados plantean monodosis de cefalosporinas de primera generación, previo a la incisión en piel, dado que reducen la incidencia de endometritis e infecciones postparto sin modificar los resultados neonatales.

También, resulta fundamental el cumplimiento de medidas de bioseguridad que incluyen, entre otras, minimizar el número de tactos vaginales, realizar adecuado lavado de manos y usar guantes para el examen ginecológico de las pacientes.

Para recordar:

- La mitad de las veces, la fiebre es el único síntoma presente en una endometritis postparto, y la respuesta al tratamiento antibiótico confirma el diagnóstico.
- Los tratamientos antibióticos son parenterales y cortos. Se sugiere no extender más allá de las 24 a 48 horas, luego de la respuesta clínica.
- El cultivo de loquios resultan muy trabajosos en su procesamiento y no aportan información útil clínicamente. No se recomienda realizarlos.

Infección de herida

La mayor parte de las infecciones son leves; la herida se abre espontáneamente por el edema tisular. El tratamiento incluye el debridamiento bajo anestesia. La infección de los espacios más profundos involucra la fascia y generalmente se presenta sin necrosis. Pueden clasificarse en: infección simple, fascitis superficial, necrosis de la fascia superficial y mionecrosis.

Los antibióticos parenterales se deberán indicar en infecciones extensas, celulitis, fascitis y abscesos.

En el Algoritmo 1 se grafica el abordaje diagnóstico y terapéutico de esta patología.

Episiotomía

La indicación de episiotomía ha sido cuestionada en los últimos años pero resulta una práctica frecuente en los servicios de obstetricia. Las complicaciones de este procedimiento son desgarros, infección, dehiscencia, incontinencia fecal o urinaria y fístulas rectovaginales, entre otras. Las infecciones resultan complicaciones infrecuentes con incidencia de 1,5 a 3,6 %, y aumenta en casos de desgarros. Los signos de infección incluyen flogosis, secreción seropurulenta, dolor y fiebre. El tratamiento exige la remoción de tejidos necróticos.

La necrosis superficial de la fascia es un cuadro grave que presenta signos y síntomas de compromiso del estado general con importante toxicidad. Las manifestaciones locales se

hacen evidentes tardíamente. Se debe tener un alto grado de sospecha en pacientes con dolor intenso en la herida. El tratamiento quirúrgico y antibiótico combinado ha mejorado la sobrevida hasta el 50 %. La mionecrosis involucra el compromiso de tejidos profundos. El signo cardinal es el dolor. El abordaje adecuado exige debridamiento extenso y tratamiento antibiótico.

Infección pudenda

Como consecuencia de la anestesia pudenda o paracervical, pueden producirse infecciones profundas que se compliquen con sepsis o abscesos del psoas. En la génesis del proceso intervienen el procedimiento invasivo y la involuntaria e inadvertida punción del colon sigmoides. Una vez que el foco infeccioso se ha establecido, puede presentarse una diseminación a lo largo del plexo lumbo-sacro y del músculo obturador interno hacia el psoas. Esta localización dentro de la cavidad pelviana enmascara las manifestaciones clínicas y predispone a la sepsis.

Las infecciones son polimicrobianas.

Los hallazgos clínicos orientadores son fiebre alta, dolor en la cadera, con limitación en la movilización, puede haber compromiso de la articulación sacroilíaca. Deben solicitarse hemocultivos, urocultivos y punciones aspiraciones de áreas dolorosas sospechosas.

El tratamiento exitoso es el que se instituya lo más precozmente posible.

En los casos que el absceso ya se ha organizado debe realizarse el drenaje correspondiente.

Herida cesárea

La incidencia de infección de herida oscila entre 3 y 10 % para la cesárea electiva y entre 30 y 40 % para las no electivas. Los factores de riesgo pueden ser endógenos o exógenos (secundarios a factores ambientales). Entre los endógenos, podemos citar la edad, la desnutrición, la obesidad, la existencia de focos infecciosos a distancia, la diabetes. Entre los exógenos se cuentan el lavado de manos inadecuado, los errores en la técnica quirúrgica, la internación previa y la cirugía prolongada.

Entre las medidas de prevención de eficacia comprobada es importante destacar para

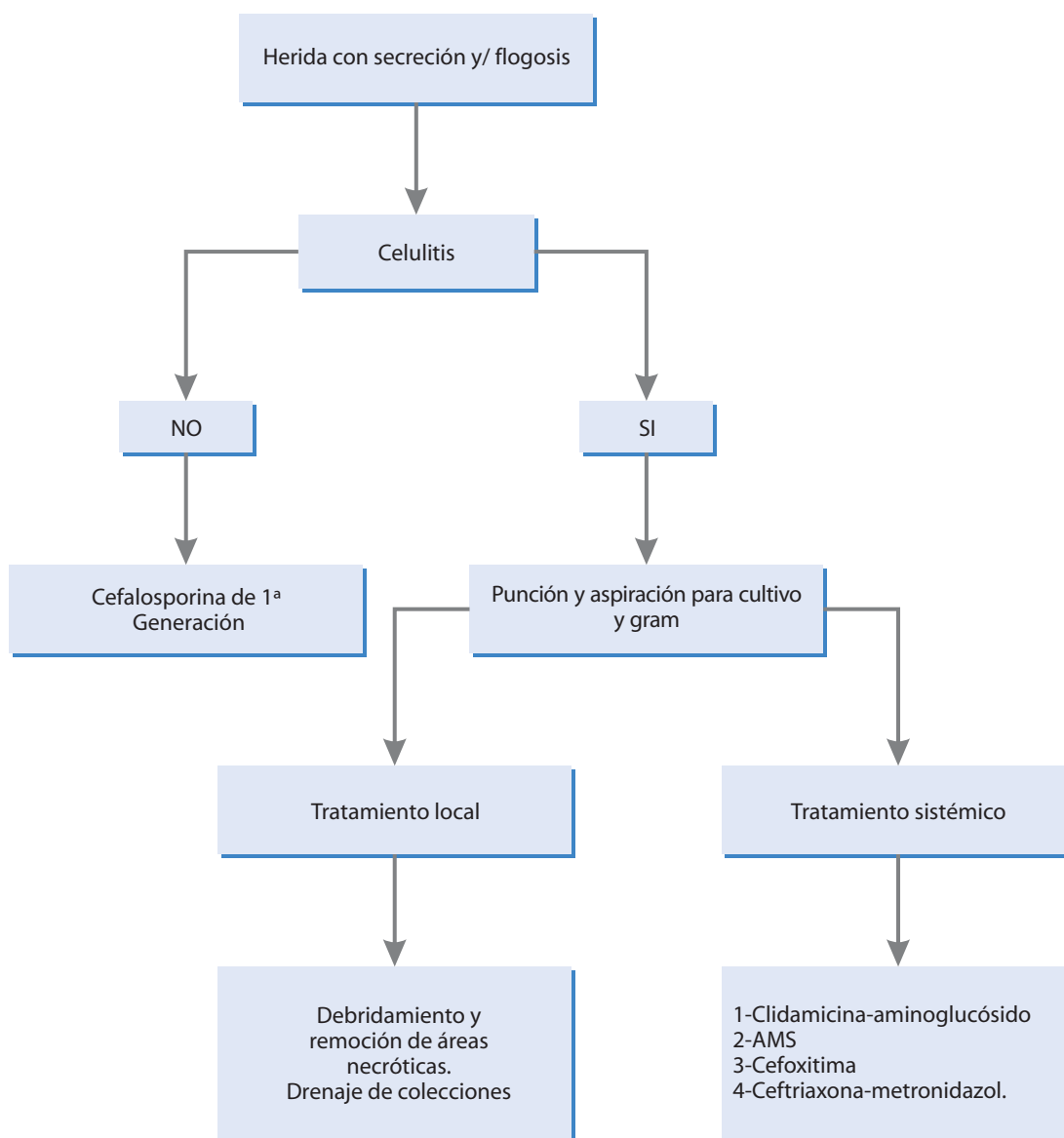
el personal el lavado de manos con antiséptico, el uso de métodos de barrera (barbijo) y la habilidad del profesional (evitar el uso excesivo de la electrocoagulación); para el paciente, el baño prequirúrgico con jabón común o clorhexidina.

Los signos más precoces se detectan a partir de las 48 y 72 horas con eritema e induración. Luego se agrega exudado seropurulento y supuración.

En la evaluación clínica resulta muy importante el control clínico de la herida cada 1 a 2 horas para evaluar progresión rápida de la región de flogosis, crepitación o dolor extremo que permitan descartar celulitis necrotizante. La realización de una punción aspiración de la herida para un examen directo con tinción de Gram y cultivo, serán fundamentales para orientar la terapéutica quirúrgica. La exploración con debridamiento de la herida resulta mandatoria.

El diagnóstico de fascitis necrotizante impone todo un desafío: los cambios clínicos en el tejido celular secundario se suceden hora tras hora: pueden ir desde el dolor extremo hasta la aparición de ampollas e, inclusive, de lesiones necróticas. El tratamiento en este caso, también exigirá indicación de antibióticos y exploración quirúrgica.

Algoritmo 1. Manejo de la infección de herida



Según el resultado del Gram:

- Sin leucocitos y Gram sin bacterias, reevaluar en 48-72 horas. Infección no probable.
- Con leucocitos y Gram sin bacterias: posible *Mycoplasma*. Indicar doxiciclina oral.

Prevención

1. Maniobras para disminuir el inóculo bacteriano en el sitio operatorio.

Factores preoperatorios.

- Evitar el uso preoperatorio de ATB.
- Minimizar la internación preoperatoria.
- Eliminar la colonización nasal de *Staphylococcus aureus*.
- Tratar sitios alejados de infección.

- Evitar el rasurado o demorarlo en el sitio quirúrgico hasta el momento de la operación.
- Ducha o baño preoperatorio rutinario del paciente con un jabón conteniendo clorhexidina.

Factores intraoperatorios o posoperatorios.

- Preparar con cuidado la piel del paciente con yodopovidona o una solución con clorhexidina.
- Seguir en forma rigurosa técnicas asépticas de rutina.
- Mantenimiento adecuado de equipos de acondicionamiento y filtrado de aire.
- Aislar campos quirúrgicos limpios de los contaminados.
- Minimizar el uso de drenaje, y cuando se usan, deben extraerse a través de incisiones separadas.
- Minimizar el uso de catéteres y vías intravasculares en el posoperatorio.
- Restringir el uso de sonda urinaria a cirugías que verdaderamente lo requieren.

2. Maniobras para mejorar la respuesta del huésped.

En el preoperatorio:

- Resolver desnutrición u obesidad.
- Abandonar el tabaco u otras adicciones.
- Control adecuado de la paciente diabética.

En el intra y posoperatorio:

- Minimizar el espacio muerto, tejido desvitalizado y los hematomas.
- Mantener hidratación, oxigenación y nutrición adecuadas.

Mastitis

La mama de la puérpera presenta, a partir de las 48 a 72 horas postparto, un proceso de tensión mamaria no eritematosa de 4 a 16 horas de evolución. El tratamiento exige la expresión manual o mecánica de la mama.

Los procesos que involucran a la glándula mamaria en el puerperio pueden clasificarse en estasis de la leche, inflamación no infecciosa y mastitis infecciosa. Esta última se diferencia del resto porque la muestra de leche tendrá recuentos de leucocitos $> 10^6$ /ml y recuento bacteriano $> 10^3$ /ml.

Algunas series reportan prevalencias de mastitis postparto de hasta el 30 %, con formación de abscesos en 10 % de los casos. Otras series plantean prevalencias del 5 %. Se han identificado tres factores como determinantes de la génesis de la mastitis: colonización materna por *Staphylococcus aureus*, flora nasofaríngea del recién nacido y la estasis de leche.

Generalmente se presenta después de la primera semana postparto. Se especula que hasta un 10 % de las mujeres que presentaron tumefacción mamaria tendrán luego mastitis.

En general, muchas pacientes con este diagnóstico, al ser reinterrogadas revelan déficits en la técnica de amamantamiento así como antecedentes de episodios de mastitis en gestas previas.

Etiología

Los agentes más frecuentes involucrados son el *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, estreptococos, y, menos probable las enterobacterias.

Si bien los cultivos de leche materna no se realizan de rutina, ya que los agentes causales pueden ser predecibles, el aislamiento de los *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus agalactiae* se asocia con mayor morbilidad y mayor posibilidad de desarrollar abscesos.

En los últimos años, se han reportado infecciones por *Staphylococcus aureus* meticilino resistentes en comunidades donde las infecciones de piel y partes blandas por este agente son prevalentes.

Manifestaciones clínicas

Las más frecuentes son el dolor, la tumefacción localizada en un cuadrante de la glándula y la fiebre. En ocasiones la fiebre precede a la aparición de la flogosis en la mama. En general los síntomas y signos se establecen en forma aguda refiriendo la paciente malestar general, cefalea y en ocasiones escalofríos.

Cuando se discontinúa la lactancia, la isquemia tisular con el estasis de la leche, y la demora en la instalación del tratamiento antibiótico, favorecen la formación de abscesos que están presentes en alrededor del 10 % de las pacientes.

Diagnóstico

Se realiza a través de examen físico. El diagnóstico de los abscesos superficiales también ya que en general son sub-areolares y se identifican al palpar el área eritematosa y dolorosa. Los ligamentos de Cooper actúan como barreras para mantener el proceso infeccioso restringido a un solo lóbulo. Las colecciones retro-mamarias son más difíciles de identificar y en estos casos la mamografía o ecografía es necesaria.

Tratamiento

El tratamiento antibiótico y el drenaje manual de la glándula deben ser instituidos precozmente. En general se trata de una patología no complicada que puede ser adecuadamente tratada en forma ambulatoria.

Las cefalosporinas de primera generación (250 a 500 mg cada 6 horas) por vía oral durante 5 a 7 días resultan una excelente opción terapéutica. También están recomendados otros antibióticos como Amoxicilina/clavulánico (500 mg/125 mg cada 8 horas) y TMP-SMZ (800 mg/160 mg cada 12 horas) por iguales períodos. Algunos autores recomiendan Eritromicina, Ampicilina o Penicilinas cuando se aíslan microorganismos sensibles. Solo en casos excepcionales deberá indicarse antibióticos parenterales (compromiso del estado general o falla de respuesta al tratamiento).

La mayor parte de las veces no es necesario contraindicar la lactancia.

Ante el diagnóstico de absceso se indicarán antibióticos (pueden plantearse los mismos esquemas anteriormente referidos), y debe realizarse el drenaje quirúrgico, y enviar material a cultivo y a estudio anatómo-patológico. En este caso se suspenderá transitoriamente la lactancia.

Tromboflebitis séptica

La incidencia reportada es de 1 cada 2.000 partos y aumenta hasta 1 a 2 % en pacientes con antecedentes de Endometritis e infección de la herida quirúrgica.

Esta patología se presenta por la combinación de una serie de condiciones fisiológicas propias del puerperio, tales como estasis venosa, hipercoagulabilidad, daño del endotelio y ascenso de microorganismos desde miometrio a venas pelvianas y ováricas. Las venas uterinas y ováricas presentan un aumento de volumen significativo durante el embarazo. Después del parto, estos sistemas venosos se colapsan y la muy pequeña presión endoluminal puede ocasionar estasis venosa. Otros factores de riesgo identificados son trabajo de parto prolongado, ruptura prematura prolongada de membranas, anemia y desnutrición.

Manifestaciones clínicas

En aquellos pacientes con infección postparto, fiebre y embolia pulmonar debe considerarse la tromboflebitis séptica como diagnóstico diferencial. En general la paciente no luce tóxica pero presenta fiebre persistente (algunas series comentan al menos más de 5 días después de esquemas antibióticos adecuados) con disociación paradójica del pulso.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son el dolor abdominal bajo y en flancos, y la fiebre en picos. Existen dos cuadros clínicos característicos. La tromboflebitis séptica precoz que se hace evidente en el segundo o tercer día postparto, con dolor intenso, agudo, palpación de una masa en anexo derecho. En general la vena ovárica derecha está afectada en el 93 % de los casos y es bilateral en el 9 % de los mismos.

El cuadro tardío se presenta como un proceso que se conoce como fiebre enigmática en una paciente con diagnóstico de Endometritis pero que evoluciona sin respuesta a la terapéutica.

Diagnóstico

Los hemocultivos resultan positivos en 35 % de los casos.

El diagnóstico se puede realizar a través de la tomografía computada de abdomen y pelvis con contraste parenteral o la resonancia magnética nuclear.

Los criterios diagnósticos topográficos incluyen la visualización del diámetro aumentado de la vena, disminución de la densidad de la luz del vaso y refuerzo del contraste de la pared del vaso. La resonancia magnética nuclear permite visualizar mejor áreas de edema e inflamación en los vasos profundos y objetivar los vasos trombosados. Ambas técnicas tienen sus límites para detectar las ramas venosas pequeñas del sistema vascular pelviano.

La ecografía doppler color es útil no solo para el diagnóstico sino también para monitorizar la respuesta al tratamiento. A su vez, es más sensible que la ecografía, venografía o centellografía.

La laparotomía exploradora se indicará en casos donde sea necesario descartar otros diagnósticos diferenciales tales como abscesos pelvianos o cuerpos extraños.

Con alta sospecha diagnóstica y estudios negativos, se indicará una prueba terapéutica con heparina. La bibliografía propone el uso de Heparinas de bajo peso molecular en dosis de 1 mg/kg cada 12 horas durante una semana, seguidas por 1 dosis diaria de 1 mg/kg cada 24 horas por 8 semanas o 60 mg/kg cada 12 horas por 7 días, cuando hubo defervescencia de la fiebre.

Junto con el tratamiento con heparina, se debe indicar tratamiento antibiótico con esquemas de amplio espectro para pacientes con antecedentes de ATB previo, tales como Piperacilina, Tazobactam o Carbapenem, durante 7 a 10 días.

En los casos de trombosis de la vena ovárica, los regímenes de anticoagulación indicados son más prolongados y pueden totalizar de 3 a 6 meses.

La anticoagulación ha logrado reducir la mortalidad a menos del 10 %. El abordaje quirúrgico cardiovascular sólo se reservará para pacientes con Tromboembolismo pulmonar recurrente que no responde al tratamiento médico o progresión ecográfica de los trombos.

Infección urinaria

Se estima que el 2 al 7 % de las puérperas presentan Bacteriuria asintomática, la cual, en el 75 % de los casos, se autolimita al tercer día postparto.

Todo resultado de urocultivo positivo en una puérpera asintomática debe ser evaluado cuidadosamente, jerarquizar la clínica de la paciente y aconsejar tomar una segunda muestra, con adecuada técnica, **antes de indicar un tratamiento antibiótico empírico.**

Los antecedentes de infección urinaria, bacteriuria en el embarazo, sondaje vesical en el periparto y anestesia peridural, constituyen factores de riesgo para desencadenar una infección urinaria en este período.

Los cuadros sintomáticos son más frecuentes hacia el final de la primera semana postparto. Pueden manifestarse a través de un síndrome febril con disuria y tenesmo vesical.

Si el diagnóstico es de cistitis, un tratamiento corto de 3 días resulta adecuado. En caso de Pielonefritis, se requiere un tratamiento más largo, de 10 a 14 días.

El abordaje diagnóstico y terapéutico de esta patología se desarrollará con mayor amplitud en el capítulo de infección urinaria y embarazo.

- 1.** Postpartum endometritis. In : Gilstrap LC, Faro S Infections in pregnancy. 2nd ed. New York: Willey-Liss; 1997: 65-78.
- 2.** Episiotomy Infection and Dehiscence. In : Gilstrap LC, Faro S Infections in pregnancy. 2nd ed. New York: Willey-Liss; 1997: 87-94.
- 3.** Soft Tissue Infection. In : Gilstrap LC, Faro S Infections in pregnancy. 2nd ed. New York: Willey-Liss; 1997: 95-113.
- 4.** Bermejo J. Endometritis puerperal. In: Stambouilina D. Infectología en la práctica diaria II. Bs As. Argentina: FUNCEI; 1996:163-77.
- 5.** Eschenbach D. The diagnosis of fever occurring in a post-partum patient. Curr Clin Top Infect Dis 1983; 4: 286-373.
- 6.** Calhoun BC, Brost B. Emergency management of sudden puerperal fever. Obstet Clin North Am. 1995; 22:357-67.
- 7.** Rozler JC Jr, Brown EH Jr, Berne FA. Diagnosis of puerperal ovarian vein thrombophlebitis by computed tomography. Am J Obstet Gynecol 1988; 159:737-40.
- 8.** Casey BM, Cox SM. Choriamnionitis and endometritis. Inf Dis Clin North Am 1997; 11:203-22.
- 9.** Ledger WJ. Post-partum endomyometritis diagnosis and treatment: a review. J Obstet Gynaecol Res 2003; 29(6): 364-73
- 10.** Duff P. Antibiotic selection in Obstetrics: making cost-effective choices. Clin Obstet and Gynecol 2002; 45(1) 59-72.
- 11.** García J, Aboujaoude R, Apuzzio J, Alvarez JR. Septic pelvic thrombophlebitis: diagnosis and management. Inf Dis in Obs and Gyn. 2006; 156:1-4.
- 12.** Maharaj D. Puerperal pyrexia: a review Part I. Obstet Gynecol Surv 2007; 62: 393-9.
- 13.** Debridamiento ynecol Surv 2007; 62: 400-6
- 14.** Costantine MM, Rahman M, Ghulmiyah L, et al. Timing of perioperative antibiotics for cesarean delivery: a metaanalysis. Am J Obstet Gynecol 2008;199:301.e1-301.e6.
- 15.** Farinati AE, Momandi JO, Tilli M. Infecciones en ginecología y obstetricia. Del diagnóstico al tratamiento. ASAIGO.
- 16.** Center for Disease Center, Guidline for the prevention of surgical site infection. Departament of health and human service. 2006.
- 17.** French LM, Smaill FM. Regímenes de antibióticos para la endometritis post-parto. Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas 2004, Issue 4. No.:CD001067. DOI: 10.1002/14651858.CD001067.pub2.
- 18.** National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence Surgical site infection prevention and treatment of surgical site RCOG October 2008
- 19.** Smaill F, Hofmeyr GJ. Profilaxis antibiótica para la cesárea. Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas 2002, Issue 3. No. : C D 0 0 0 9 3 3 . D O I : 1 0 . 1 0 0 2 / 14651858.CD000933.

Vacunas en el embarazo y en la etapa preconcepcional

Introducción

Las vacunas administradas en la etapa preconcepcional y durante el embarazo tienen como finalidad, la protección de la salud de la madre, la del feto intraútero y la del lactante en los primeros meses de vida.

La consulta preconcepcional, representa una excelente oportunidad para revisar los antecedentes vaccinales, y actualizar el esquema antes del embarazo.

La vacunación de las mujeres durante la gestación y la lactancia materna, debe ser analizada teniendo en cuenta el riesgo y el beneficio que esto representa.

Dentro de los efectos no deseados se deben considerar los potenciales efectos fetales, y la interferencia en la generación de anticuerpos en el lactante.

Cuando los potenciales eventos adversos son bajos, y la posibilidad de exposición a la enfermedad es alta, pudiendo poner en riesgo a la madre o al feto, se recomienda la vacunación, aún cuando los datos de seguridad sean limitados.

Los principios que aquí se presentan sirven de orientación para ayudar a normatizar el proceso de formulación de las recomendaciones y la toma de decisiones en ausencia de una base fuerte en pruebas científicas.

Bajo circunstancias usuales, la vacunación durante el embarazo debe aplazarse. Sin embargo, la vacunación podría indicarse porque los beneficios superan los riesgos teóricos.

Se considera:

- **Contraindicada:** cuando existen pruebas directas o fuerte verosimilitud biológica que sugieren que el riesgo de eventos adversos es grave y elevado.
- **Precaución:** cuando no hay pruebas en su apoyo, pero hay cierta verosimilitud biológica o falta de datos para apoyar la seguridad.
- **Recomendada:** cuando todas las mujeres embarazadas pueden o deben vacunarse.

La elección de la vacuna, debe garantizar la ausencia de efectos adversos que puedan complicar la salud de la madre o la adecuada evolución del embarazo.

En el caso de existir más de una vacuna para la misma enfermedad, es importante elegir la que se haya probado como más segura para la madre y su niño por nacer.

Generalmente las vacunas a virus vivos están contraindicadas en las mujeres embarazadas debido al riesgo teórico de transmisión del virus de la vacuna al feto, intraútero. En caso de administrarse en forma inadvertida, se le deben explicar a la madre los riesgos potenciales para el feto. ***Sin embargo, no hay casos registrados de morbilidad fetal ni neonatal y la administración accidental de una vacuna a virus vivo no es una indicación para finalizar el embarazo.***

La aplicación de estas vacunas se efectuará cuando la exposición y la infección representen un riesgo mayor para la madre como para el niño intraútero y los estudios clínicos realizados no hayan documentado efectos adversos que contraindiquen su administración.

Las vacunas administradas a la mujer embarazada protegen a la madre y al niño por nacer. No existe riesgo para el feto cuando se inmuniza pasivamente a la madre con inmunoglobulinas.

En el calendario oficial de nuestro país, las vacunas que se pueden administrar a la embarazada son: DT (doble adultos – Difteria y Tétanos) y antigripal (otoño-invierno), y en el puerperio doble viral (Rubéola y Sarampión).

Recomendaciones sobre la seguridad de las vacunas administradas en el embarazo

Hepatitis A

La vacuna de la Hepatitis A se produce con un virus inactivado. El riesgo para el feto es **teórico y bajo**. En el caso de riesgo epidemiológico se indicará la vacuna durante el embarazo. El esquema completo son 2 dosis separadas por 6 meses, como mínimo entre cada dosis.

Hepatitis B

El embarazo no es una contraindicación para la administración de esta vacuna. No se ha detectado riesgo ni efectos adversos para el feto intraútero. Las vacunas actuales contienen HBsAg no infeccioso, por lo que no causan daño al feto. Las embarazadas en riesgo de adquirir Hepatitis B durante el embarazo, como por ejemplo quienes hayan tenido más de una pareja sexual en los últimos 6 meses, enfermedades de transmisión sexual, adictas a drogas, pareja sexual HBs Ag positiva, **deben ser vacunadas**.

Vacuna del Papiloma Virus Humano

Esta vacuna no está recomendada para su uso durante el embarazo. Aunque la vacuna no se ha asociado con efectos adversos en el embarazo o en el feto en desarrollo, los datos sobre la seguridad en mujeres gestantes son limitados. Hasta que contemos con más experiencia, la vacunación deberá iniciarse en el postparto.

Si una mujer se embaraza luego de iniciada la vacunación, las 2 dosis restantes se completarán en el postparto.

Vacuna de Influenza

Inactivada

Esta vacuna se recomienda para todas las mujeres que van a cursar su embarazo en época de otoño-invierno, debido a que tienen mayor riesgo de tener complicaciones severas por Influenza, comparada con la población general. Un

estudio de aproximadamente 2.000 mujeres embarazadas inmunizadas para influenza, no demostró efectos adversos fetales relacionados con la vacuna. En los hijos de madres inmunizadas, podría disminuir la incidencia de infección respiratoria (por los serotipos incluidos en la vacuna) en los primeros meses de vida, pero esto aún no ha sido adecuadamente documentado.

A virus vivos

Las mujeres embarazadas no deben recibir vacunas para influenza a virus vivos.

Vacuna triple viral (Sarampión, Paperas y Rubeola)

No se recomienda su administración a mujeres embarazadas. Existe un riesgo teórico de infección fetal. A las mujeres que reciben estas vacunas, se aconseja evitar el embarazo por 28 días después. Si una mujer se embaraza dentro de las 4 semanas posteriores a la administración de la vacuna o si se vacuna inadvertidamente una mujer embarazada, esta no debe ser una razón para interrumpir el embarazo, ya que con casi 40 años de experiencia con la vacuna y con más de 4.000 mujeres vacunadas inadvertidamente con alguno de estos componentes en todo el mundo, no hay descrito malformaciones congénitas secundarias al virus vaccinal.

Vacuna anti-meningocócica conjugada

Esta vacuna es segura e inmunogénica para personas de 11 a 55 años, pero no hay datos sobre su seguridad durante el embarazo. Las embarazadas que se vacunaron sin saber que estaban embarazadas deben contactar a su médico o al laboratorio que provee la vacuna. De cualquier manera, el riesgo teórico de complicaciones fetales es muy bajo. De no haber riesgo epidemiológico, se difiere la vacunación para cuando finalice el embarazo.

Vacuna antineumocócica (PPV23)

A pesar de no haberse evaluado la seguridad de esta vacuna en el primer trimestre del embarazo, no se han reportado efectos adversos en fetos cuyas madres fueron inadvertidamente vacunadas en el primer trimestre del embarazo. Está indicada en pacientes inmunocomprometidos con déficit de la inmunidad celular, esplenectomizados, enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia renal crónica, etc.

Vacuna Salk

No se han documentado efectos adversos en mujeres embarazadas y fetos expuestos. A pesar de que, **desde el punto de vista teórico, se debería evitar administrarla durante el embarazo**, se aconseja utilizarla de existir riesgo epidemiológico. La vacuna Salk, se prefiere a la Sabin oral, ya que esta última contiene virus vivos atenuados.

Difteria -Tétanos- (DT - Doble Adultos)

Las mujeres embarazadas deben recibir esta vacuna según el siguiente esquema:

- **Previamente vacunada con 3 dosis de DT** sin refuerzo en los últimos 10 años: debe recibir 1 dosis booster.
- **Mujeres que nunca recibieron 3 dosis de DT (a lo largo de toda su vida):** debe completar la serie de 3 vacunas. Lo deseable es que en el puerperio reciba DTPa (Difteria, Tétanos y Pertussis) por la alta incidencia de pertussis en lactantes que hay en la Argentina.

A pesar de que no existe evidencia que los toxoides tetánico y diftérico sean teratogénicos, **esperar al segundo trimestre del embarazo para administrar DT parece una precaución razonable.**

Por el momento, no se recomienda la administración de DTPa (Tétanos, Difteria y Pertussis acelular) en lugar de DT, durante el embarazo. Se desconoce si el pasaje de anticuerpos al feto podría interferir con la respuesta inmune al componente pertussis, en los primeros meses de vida.

Varicela

Se trata de una vacuna a virus vivos, y está contraindicada su administración durante el embarazo. Los efectos del virus de la vacuna al feto hasta el momento se desconocen. Las mujeres **no embarazadas** que se vacunan deben evitar el embarazo en el siguiente mes. El esquema de vacunación en el adulto son 2 dosis de vacuna, separada por un intervalo de un mes cada una. Si una mujer se vacuna sin saber que está embarazada, se la debe asesorar sobre los riesgos teóricos para el feto intraútero. **Esta situación no debe ser un motivo para finalizar el embarazo.**

La convivencia con una embarazada no es una contraindicación para que los convivientes susceptibles se vacunen. Si una embarazada susceptible se expone a varicela en las primeras 20 semanas de embarazo, debe considerarse la administración de gammaglobulina hiperinmune contra el virus VZ (ver Varicela y embarazo).

Tanto las vacunas inactivadas como aquellas a virus vivos pueden ser administradas a mujeres que amamantan. El amamantamiento no afecta la vacuna y no es una contraindicación para la administración de ninguna vacuna, ya sea a virus vivo o atenuado, en la embarazada o en el lactante.

Vacunas recomendadas (Tabla 1)

Previo al embarazo:

Antes de quedar embarazadas, las mujeres deberían haber recibido todas las vacunas recomendadas para el adulto. Éstas le van a dar protección a sí misma y a su niño por nacer. Las vacunas a virus vivos deben ser administradas al menos un mes previo al embarazo. Las vacunas inactivadas pueden ser administradas antes o durante el embarazo si se consideran necesarias.

En relación a la prevención de pertussis en el lactante, toda mujer debería recibir en la consulta de asesoramiento preconcepcional, la recomendación de aplicarse una dosis de DTPa, previo al inicio del embarazo; tanto ella como su pareja.

La inmunidad de las vacunas administradas a la madre se transmite al feto intraútero brindándole protección en los primeros meses de vida.

Durante el embarazo:

Vacuna antigripal

Es seguro y muy importante que la mujer embarazada reciba vacuna antigripal inactivada, cuando cursa su embarazo en otoño-invierno. Una mujer embarazada que contrae influenza se pone en riesgo de complicaciones y hospitalización.

Vacunas para viajes internacionales

En el mundo existen muchas enfermedades prevenibles por vacunas que no están indicadas en el calendario del adulto por no ser endémicas en nuestro país. La mujer embarazada que planifica un viaje internacional, debe consultar con su médico sobre las vacunas que se deberá administrar.

Vacunas en los niños

Los niños y adolescentes convivientes de la mujer embarazada deben estar adecuadamente inmunizados para proteger a la gestante y al niño por nacer. Finalmente, el recién nacido deberá recibir las vacunas del calendario oficial y si es posible, el ampliado para comenzar a construir su inmunidad.

Después del embarazo:

Es seguro para una embarazada recibir vacunas inmediatamente postparto, aún cuando esté amamantando. Las mujeres no inmunizadas para Difteria, Tétanos, Pertussis (DTPa), y las que no tienen inmunidad para Sarampión, Rubéola, Parotiditis o Varicela, deben ser vacunadas en el puerperio inmediato, antes del alta hospitalaria.

Tabla 1. Calendario de inmunizaciones

Vacuna	Antes del embarazo	Durante el embarazo	Luego del embarazo	Tipo de vacuna	Vía de administración
Hepatitis A	Con riesgo de enfermedad	Con riesgo de enfermedad	Con riesgo de enfermedad	Inactivada	IM
Hepatitis B	Con riesgo de enfermedad	Con riesgo de enfermedad	Con riesgo de enfermedad	Inactivada	IM
Human Papillomavirus	En > de 10 años	NO	En > de 26 años	Inactivada	IM
Influenza-TIV	SI	SI	SI	Inactivada	IM
Influenza LAIV	Si es < de 49 años y sana	NO	Si es < de 49 años y sana.	virus vivo	Spray Nasal
MMR	Si, evitar concepción por 4 semanas	NO	Si, evitar concepción por 4 semanas	virus vivo	Subcutánea
Meningococcica polisac conjugada	Con riesgo de enfermedad	Con riesgo de enfermedad	Si está indicada	Inactivada	IM ó Subcutánea
Neumocócica Polisacárida.	Con riesgo de enfermedad	Con riesgo de enfermedad	Si está indicada	Inactivada	IM ó Subcutánea
Tétanos/Difteria (DT)	Si, preferible DTPa*	Con esquema incompleto	Si, Preferible DTPa	Toxoide	IM
Tétanos/Difteria/Pertussis (DTPa)*	Si, Preferible	Utilizar DT y en el puerperio DTPa*		Toxoide	IM
Varicella	Si, evitar concepción por 4 semanas	NO	Si, evitar concepción por 4 sem	virus vivo	Subcutánea
Fiebre amarilla	Con riesgo de enfermedad	Evaluar riesgo vs. Beneficio	Con riesgo de enfermedad	virus vivos	IM
Zoster	Si, evitar concepción por 3 meses	NO	Si, evitar concepción por 3 meses	virus vivo	Bacteriana
BCG	SI	NO	SI		IM

- 1.** CDC. General recommendations on immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).MMWR 2006;55(No.RR-7).
- 2.** CDC. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. MMWR 2006;55(No.RR-7).
- 3.** CDC.A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. MMWR 2005;54 (No.RR-16):12,14.
- 4.** CDC. Quadrivalent human Papillomavirus vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR 2007;56 (No.RR-2):18.
- 5.** CDC. Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) CDC. Notice to readers: revised ACIP recommendations for avoiding pregnancy after receiving a rubella containing vaccine. MMWR 2001; 50 (No.49):1117.
- 6.** CDC. Prevention and control of meningococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR 2005;54(No.RR-7):15.
- 7.** CDC. Prevention of pneumococcal disease: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR 1997; 46 (No.RR-8): 6.
- 8.** CDC. Poliomyelitis prevention in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR 2000; 49 (No.RR-5): 14.
- 9.** CDC. Measles, mumps and rubella-vaccine use and strategies for the elimination of measles, rubella and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR 1998; 47 (No.RR-8): 18, 32-33.
- 10.** CDC. Prevention of tetanus, diphtheria and Pertussis among pregnant women: provisional ACIP recommendations for the use of DTPa, 2006. Available at <http://www.cdc.gov/nip/recs/provisional--recs/DTap-preg.pdf>.
- 11.** CDC. Diphtheria, tetanus and Pertussis: recommendations for vaccine and other preventive measures: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP) MMWR 1991; 40 (No.RR-10):14.
- 12.** CDC.Prevention of varicella: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR 1996;45; (No.RR-11): 19-20.
- 13.** CDC.The role o BCG vaccine in the prevention and control of tuberculosis in the United States: a joint statement by the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis and the Advisory Cometeet on Immunization Practices (ACIP) MMWR 1996; 45 (No.RR-4): 13.
- 14.15.** Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cervico-uterino: Información de la vacuna contra HPV. (http://www.msal.gov.ar/hm/Site/prog_cancer.asp).

Profilaxis antibiótica

Algunas infecciones originadas por condiciones médicas predisponentes o quirúrgicas se pueden prevenir con el uso de antibióticos.

Como principio básico, el antibiótico elegido debe ser activo frente a los gérmenes involucrados, tener bajo potencial de inducción de resistencia, buena penetración tisular, vida media lo suficientemente prolongada como para garantizar su presencia en los tejidos, no tener alto potencial de toxicidad ni interacciones con los anestésicos; y finalmente, ser costo-efectiva su utilización.

En situaciones quirúrgicas

La prevención de infecciones quirúrgicas ha sido siempre un importante desafío para ginecólogos y obstetras, ya que las complicaciones infecciosas tanto en cirugías programadas, como de urgencia, constituyen una importante causa de morbilidad y mortalidad.

El trauma mecánico del procedimiento quirúrgico altera las defensas locales del huésped y modifica temporalmente el sistema humoral. Los factores más importantes en el desarrollo de infección son el inóculo y la virulencia de los microorganismos.

Se considera que la cesárea y la histerectomía son los procedimientos quirúrgicos más frecuentes en mujeres en edad reproductiva, y las principales complicaciones son las bacteriemias, shock séptico, abscesos de pared y tromboflebitis séptica.

A partir de la década del '50 se plantean, como principales herramientas para su control, la técnica quirúrgica óptima y la asepsia, y posteriormente se incorporaron los antibióticos.

La flora del tracto genital femenino es polimicrobiana. Conocer la flora colonizante del sitio operatorio permite una adecuada elección del antibiótico en la profilaxis quirúrgica.

El antibiótico elegido debe tener espec-

tro limitado, y con actividad terapéutica sobre los microorganismos que colonizan la piel del sitio quirúrgico.

Las cefalosporinas de primera generación cumplen la mayor parte de las veces con los requisitos planteados. Por lo general, se utiliza una dosis única preoperatoria y una dosis similar a la dosis estándar terapéutica. La vía de administración es generalmente endovenosa (EV), y se debe administrar entre 30 y 60 minutos antes de la incisión quirúrgica (inducción anestésica).

La ÚNICA dosis de eficacia comprobada es la preoperatoria.

Se considera a la profilaxis antibiótica preoperatoria costo-efectiva, cuando la tasa teórica de infección postquirúrgica supera al 2 %.

Para lograr concentraciones séricas de antibiótico adecuadas durante todo el acto quirúrgico, se repetirá una nueva dosis de antibiótico en el caso de cirugías que se prolonguen más de 2 horas cuando se utilizó cefalotina o, luego de 4 horas de la dosis inicial, con Cefazolina.

En cirugías que llevan más de 2 horas, se prefiere la Cefazolina a la Cefalotina.

En caso de alergia mayor a la Penicilina, se utilizará cefazolina y en caso de alergia documentada también a Cefalosporinas, se elegirá clindamicina para cubrir *Staphylococcus*, Metronidazol para gérmenes anaerobios, y aminoglucósidos o quinolonas para bacilos Gram (-).

La profilaxis antibiótica también tiene riesgos. Por lo que se debe restringir al momento en que está demostrado que presenta mayores beneficios. Algunos de los efectos no deseados son la anafilaxia, la colitis pseudomembranosa, la selección de bacterias resistentes, y el enmascarar signos y síntomas de infecciones en el postoperatorio que dificultan un diagnóstico temprano.

Con solo 3 dosis de cefalosporinas se crean las condiciones para la emergencia de cepas de enterococo y *Enterobacter cloacae*, como flora predominante. Y con el uso de Penicilina y Ampicilina, pueden emerger como flora predominante cepas de enterobacterias resistentes a los beta-lactámicos.

La administración de la profilaxis antibiótica será la intravenosa, en dosis única y en la inducción anestésica.

La cirugía más frecuente en obstetricia es la cesárea. La infección poscesárea es 5 a 20 veces mayor que postparto vaginal. Se calcula que el riesgo de Endometritis post-cesárea es de alrededor del 20 % y el de infección de herida del 10 %.

Es importante comentar que si bien en esta cirugía la profilaxis antibiótica no respeta el principio general de la administración preoperatoria, la administración del antibiótico posclampeo del cordón resultó eficaz en disminuir el riesgo de infección de herida quirúrgica y Endometritis puerperal.

Un estudio multicéntrico en Florida, en el período 1980-1982, que evaluó 23.105 partos y 7.311 cesáreas, analizó en 1.853 cesáreas programadas el riesgo de infecciones postcirugía (906 pacientes recibieron antibióticos y 957 no los recibieron) y tuvieron una reducción de las tasas de infección de alrededor del 70% en el grupo que recibió profilaxis antibiótica. Se estima que el uso rutinario de profilaxis antibióticos en las operaciones cesáreas, podría ahorrar alrededor de 9.000.000 dólares por año en EEUU.

Otro trabajo europeo, recientemente publicado, obtuvo resultados similares. Sin embargo, no todos han detectado los mismos beneficios, y si bien en las cesáreas programadas (con bolsa íntegra y sin trabajo de parto) los resultados son controvertidos en la eficacia de la profilaxis antibiótica, la mayor parte de las sociedades científicas en todo el mundo aconsejan su utilización.

La Sociedad Argentina de Infectología (SADI) también avala esta indicación en sus recomendaciones de profilaxis antibiótica quirúrgica de 2003. Una revisión del Cochrane de 2002 sobre este tema, también concluye que el uso de antibióticos profilácticos en cesárea electiva y no electiva reduce significativamente

el riesgo de Endometritis e infección de herida postcesárea.

En la última década se han publicado trabajos utilizando la profilaxis en la inducción anestésica. Comparando los resultados con los obtenidos posclampeo de cordón, muestran menor morbilidad infectológica materna en el puerperio, sin perjuicio evidente para el recién nacido. Pero aún no hay consenso para recomendar esta opción.

También se han realizado ensayos con uso de antisépticos en la cavidad vaginal previa a la cesárea para reducir los riesgos de Endometritis, pero los resultados no muestran un beneficio claro.

Es importante tener en cuenta que una infección postcirugía ginecológica u obstétrica duplica tanto los días como los costos de internación.

En las Tablas 1 y 2 se resume en cuales condiciones está recomendado el uso de profilaxis antibiótica, y el régimen de profilaxis antibiótica por la SADI (Sociedad Argentina de Infectología).

Tabla 1: Profilaxis antibiótica quirúrgica en ginecología y obstetricia.

NO se Recomienda	SE Recomienda
Aborto espontáneo que no requiere maniobras instrumentales	Lgrado
Parto vaginal NO complicado c/ ó s/ episiotomía	Histerectomía
Cirugía mamaria sin colocación de prótesis	Cesárea
Colocación de DIU	Cirugía mamaria con colocación de prótesis
	Extracción de DIU, si no está estudiada para Chl. Trachomatis

Algunas reflexiones:

- Si utiliza Cefalotina, Cefoxitina y/o Ampicilina-Sulbactam, y la **cirugía dura más de 2 horas**, debe repetir la dosis intraoperatoria del antibiótico.

- En el caso de Cefazolina y aminoglucósidos, por tener vía media más larga, se repiten en cirugías que se extiendan por **más de 4 horas**.

Tabla 2. Profilaxis antibiótica quirúrgica.

(Regímenes antibióticos sugeridos por la Sociedad Argentina de Infectología – SADI)

Procedimiento	Esquema de elección	Alternativa
Histerectomía abd o vaginal /cir. vag	Cefazolina 1 g/UD	Cefalotina 1 g/UD Clindamicina 600 mg + genta 1,5 mg/kg, UD*
Cesárea	Cefazolina 2 g/UD. Luego de clampear el cordón.	Cefalotina 2 g/UD Clindamicina 600 mg + genta 1,5 mg/kg, UD*
Legrado evacuatorio 1er trimestre	Doxiciclina 200 mg VO (2 hs previas al procedimiento y repetir a las 12 hs)	Metronidazol 500 mg, VO. UD (2 hs antes del procedimiento). Descartar colonización por Neisseria gonorrhoeae o Chlamydia trachomatis. Con cultivos (+), tratamiento y descartar otras ITS
Evacuación de aborto con sospecha de maniobras abortivas (1er tr) o evacuación 2do y 3er trimestre	Cefazolina 1 g, UD Pre-inducción y cada 8 hs por 24 hs	Cefalotina 1g/UD Clindamicina 600 mg + genta 1,5 mg/kg*, previo y por 24 hs después
Cirugía reconstructiva ginecológica	Cefazolina 1 a 2 g/UD	En cirugías laparoscópica doxiciclina 200 mg VO, previo al procedimiento
Cirugía mamaria con colocación de prótesis	Cefazolina 1g/ UD	Cefalotina 1g/UD Clindamicina 600 mg/UD
Cerclaje	Cefazolina 1-2 g/UD. En ptes de riesgo o con más de 16 sem EG	Cefalotina 1-2 g/UD
Histerosalpingografía (profilaxis opcional)	Doxiciclina 200 mg VO (2 hs previas al procedimiento)	Metronidazol 500 mg, VO. UD (2 hs antes del procedimiento)

* La Ampicilina/Sulbactam es una buena alternativa de monoterapia, en los casos en que se tenga que indicar Clindamicina + Gentamicina.

Las diluciones que se utilicen del antibiótico, así como el tiempo de infusión, determinan la concentración sérica del antibiótico. En la Tabla 3 se encuentran las diluciones y tiempos de administración recomendados.

Otras recomendaciones generales, que son tan o más importantes como la profilaxis antibiótica, para disminuir el riesgo de complicaciones infecciosas post-operatorias, son:

Tabla 3. Preparación y administración de la profilaxis antibiótica.

Antibiótico	Preparación Diluir la dosis indicada en...	Infusión
Ampicilina	10 ml de agua destilada	3-5 minutos, EV
Ampicilina/ sulbactam	5-10 ml de agua destilada o 100 ml de sol. fisiológica o dextrosa al 5 %	10-15 minutos, EV o IM, 30 minutos, EV
Cefalotina o Cefazolina	10 ml de agua destilada	3-5 minutos, EV
Cefoxitina	10 ml de agua destilada	3-5 minutos, EV
Cefuroxima	10 ml de agua destilada	3-5 minutos, EV
Clindamicina	(ej 600 mg) en 100 ml de sol. fisiológica o dext. 5 %	30 minutos, EV
Gentamicina	100 ml de solución fisiológica o dext 5 %	30 minutos, EV
Metronidazol	No requiere	30 minutos, EV
Piperacilina	100 ml de solución fisiológica o dext 5 %.	30 minutos, EV
Teicoplanina	(400 mg) en 3ml de agua destilada.	3-5 minutos, EV o IM
TMS/SMZ	250 ml de solución fisiológica o dext 5 %	60 minutos, EV
Vancomicina	(ej: 1 g) en 250 ml de sol. fisiológica o dext 5 %	60 minutos, EV

- Internar a las pacientes lo más cercano al momento quirúrgico.
- Realizar un baño corporal total con jabón antiséptico previo a la cirugía.
- Evitar el rasurado. De ser necesario, restringirlo al sitio de la incisión quirúrgica y realizarlo lo más cercano al comienzo de la cirugía.
- Respetar una prolija técnica quirúrgica (evitar espacios muertos y hematomas).
- Respetar la técnica aséptica para la curación de herida quirúrgica.
- Descomplejizar al paciente lo más rápidamente post-cirugía (retirar la vía endovenosa, sonda vesical, nasogástrica, etc.).
- Evitar internaciones prolongadas.
- Corregir los factores que aumenten la morbilidad quirúrgica, en cirugías programadas.
- Tratar infecciones en sitios remotos.
- Resolver problemas nutricionales: desnutrición, obesidad.
- Controlar la glucemia pre y post operatoria, en pacientes diabéticos.
- Evitar el uso de antibióticos previos a la cirugía.
- Revisar la profilaxis antitetánica.

Recuerde que....

- La contaminación de la herida es inevitable.
- El uso adecuado de la profilaxis antibiótica disminuye el riesgo de infección de herida en más del 50 %.
- No prolongue innecesariamente el uso de los antibióticos, ya que selecciona microorganismos resistentes,
- La profilaxis antibiótica **NO** disminuye el riesgo de infecciones no relacionadas al sitio quirúrgico, y **NO** sustituye a las buenas prácticas en control de infecciones.

Infecciones perinatales por estreptococo beta hemolítico Grupo B (EGB) o *Streptococcus agalactiae*

Desde hace más de 10 años, las distintas sociedades científicas en el mundo recomiendan que todas las pacientes embarazadas con portación genital de EGB, reciban profilaxis antibiótica intraparto (PAI) para la prevención de la sepsis neonatal precoz por EGB.

La profilaxis antibiótica debe comenzar cuando la paciente rompe bolsa o comienza el trabajo de parto. Se debe administrar Penicilina G Sódica 5.000.000 UI, EV (dosis de carga) y luego 2.500.000 UI, cada 4 horas; o Ampicilina 2 g (dosis de carga) EV y luego 1 g cada 4 horas, hasta el nacimiento.

Las pacientes que no tengan estudio de colonización genital, o no tengan disponible el resultado al momento de la internación, recibirán PAI con los siguientes antecedentes:

- Bacteriuria por EGB detectada en el presente embarazo.
- Hijo previo con infección neonatal por EGB.
- Parto prematuro (< 37 sem de EG).
- Ruptura prolongada de membranas e» 18 horas.
- Fiebre e» 38 °C intraparto.

No deben recibir profilaxis antibiótica las pacientes colonizadas por EGB, con cesárea programada cuyo nacimiento se produce sin trabajo de parto, y sin ruptura de membranas.

Endocarditis infecciosa

En el año 2007, la Asociación Americana de Cardiología modificó las recomendaciones de profilaxis de Endocarditis infecciosas (Circulation 2007; 116: 1745), limitando los pacientes que deberían recibir antibióticos ante procedimientos que pudieran desencadenar una bacteriemia transitoria. En la Tabla 4 se describen las características clínicas de los pacientes que requieren profilaxis antibiótica para procedimientos odontológicos.

Tabla 4. Pacientes con indicación de profilaxis antibiótica

- Válvulas cardíacas protésicas.
- Antecedentes de endocarditis bacteriana.
- Cardiopatías congénitas reparadas con material protésico (dentro de los 6 meses del procedimiento*).
- Cardiopatías congénitas corregidas con material protésico, que persistan con flujo anómalo y choque intracardiaco residual.
- Transplantados cardíacos con valvulopatías.

**La endotelización del material protésico se realiza en los siguientes 6 meses a su colocación.*

En el año 2007, también cambiaron el tipo de procedimientos en los que se indicaban profilaxis antibiótica, ver Tabla 5.

Tabla 5. Procedimientos que requieren profilaxis antibiótica

- Procedimientos odontogénicos (limpieza, arreglo de caries o extracción, biopsia gingival).
- Procedimientos invasivos del aparato respiratorio.
- Cistoscopias.
- Cirugías por infecciones de piel y partes blandas, y osteoarticulomusculares.
- Amigdalectomía o adenoidectomía.

No requerirán prevención las broncoscopías.

En pacientes que requerirán citoscopías con los antecedentes de cardiopatía antes referidos y urocultivos positivos, idealmente se indicará tratamiento antibiótico previo. Si el procedimiento es de urgencia, se indicarán iguales regímenes que los señalados para los procedimientos odontológicos, seleccionando los que contengan Ampicilina o Amoxicilina para poder cubrir al enterococo. En caso de alergia mayor a la Penicilina o aislamientos de enterococos resistentes se deberá consultar a un referente de infectología.

En pacientes con las condiciones cardiológicas de riesgo antes referidas, que necesi-

ten procedimientos quirúrgicos que involucren infecciones de piel, partes blandas y tejido músculo-esquelético, requerirán dosis de antibióticos con cobertura para estafilococos o estreptococos beta-hemolíticos. Si los pacientes tienen antecedentes de infección documentada por microorganismos resistentes

requerirán Clindamicina o Vancomicina.

Las alternativas de profilaxis antibiótica figuran en la Tabla 6. En los pacientes con alergia mayor a la Penicilina (anafilaxia, angioedema o urticaria gigante) se seleccionarán otras alternativas antibióticas.

Tabla 6. Profilaxis antibiótica sugerida en procedimientos odontológicos*.

Situación	Antibiótico	D.U. 30 a 60' antes del procedimiento
Oral	Amoxicilina	2 g
Intolerancia Oral		
IM o EV	Ampicilina	2 g
	Cefazolina o Ceftriaxona	1 g
Alérgico a Penicilina		
VO	Cefalexina o	2 g
	Clindamicina o	600 mg
	Azitromicina o	500 mg
	Claritromicina	500 mg
IM o EV	Cefazolina o Ceftriaxona o	1 g
	Clindamicina	600 mg

D.U.: dosis única

* Asociación Americana de Cardiología.

Infección urinaria recurrente o bacteriuria recurrente

La infección urinaria es una de las infecciones más frecuentes en pacientes embarazadas y, aún con tratamiento apropiado, pueden presentar nuevos episodios de infección.

La posibilidad de recurrencia durante el embarazo es de 4 % a 5 %, y el riesgo de Pielonefritis es el mismo que de infección urinaria primaria.

Los regímenes de profilaxis antibiótica, en regímenes diarios o intermitentes (trisemanal o postcoital), han mostrado ser útiles en la prevención de nuevos episodios de infección.

Los antibióticos de elección para la profilaxis antibiótica son la nitrofurantoína y la TMP/SMZ. Los beta-lactámicos deben reservarse para el tratamiento, ya sea por la presión selectiva que ejercen sobre la flora colonizante, el uso en bajas dosis y por tiempo prolongado, la inducción de producción de beta lactamasa de la flora residente intestinal

Los pacientes que han presentado infección urinaria recurrente durante el embarazo deben ser estudiados urológicamente al fina-

lizar el mismo para descartar anomalías estructurales de la vía urinaria.

Las pacientes con antecedentes de infecciones urinarias recurrentes, presentan mayor riesgo de nuevas infecciones durante el embarazo.

En embarazadas con estas entidades, es importante evitar la Pielonefritis como complicación.

Se recomienda el uso de Nitrofurantoína (50 a 100 mg/dosis) diaria, trisemanal o postcoito hasta el parto o segundo mes post parto.

En el capítulo de infección urinaria se desarrolla esta recomendación con mayor detalle.

Ruptura prematura y prolongada de membranas (RPPM)

Las membranas fetales sirven como una barrera para la infección ascendente. Una vez que la ruptura de membranas se produjo, la madre y el feto están en riesgo de infección y de otras complicaciones.

La RPPM complica alrededor del 2 % y el 20 % de los partos y se asocia con 18 % a 20 % de las muertes perinatales. El manejo inicial de una mujer con sospecha de RPPM debería centrarse en la confirmación del diagnóstico, la validación de la edad gestacional, documentar el bienestar fetal, y decidir sobre si es posible mantener una conducta expectante.

Al ingreso se debe tomar urocultivo y cultivo vaginal y rectal para búsqueda de EGB, e iniciar tratamiento antibiótico con Penicilina 4 mill UI ó Ampicilina 2 g la dosis inicial, para continuar las dosis siguientes con 2 mill UI y 1g, respectivamente. Debe evaluarse si la paciente debe recibir maduración pulmonar con corticoides y terapia tocolítica (ver capítulo de RPPM).

Lectura sugerida:

- 1.** Hemsell DL. Prophylactic antibiotics in gynecologic and obstetric surgery. Rev Inf Dis 1991; 13:S 821-41
- 2.** Antibiotic prophylaxis in surgery. Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2000.
- 3.** Killian CA, Graffunder EM, Vinciguerra TJ, Venezia RA. Risk factors for surgical site infections following cesarean section. Infect Control Hosp Epidemiol 2001; 22:613-7.
- 4.** Mugford M, Kingston J, Chalmers I. Reducing the incidence of infection after cesarean section: implications of prophylaxis with antibiotics for hospital resources. BMJ 1989; 299: 1003-6.
- 5.** Duff P. Prophylactic antibiotics for cesarean delivery: a simple cost-effective strategy for prevention of postoperative morbidity. Am J Obst Gynecol 1987; 157:794-8.
- 6.** Fiore Mitchell T, Pearlman MD, Chapman RL, Bhatt-Metta V, Faix RG. Maternal and transplacental pharmacokinetics of cefazolin. Obstet Gynecol 2001;98:1075-9.
- 7.** Emmons SL, Krohn M, Jackson M, Eschenbach DA. Development of wound infections among women undergoing cesarean section. Obstet Gynecol 1988;72: 559-64.
- 8.** Gibbs RS, Blanco JD, St Clair PJ. A case-control study of wound abscess after cesarean delivery. Obstet Gynecol 1983;62: 498-501.
- 9.** Antibiotic Prophylaxis for gynecologic procedures. ACOG Practice Bulletin. Obstet Gynecol 2006;108: 225-34.
- 10.** www.SADI.org. Guías para la profilaxis antibiótica quirúrgica. Agosto 2003.
- 11.** Wilson W y col. Prevention of infective endocarditis: Guidelines from the American Heart Association. Circulation 2007; 116: 1736-54.
- 12.** Starr RV, Zurawski, Ismail M. Preoperative vaginal preparation with povidone-iodine and the risk of postcesarean endometritis. Obstet Gynecol 2005; 105:1024-9.
- 13.** Su HY, Ding DC, Chen DC y col. Prospective randomized comparison of single-dose versus 1-day cefazolin for prophylaxis in gynecologic surgery. Acta Obstet Gynecol Scand 2005; 84: 384-9.

Viajes y embarazo

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud, durante el año 2006, las llegadas de turistas internacionales se estimaron en 842 millones. El turismo es actualmente una de las industrias con mayor crecimiento. Durante el año 2007, el turismo internacional se incrementó en todas las regiones. En la década pasada, en los 49 países más pobres, el turismo se incrementó 6 veces más que en Europa.

Debido a una mayor afluencia de turistas a los países más pobres, donde la situación sanitaria es menos segura y plantea riesgos potenciales para los visitantes, se requiere un adecuado asesoramiento para brindarles un viaje sin complicaciones. Es fundamental que quien asesore a un viajero conozca los riesgos relacionados al viaje y cómo prevenirlos.

Riesgos relacionados con los viajes

Anualmente, de 50 millones de viajeros a los países en desarrollo, 4 millones (8%) requieren atención médica post viaje. Por este motivo, todas las personas que planean viajar, deberían conocer los riesgos potenciales de los países a visitar, y tomar las medidas preventivas para minimizar el daño potencial a la salud.

Independientemente del embarazo, los viajeros se exponen a múltiples riesgos, debido a que cambian su medio ambiente habitual y en forma muy rápida pueden encontrarse en áreas con altitud, clima, flora, fauna, microorganismos, costumbres y culturas muy diferentes a su vivir cotidiano.

Para viajeros internacionales el riesgo de enfermar durante el viaje tiene las siguientes estimaciones: Sobre 100.000 viajeros a países en desarrollo, durante un mes:

- 50.000 desarrollarán algún problema de salud.
- 8.000 consultarán al médico.
- 5.000 deberán hacer reposo en cama.
- 1.100 estarán incapacitados para el trabajo.
- 3.000 deberán recibir atención hospitalaria.
- 50 deberán ser evacuados de su destino de viaje.
- 1 fallecerá por alguna enfermedad adquirida durante el viaje.

Para determinar el riesgo del viajero es fundamental conocer:

- El destino.
- El propósito del viaje.
- El estado de salud del viajero.
- El tipo de hospedaje y acceso a servicios básicos de agua potable e infraestructura sanitaria.
- Duración del viaje y estaciones.
- Comportamiento y estilos de vida del viajero.

Los peligros para la salud asociados a un viaje, están relacionados con las características de cada viajero (edad, sexo, enfermedades preexistentes), y las propias del viaje (destino geográfico, motivaciones, duración, alojamiento, alimentación, actividades).

Las situaciones que se asocian con mayor riesgo de complicaciones infecciosas en un viaje:

- Viajes de mochila y aventura.
- Visita a zonas rurales y otras alejadas de las turísticas habituales.
- Duración del viaje superior a 4 semanas.
- Coincidencia con la época de lluvias.
- Viajeros de larga estancia como expatriados y cooperantes.

Son considerados viajeros de **alto riesgo** los que viajan a regiones tropicales o subtropicales de países subdesarrollados, donde carecen de estructuras sanitarias adecuadas, con estadías de cuatro ó más semanas. Los que realizan actividades de riesgo, turismo de aventura, expediciones y misiones de paz o de ayuda humanitaria.

Se consideran de bajo riesgo los viajeros que visitan áreas urbanas o países desarrollados con estadías menores de cuatro semanas.

Epidemiología

Los viajeros pueden exponerse a enfermedades infecciosas a través de múltiples vías, muy relacionadas con los mecanismos de transmisión de estos microorganismos, la epidemiología local del destino y las condiciones del viajero y del viaje.

Las vías más frecuentes de transmisión de los microorganismos infecciosos son:

- ✓ **Por agua y alimentos:** (Hepatitis A, Cólera y fiebre tifoidea).
- ✓ **Por vectores:** (Fiebre amarilla, Dengue, Malaria y Leishmaniasis)
- ✓ **Por animales:** Zoonosis, (Rabia, Brucelosis, Leptospirosis).
- ✓ **Por contacto con la tierra** a través de heridas (Tétanos, Ántrax).
- ✓ **Por contacto con sangre** de personas infectadas con Hepatitis B, VIH, enfermedad de Chagas, Malaria, Hepatitis C.
- ✓ **Por contacto sexual** con personas infectadas con Hepatitis B, VIH, Sífilis, Uretritis gonocócica y por Chlamydia.
- ✓ **Por exposición a enfermedades transmisibles por vía aérea:** (Tuberculosis, Legionelosis, Influenza, Pertussis, Meningococo, Varicela neumococo).

Recomendaciones generales para la embarazada

La disponibilidad de los viajes nacionales e internacionales ha permitido que la mujer embarazada pueda viajar. A medida que muchas mujeres que trabajan deciden posponer la maternidad, los viajes relacionados al trabajo, se han transformado en una realidad para muchas de ellas.

Gran parte de la información sobre la embarazada que viaja se basa en estudios pequeños, información anecdótica, y extrapolación de viajeras no embarazadas. A pesar de que lo ideal sería disponer de recomendaciones basadas en la evidencia, éstas suelen no estar disponibles para las mujeres.

En el asesoramiento a la embarazada que viaja, se debe incluir una detallada evaluación de la historia obstétrica, y una prolija revisión de las posibles contraindicaciones que deberá tener en cuenta al momento de realizar el viaje.

En este aspecto es importante evaluar los **factores obstétricos**, como antecedentes de aborto, incompetencia cervical, embarazo ectópico, rotura prematura de membranas, placenta previa, hemorragias, incompatibilidad RH, embarazo múltiple, antecedente de toxemia, hipertensión o diabetes gestacional, primigesta mayor de 35 años o menor de 15 años, embarazo múltiple.

Además se deben tener en cuenta las **condiciones de salud materna**, como enfermedad valvular, antecedentes de trombo embolismo pulmonar o trombosis venosa profunda, anemia severa, insuficiencia cardíaca, hepática, renal o respiratoria. Es importante recordar que éstas son contraindicaciones **relativas** que deberán ser consultadas con el médico obstetra quien también deberá conocer el itinerario propuesto y evaluar la factibilidad del viaje.

¿Cuál es el mejor momento para que la embarazada realice un viaje?

En el primer trimestre, existe mayor riesgo de aborto. Algunas vacunas no se pueden administrar por los riesgos potenciales de sus efectos desconocidos y la quimioprofilaxis antimalárica puede ser más riesgosa en este período. Éstas son algunas de las razones por las cuales el viaje está muy condicionado al destino y el tiempo.

En el tercer trimestre, los riesgos obstétricos incluyen hemorragias, sangrado, preeclampsia, amenaza de parto prematuro, ruptura prematura de membranas, etc.

Los cambios fisiológicos del embarazo pueden afectar a la mujer gestante durante el viaje. Así, la falta de ejercicio, el calor, la frecuencia cardíaca aumentada por el mayor volumen plasmático, y la anemia fisiológica pueden aumentar el discomfort relacionado al viaje.

Según las recomendaciones del «American College of Obstetrics and Gynecology» (ACOG), el segundo trimestre del embarazo, entre la semana 18 y 24, es el más adecuado para el viaje de una embarazada. En este período, la embarazada se siente mejor, el peso no suele ser una limitación funcional, y el riesgo de parto prematuro disminuye sensiblemente.

Durante el último trimestre es recomendable no alejarse más de 400 a 500 Km del sitio de atención, debido a la posibilidad de desarrollar hipertensión, trombosis o parto prematuro. Ante la necesidad de viajar, es fundamental evaluar el riesgo obstétrico e infeccioso para la madre y el feto.

El ejercicio leve o moderado no implica riesgo de pérdida del embarazo. Debido a que correr y realizar ejercicios aeróbicos de alto impacto puede disminuir el flujo sanguíneo del útero, éstos se deben realizar con cuidado en la medida que el embarazo progrese. Las recomendaciones del «American College of Obstetrics and Gynecology» (ACOG) para el ejercicio durante el embarazo son las siguientes:

- Frecuencia Cardíaca materna < de 140 latidos por minuto durante el ejercicio.
- Actividad intensa < 15 minutos.
- Evitar temperatura central > de 38 °C.
- No realizar ejercicios en posición supina luego del cuarto mes.

Estudios más actuales están intentando modificar estas recomendaciones para la mujer que ha sido atleta, previo al embarazo, debido a que muchas de estas mujeres han excedido estas recomendaciones sin que se haya documentado riesgo para el feto.

Acceso a la atención médica durante el viaje:

La embarazada que viaja debe saber donde recurrir para obtener asistencia médica y atención obstétrica calificada. Cualquier síntoma, como sangrado, dolor abdominal, rotura prematura de membranas, cefalea severa o recurrente, o aumento de la tensión arterial, amerita la evaluación por un obstetra idóneo. Es aconsejable que la embarazada conozca su grupo sanguíneo y la disponibilidad de san-

gre y estudios serológicos (HIV y HBV) en el destino final.

A pesar de que la mayoría de los itinerarios requieren que el médico obstetra y el infectólogo se preocupen por las enfermedades infecciosas endémicas del lugar, el trauma materno es la primera causa de muerte fetal. Los accidentes de autos y las caídas pueden producir desprendimiento placentario o parto prematuro. Se requiere un mayor cuidado a medida que el embarazo avanza y se hace más difícil mantener el equilibrio.

Es fundamental asegurarse de cuales son las limitaciones del seguro de salud contratado y la cobertura que brinda a la embarazada.

Viaje aéreo

Las normativas de las líneas aéreas son variables. Es fundamental que la embarazada que viaja en avión las conozca. Algunas compañías pueden solicitar una carta del obstetra, más allá de las 36 semanas de edad gestacional para viajes de cabotaje y a partir de las 35 semanas, para viajes internacionales. La carta debe especificar el estado del embarazo y la fecha probable de parto.

Las cabinas de los aviones están presurizadas para una altitud de 2.000 a 2.400 metros. La presión parcial de Oxígeno baja la oxigenación materna mucho más que la del feto. La oxigenación fetal se afecta mucho menos debido a la presencia de hemoglobina fetal, que se une más fuertemente a las moléculas de oxígeno. La curva de disociación de la oxihemoglobina permite al feto permanecer adecuadamente oxigenado aún ante las amplias fluctuaciones del Oxígeno materno. Por lo tanto la hipoxia no es un riesgo para el feto.

La anemia leve es común durante el embarazo debido a la expansión del volumen plasmático y a las demandas del feto en desarrollo. Por este motivo se recomienda suplemento de hierro a todas las embarazadas. Si la anemia es pronunciada y el viaje inevitable, con niveles de hemoglobina < 8,5 g/dl, se podría considerar administrar a la embarazada oxígeno suplementario.

La humedad de la cabina dentro del avión es de aproximadamente 8 %, conformando un medio ambiente relativamente seco. En estas circunstancias se recomienda que la embarazada ingiera más líquido que lo habitual (6 a 8 vasos de bebida descafeinada) para mantener un flujo sanguíneo placentario adecuado.

Si el viaje es largo, la embarazada tiene mayor riesgo de tromboflebitis, dado que a la estasis venosa por la inmovilidad, se le suma la presión del útero sobre las venas y el efecto hormonal del embarazo. A pesar de la falta de estudios controlados, se recomienda que la embarazada se pare, se mueva, y camine en los viajes prolongados, y que efectúe ejercicios isométricos de las piernas para mejorar el flujo venoso. No se recomienda la administración de aspirina durante el embarazo.

Si la paciente embarazada tiene diagnóstico de anemia falciforme, debe tener una completa evaluación de su estado clínico y obstétrico, antes de definir si puede realizar el viaje.

Deportes acuáticos y viajes en bote

Las embarazadas que contemplen viajar en crucero deben asegurarse de tener asistencia médica y personal adecuadamente entrenada para resolver complicaciones del embarazo.

No se aconseja la práctica de sky acuático, ni de buceo durante el embarazo.

Viaje en auto

Para este tipo de viaje se recomienda viajar un máximo de 6 horas por día con paradas cada 2 horas. Utilizar cinturón de seguridad que sujete a la embarazada del hombro y por debajo del abdomen.

Inmunizaciones

La inmunización de la mujer embarazada debe efectuarse teniendo en cuenta el costo beneficio, que la misma implica. Idealmente, toda mujer debería ser vacunada antes de estar embarazada como parte del cuidado preconcepcional.

Los riesgos de la vacunación durante el embarazo son fundamentalmente teóricos. Los estudios controlados son insuficientes, la mayor parte de la información disponible proviene de reportes de casos, y de datos post exposición.

En general, se trata de evitar la administración de vacunas en el primer trimestre del embarazo, debido a que se desconoce para la mayor parte de ellas, el efecto sobre el feto en desarrollo.

La vacunación durante el embarazo está indicada en situaciones en las que el riesgo de exposición y las consecuencias de la enfermedad son mayores que los efectos adversos potenciales de la vacuna.

La consulta previa a un viaje es una excelente oportunidad para poner al día las vacunas.

Las vacunas a virus vivos deberían evitarse durante todo el embarazo excepto en circunstancias especiales (ver Tabla 1). La vacuna de la fiebre amarilla puede administrarse durante el embarazo, en caso de que no se pueda evitar el viaje a una zona de alto riesgo. Mujeres embarazadas inmunizadas inadvertidamente con esta vacuna han sido estudiadas, y no se han documentado efectos adversos para la madre o el feto.

Tabla 1. Vacunas y embarazo

Agente Inmunobiológico	Tipo De Vacuna	Problemas en el Embarazo
Vacuna triple viral	Virus vivo atenuado	Contraindicada
Polio OPV	Virus vivo atenuado	Evitar, parálisis asociada a la vacuna
Polio IPV	Virus muerto	Recomendada en epidemias.
Varicela	Virus vivo atenuado	Contraindicada en el embarazo
Tétanos difteria (DT)	Toxoide combinado	Segura en el embarazo
Tétanos/Difteria/Pertussis (DTPa)	Toxoide combinado	No esta recomendada
Influenza	Vacuna inactivada	Recomendada en embarazadas en época de otoño/invierno
Neumococo	Polisacárida	Recomendada en embarazadas de alto riesgo (post esplenectomía)
Meningocócica C ó A-C	Polisacárida	Administrar si existe alto riesgo de exposición
Hemophilus B conjugada	Polisacárida	Para embarazadas con alto riesgo
Tifoidea	Capsular polisacárida parenteral	Administrar si está indicada
Hepatitis A	Inactivada	Administrar según riesgo-
Hepatitis B	Recombinante, Atg de superficie Purificado	Administrar pre y post exposición en embarazadas
Fiebre Amarilla	Vacuna a virus vivo atenuado	Contraindicada excepto que la exposición sea inevitable.
Encefalitis Japonesa	A virus muerto	Evaluar riesgo/beneficio.
Encefalitis por garrapata	Inactivada	No recomendada en el embarazo: Usar medidas de prevención
Rabia	Virus muerto	Indicar profilaxis post exposición
Inmunoglobulinas (IG) de pool o hiperinmune	Para mordedura de víbora, araña, rabia, difteria, tétanos, Rh, VZ	Administrar de acuerdo a indicaciones
Cólera	Inactivada, a virus muerto o atenuada	No recomendada para ningún viajero por su poca eficacia

Precauciones con el agua y los alimentos

Diarrea del viajero

Se calcula que alrededor del 40 % de los viajeros, luego de un viaje corto a un país en desarrollo, contrae una enfermedad diarreica.

Durante la gestación, disminuye la acidez estomacal, y esto aumenta la susceptibilidad de contraer una infección intestinal. La hipotermia y la deshidratación que pueden acompañar al cuadro intestinal, pueden comprometer el flujo placentario y afectar al feto intraútero.

La embarazada que viaja debería hacer todos los esfuerzos posibles para no contraer diarrea durante el viaje. La profilaxis farmacológica con antibióticos o con crema de bismuto, no está recomendada para la embarazada.

Se deben dar recomendaciones higiénico-dietéticas, que hagan especial hincapié en evitar el consumo de vegetales crudos, carnes crudas o mal cocidas, frutas con cáscara, comida callejera, el consumo de agua no potabilizada y el hielo para refrescar las bebidas. La comida se debe cocinar hasta la ebullición para evitar los patógenos que puedan contaminarla.

La infección con patógenos como listeria, Toxoplasmosis y Hepatitis E, son altamente riesgosos cuando se los contrae durante el embarazo.

Toxoplasmosis

La infección congénita ocurre cuando la madre adquiere la infección durante el embarazo. En la ciudad de Buenos Aires, se calcula que aproximadamente 1/3.000 mujeres que inician el embarazo siendo susceptibles, adquieren la infección durante la gestación. Para disminuir el riesgo de adquirir Toxoplasmosis, se aconseja consumir las carnes bien cocidas, lavar bien los vegetales que se consumen crudos (evitar el consumo fuera de la casa y de vegetales frescos, principalmente de hoja), realizar una meticulosa limpieza de los lugares donde se apoyó la carne cruda, lavarse las manos previo a la ingesta de alimentos, no manipular excretas de gatos y utilizar guantes para trabajar en la tierra.

Listeriosis

Esta infección puede producir aborto, muerte intraútero, parto prematuro y muerte fetal. Es una infección transmitida a través de

los alimentos: leche no pasteurizada, quesos blandos (tipón Brie, Camembert, queso azul y mejicano) hechos con leche no pasteurizada, y verduras poco cocidas o crudas contaminadas.

Hepatitis E

La Hepatitis E se contrae por la ruta fecal-oral, y es causa de brotes epidémicos en India, Nepal, China, Pakistán, África y la antes llamada Unión Soviética. También se han reportado brotes en América Central y el Sudeste Asiático. La mayoría de los brotes ocurren por la contaminación del agua con materia fecal.

La infección durante el embarazo tiene una alta tasa de mortalidad (15 a 30%); en un 20 a 30 % se presenta como Hepatitis fulminante. Hay estudios que demuestran que la tasa de mortalidad por Hepatitis E aumenta del 2 % en el primer trimestre, al 20 a 30 % en el tercer trimestre. La causa del aumento de la severidad durante el embarazo es desconocida. Cuando la infección ocurre en el tercer trimestre se asocia a morbilidad y mortalidad fetal.

Aún no hay vacuna disponible y la inmunización con inmunoglobulina no es efectiva para prevenir la infección. Por este motivo, se aconseja a las mujeres embarazadas que eviten viajar a áreas endémicas de Hepatitis E.

En mujeres no embarazadas, la enfermedad severa ocurre en menos del 1% de los casos.

Purificación del agua

Es importante asegurarse una provisión de agua potable. Para ello hay que tener en cuenta:

- ✓ Purificar el agua agregándole 2 gotas de lavandina por litro, media hora antes de usarla (como alternativa: hervirla entre 2 y 3 minutos o utilizar purificadores de agua de cerámica).
- ✓ El agua altamente contaminada debe ser pre-tratada con cloro o yodo, y luego filtrada.
- ✓ El agua tratada con tabletas de yodo puede ser usada por 2 a 3 semanas.
- ✓ La manufactura de agua embotellada no está regulada. Cuando se adquiere agua embotellada es importante asegurarse que la tapa esté sellada.

Los filtros no remueven los virus y no están recomendados para la purificación del agua.

Tratamiento de la diarrea del viajero

Las drogas aceptadas por la FDA (Administración de Drogas y Alimentos, EEUU) para administrar durante el embarazo, se expresan según la categoría que detalla la Tabla 2.

Tabla 2. Categorización de las drogas, según FDA, en pacientes embarazadas

Categoría	Descripción
A	•Existen trabajos adecuados y bien controlados en mujeres que demuestran que no hay riesgo para el feto.
B	•No hay evidencia de riesgo en humanos. •Estudios en animales muestran riesgos, pero estudios en humanos no. •En ausencia de estudios en animales los estudios en humanos son negativos.
C	•No se puede descartar el riesgo. •No hay estudios en humanos ni en animales •Los estudios en animales muestran riesgo fetal. Sólo se pueden administrar si el beneficio potencial justifica el riesgo.
D	•Existe evidencia de riesgo fetal, pero los beneficios potenciales pueden ser mayores que los riesgos potenciales.
X	•Contraindicada en el embarazo. Las investigaciones han demostrado un riesgo para el feto que supera cualquier beneficio potencial.

En el tratamiento de la diarrea del viajero que afecta a la mujer embarazada es fundamental subrayar la importancia de la rehidratación por vía oral. Se recomienda la utilización de la solución de rehidratación oral de la Organización Mundial de la Salud. Esta solución debería ser parte del botiquín de la embarazada que viaja.

La Ciprofloxacina, si bien es el antibiótico de elección para la diarrea en el viajero, está contraindicada durante el embarazo debido a los potenciales efectos adversos fetales.

La Azitromicina es una droga categoría B, con efectividad contra el *Campylobacter* y la *Escherichia coli* enterotoxigénica. La Cefixima es una cefalosporina de tercera generación que se administra por vía oral, con indicaciones semejantes a la Ciprofloxacina, y no está contraindicada en el embarazo. Es útil para *Escherichia coli* y *Salmonella*, pero no es una medicación de elección para la diarrea por *Salmonella* o *Campylobacter*.

Tanto la Ampicilina como la eritromicina son antibióticos que pueden usarse durante

el embarazo, pero no son útiles para los gérmenes que habitualmente producen diarrea del viajero.

El Metronidazol se puede utilizar después del primer trimestre. La Paromicina, un amebicida que no se absorbe por vía intraluminal, puede utilizarse durante el embarazo.

El Pepto-Bismol está contraindicado por la toxicidad del bismuto que puede causar sangrado en el feto. La Loperamida puede ser utilizada durante el embarazo acompañado de rehidratación oral.

En la Tabla 3, figura la categoría en la que clasifica la FDA a las medicaciones que se utilizan durante el embarazo.

Tabla 3. Medicaciones que se utilizan durante el embarazo, según categoría de la FDA

Medicación	Categoría FDA	Problemas en el embarazo
Analgésicos Antipiréticos		
Acetaminofeno	B	Seguro en bajas dosis por poco tiempo.
Aspirina	C/D	Evitar en el tercer trimestre. Se asocia al cierre prematuro del ductus y hemorragia.
Ibuprofeno/naproxeno	B/D	Evitar en el tercer trimestre. Se asocia al cierre prematuro del ductus y hemorragia.
Codeína e Hidrocodeína	B	Produce depresión respiratoria en el feto si se usa al término.
Antibióticos		
Amoxicilina, Amoxicilina	B	Sin riesgo.
Clavulánico		
Cefalosporinas	B	Sin riesgo.
Clindamicina oral o vaginal	B	Sin riesgo. Es una alternativa para el tratamiento de la malaria resistente a la quinina o quinidina.
Ciprofloxacina/otras quinolonas	C	Controvertido. Puede usarse en infecciones severas o que comprometen la vida (ántrax). Debe usarse si el beneficio potencial justifica el riesgo fetal.
Dicloxacilina	B	Sin riesgo.
Doxicilina/tetraciclina	D	Puede causar decoloración permanente de los dientes durante el desarrollo dental, incluyendo la última mitad del embarazo y niños < 8 años.
Eritromicina (base)	B	Sin riesgo.
Nitrofurantoina	B	De elección para Infección urinaria durante el embarazo. Evitar en deficiencia de glucosa 6 fosfato dehydrogenasa y cercano al término.
Penicilina	B	Segura.
Sulfisoxazol	C/D	Segura, no recomendada en el último trimestre por riesgo de hiperbilirrubinemia.
Trimetoprima	C	Segura.

Antiparasitarios		
Albendazol	C	Teratogénico en animales. Evitar en el primer trimestre. Si es posible tratar postparto.
Furazolidona	C	Usar solamente para infecciones severas
Iodoquinol	C	Usar solamente para infecciones severas
Metronidazol	B	Evitar en el primer trimestre
Paromicina	B	Recomendada para el tratamiento de infecciones severas por Giardia
Praziquantel	B	Para el tratamiento de esquizostomiasis severa. Preferible tratar postparto
Antivirales		
Aciclovir	B	Usar solamente en infecciones severas.
Antidiarreicos y medicación gastrointestinal		
Sulfato de atropina	C	Evitar en el embarazo.
Bismuto	D	Evitar durante el embarazo.
Loperamida	B	Reponer líquidos. Usar si hay síntomas severos. Es seguro en el embarazo.
Antieméticos para náuseas y reflujo		Se aconseja usar medidas de sostén, alimentación fraccionada y frecuente. No utilizar medicación.
Antiácidos	B	Usar según necesidad.
Cimetidina, Ranitidina, Omeprazol	B	Un estudio de cohorte en 2.236 embarazadas demostró que la utilización de estos antiácidos es segura desde el primer trimestre.
Metoclopramida	B	Segura en bajas dosis.
Dramamine	B	Segura para las náuseas.
Fenotiazidas	C	Evitar en el embarazo. Posibles malformaciones congénitas.
Piridoxina Vit B6	A	Segura, usar para las náuseas.
Leche de magnesia	B	Aumentar fibra y líquidos en la dieta. Segura en pequeñas cantidades.
Anusol supositorios (Hemorroides)	B	Medicación segura.

Antihistamínicos		
Difenilhidramina (Benadryl)	B	Segura.
Loratadina (Claritin)	B	Segura, no produce sueño.
Asma/alergia		
Broncodilatadores para inhalar.	C	Seguros durante el embarazo
Esteroides par inhalar	C	Usar si corresponde
Esteroides nasales	C	Usar si corresponde
Antimaláricos		
Mefloquina	C	Evitar en el primer trimestre salvo viaje inevitable a zona de alto riesgo.
Cloroquina	C	Segura en base a datos científicos.
Atovacuone/Proguanil (Malarone)	C	Evitar en el primer trimestre.
Doxyciclina	D	Contraindicada. Puede considerarse para el tratamiento de las infecciones severas.
Halofantrine	C	Evitar, es embriotóxica.
Primaquina	C	No administrar en el embarazo por la posibilidad de deficiencia fetal de Glucosa 6 Fosfato Dehydrogenasa.
Proguanil	C	No se asocia a teratogenicidad.
Pirimetamina/sulfadoxine (Fansidar)	C	Puede ser usada para tratamiento en situaciones de alto riesgo.
Sulfato de Quinina	C	No utilizar salvo riesgo de vida.
Quinidina	C	Segura en el embarazo. En altas dosis puede producir parto prematuro o aborto.
Otros		
Azetazolamida (Diamox)	C	Usar para enfermedad por altitud, luego del primer trimestre
Dexametasona (Decadrón)	C	Usar para enfermedad por altitud, luego del primer trimestre
Nifedipina: Bloqueante cálcico	C	Usar con síntomas severos de edema pulmonar.

Lecturas sugeridas

- 1.** Ryan KJ, BerowitzRS, Barbieri RL et al, Dunaif A eds. Kystner'sGynecology and women's health. 7 edn. St Louis, MO: Mosby Inc; 1999.
- 2.** American College of Obstetritians and Gynecologysts. Exercise during pregnancy and the postpartum perio. *Technical bulletin 1664; No 189*.
- 3.** Rose, SR. Pregnancy and travel. *Emerg. Med. Clin.N Am* 15(1):95-111.
- 4.** Huch R, Baumann H, Fallestein F, et al Physiologic changes in Pregnant women and their fetuses during jet travel, *Am j Obs Gyn* 154(5) 996-99
- 5.** Mortola JPBirth weight and Altitude: a study in Peruvian communities. *J pediater* 2000;136(3): 324-329

Dengue perinatal

Introducción

En años recientes se ha observado un incremento de los casos de Dengue en países de climas tropicales y subtropicales, con tendencia a diseminarse a nuevas áreas.

Dengue en el embarazo

Las manifestaciones clínicas del dengue incluyen desde casos asintomáticos, fiebre por Dengue, dengue hemorrágico y Shock por Dengue. El riesgo de severidad de la enfermedad es mayor secuencialmente desde la primoinfección.

El Dengue clásico se presenta el primer día con fiebre, cefalea y dolor (retro-ocular y osteomioarticular), en ese orden. La fiebre suele ir disminuyendo progresivamente hasta el tercer día. Característicamente desaparece entre el quinto y séptimo día. En algunos pacientes predominan síntomas respiratorios y gastrointestinales. Puede acompañarse de inyección conjuntival, edema faríngeo, linfadenopatías, hepatoesplenomegalia y rash petequeal fino. El proceso es seguido de un período prolongado de astenia y adinamia.

Aunque el embarazo no parece incrementar el riesgo de contraer Dengue, la enfermedad puede presentarse como un cuadro severo (Dengue Hemorrágico o Shock por Dengue).

Las pacientes embarazadas, pueden progresar más rápidamente hacia manifestaciones del Dengue hemorrágico, agregándose a la sintomatología ya descrita, petequias y sangrados al segundo día de evolución, a diferencia de la población general en la que se observa a partir del quinto día.

Las mujeres nativas de zonas de alta endemia, presentan un riesgo estimado de exposición de al menos el 1 % durante la gestación.

El serotipo 2 ha sido el predominante asociado a transmisión vertical.

La evidencia muestra que la seropositividad aumenta con la edad materna, indicando que mujeres más jóvenes tienen mayor riesgo de contraer la enfermedad durante el embarazo, mientras que pacientes más añosas tienen inmunidad protectora preexistente.

Esta protección inmunológica no está presente en los viajeros ocasionales hacia estas áreas, lo cual los predispone a mayor riesgo de contraer la enfermedad.

En las pacientes embarazadas, la forma de presentación de la enfermedad es típica, fiebre alta acompañada de cefalea, dolor retro-orbitario, mialgias y trombocitopenia (la caída máxima del recuento plaquetario se observa entre el tercer y séptimo día de inicio de la fiebre), en algunos casos acompañada por hemoconcentración, derrame pleural y shock.

Un estudio reportó un aumento en la incidencia de defectos de cierre del tubo neural, asociados a la infección por dengue durante el primer trimestre de embarazo; sin embargo, podría ser atribuible al efecto teratogénico de la hipertermia y no al virus del Dengue.

Algunos autores concluyen que la enfermedad severa por Dengue en recién nacidos y lactantes ocurre cuando la madre contrae la enfermedad cercana al término, ya que el tiempo transcurrido entre la infección y el nacimiento es insuficiente para la producción y pasaje transplacentarios de anticuerpos protectores.

Presentación en el embarazo

Hasta el momento, no se han reportado malformaciones o daño fetal como consecuencia del virus Dengue. El embarazo no parece predisponer a un cambio en el curso de la enfermedad hacia una mayor severidad como se describe en la malaria. Algunas complicaciones propias del embarazo podrían enmascarar el diagnóstico, como ser las modificaciones del sistema inmunológico, de la coagulación, y del sistema cardiovascular, así como también respuestas enzimáticas hepáticas y respuesta febril.

Durante el embarazo son fisiológicas tanto la Leucocitosis (hasta 12.000/mm³ y valores superiores durante el parto), con desviación de la fórmula hacia la izquierda, como la disminución del recuento plaquetario (hasta 150.000/mm³). No se conoce claramente cómo estas características pueden interactuar con los hallazgos de laboratorio del Dengue hemo-

rrágico. La hemoconcentración, típico rasgo de esta última enfermedad, puede enmascarse con la tendencia a la hemodilución fisiológica del embarazo.

El pasaje transplacentario de anticuerpos IgG es inicialmente protector para el lactante. Pero dado que estos niños viven en zona endémica tienen un riesgo aumentado para contraer Dengue hemorrágico y shock por dengue.

No hay medidas específicas preventivas como la vacunación o medicación profiláctica para las mujeres embarazadas, al igual que para la población general.

Se observó en el primer trimestre un aumento en la incidencia de amenazas de aborto y abortos espontáneos. Durante el segundo y tercer trimestre se reportó prematuridad y muerte perinatal (datos reportados de pacientes gravemente enfermas y hospitalizadas).

La transmisión de Dengue al feto se produce por vía transplacentaria. Se ha encontrado la presencia de virus en sangre de cordón umbilical.

Cuando se produce la infección materna se generan grandes cantidades de anti-cuerpos IgG que atraviesan la placenta, protegen al feto y recién nacido. Se ha estudiado que estos anticuerpos podrían tener actividad cruzada con diferentes serotipos de Dengue.

De acuerdo a las observaciones de los recién nacidos de madres con dengue, se arribó a la conclusión que éstos se verán afectados con cuadros graves si la madre contrajo la enfermedad al término del embarazo o cercano a él, pues la madre no ha alcanzado el tiempo suficiente para producir anticuerpos protectores frente a la enfermedad. De esta manera aumenta la posibilidad de afectar al recién nacido.

La evidencia del pasaje transplacentario del virus no es consistente y sólo se basa en reportes de casos. Sin embargo, el daño endotelial propio del Dengue hemorrágico podría resultar en una alteración en la barrera placentaria y contribuir a la transmisión vertical de la infección.

Cuando la infección se presentó alejada al término, no se observaron mayores complicaciones del embarazo, atribuible a la posibilidad temporal del pasaje de anticuerpos protectores a través de la placenta.

Durante el trabajo de parto y el parto se recomienda el manejo obstétrico conservador.

En una revisión que incluyó a 17 pacientes, el 65 % tuvo parto vaginal y el 35 % por cesárea; el 29 % de las pacientes con parto vaginal requirió transfusión, mientras que el 24 % de las pacientes con cesárea necesitó de ella.

Todas las embarazadas reportadas con dengue clásico tuvieron un parto y puerperio normales, de donde se infiere que esta forma de la enfermedad no parece afectar la evolución satisfactoria del binomio madre-hijo durante la gravidez. Asimismo, si bien en la variedad hemorrágica hay reportes de algunos casos de muerte materno-perinatal, la mayor parte de las embarazadas que la padecieron, evolucionaron favorablemente hasta el término del embarazo, de lo cual se presume que la morbilidad y mortalidad son complicaciones a esperar en el dengue hemorrágico, pero no con carácter prevaleciente.

La evolución de la mayoría de los pacientes con Dengue hemorrágico no llega al shock, aunque aquellos que sí lo alcanzan, presentan ciertas señales de alarma antes de manifestar los signos de insuficiencia circulatoria, que incluyen:

- Dolor abdominal intenso y sostenido.
- Vómitos persistentes.
- Cambio abrupto de fiebre a hipotermia, con sudoración y postración.
- Cambio en el estado mental del paciente, agitación o somnolencia.

Todas ellas son indicios de shock inminente y deben advertir que el paciente necesita una observación cuidadosa.

Toda embarazada con fiebre, mialgias y manifestaciones hemorrágicas debe generar alta sospecha de Dengue perinatal, por lo que el binomio madre hijo deben tener un seguimiento cercano.

Lactancia materna

A partir de los datos disponibles, se recomienda no suspender la lactancia materna durante la infección o la convalecencia, dado que parece ejercer efecto protector al neutralizar al virus Dengue.

Diagnóstico

1- Cuadro clínico-epidemiológico típico (fiebre, cefalea, dolor retroocular, osteomi-oartralgias, hepatoesplenomegalia, derrames serosos, rash generalizado, petequias, sangrados).

2- Laboratorio:

- Hemoconcentración.
- Leucopenia.
- Plaquetopenia.
- Determinación de Anticuerpos IgG e IgM específicos en sangre materna.

3- Nexo epidemiológico.

Los estudios serológicos y moleculares disponibles para confirmar el diagnóstico de la enfermedad por dengue, detectan la presencia de anticuerpos IgG e IgM. Los anticuerpos IgG son inespecíficos y presentan reacción cruzada con otros Flavivirus. De cualquier manera, la captura de anticuerpos para IgM por ELISA es el método más usado, ya que es rápido y simple. Cerca del 93 % de los pacientes presentan IgM detectable entre los 6 y 10 días desde el inicio de la enfermedad, y en el 99 % de los pacientes testeados, se hallaron anticuerpos IgM entre los 10 y 20 días.

El análisis de anticuerpos IgM debe realizarse con muestras pareadas en fase aguda y en fase convaleciente a los 10 a 15 días de iniciado el cuadro febril.

El aislamiento del virus por estudio por PCR (reacción de cadena de polimerasa) debería llevarse a cabo solo ante el propósito de necesidades epidemiológicas o como parte de estudios de investigación clínica; este es el único método que puede detectar el virus a uno o dos días de iniciar el cuadro clínico.

El PRNT se utiliza para el diagnóstico de certeza del tipo de virus prevalente.

Diagnóstico diferencial

Un diagnóstico diferencial a tener en cuenta durante el primer trimestre es la amenaza de aborto y el aborto séptico.

Deben considerarse, durante el segun-

do y tercer trimestre, la Preeclampsia y el Síndrome HELLP (hemólisis, aumento de enzimas hepáticas y plaquetopenia), Corioamnionitis, Sepsis y Tromboembolismo pulmonar (tos, derrame pleural y dificultad respiratoria).

La infección por Dengue debe considerarse ante todo síndrome febril en aquellos pacientes que han viajado o residen en regiones endémicas dos semanas previas al inicio de la enfermedad. En los pacientes que presentan características clínicas de fiebre por Dengue, otros diagnósticos diferenciales incluyen Influenza, infección por Enterovirus, Rubéola y Sarampión. En determinadas áreas epidemiológicas deben descartarse Malaria, Leptospirosis y Fiebre Tifoidea.

Tratamiento

1. Dengue clásico

Mantener al paciente con adecuado estado de hidratación desde el primer día de la aparición de la fiebre. En los bebés, mantener la lactancia materna; esto aporta líquidos esenciales para su hidratación y permite el pasaje de anticuerpos maternos protectores al niño.

Tratamiento para la hipertermia:

- Paracetamol.

Adultos: 500 mg cada 6 horas.

No administrar ácido acetil salicílico, antiinflamatorios no esteroideos y dipirona.

Otras medidas:

- Reposo relativo.
- Monitoreo clínico diario del paciente.
- Prueba del lazo.
- Prueba hematológica diaria.
- No utilizar antibióticos, ni esteroides, ni vía intramuscular para la administración de fármacos.
- Uso de mosquitero.
- Notificación obligatoria del caso a los servicios de salud.

Criterios de hospitalización:

- Manifestaciones hemorrágicas (epistaxis, melena, gingivorragia, hematemesis).
- Plaquetopenia (plaquetas menor a 100.000 mm^3) y hematocrito $<$ o igual al 20 %.
- Marcado decaimiento.
- Intolerancia a líquidos

2. **Dengue Hemorrágico**

- Hidratación parenteral: En ausencia de la confirmación serológica de Dengue, debe realizarse en forma muy cuidadosa el diagnóstico diferencial con otras patologías del embarazo (Síndrome HELLP/Preeclampsia, Púrpuras) dado que las mismas requieren un manejo cauteloso de la hidratación parenteral para evitar complicaciones severas.
- Tratamiento de la hipertermia (paracetamol).
- Otras medidas: monitoreo clínico diario; toma de TA, control estricto de diuresis, prueba del lazo, hematológica diaria, pruebas de coagulación, glucemia, uso de mosquitero, notificación obligatoria.
- En caso de empeoramiento o falta de respuesta, evaluar la presencia de hemorragias.

3. **Tratamiento del Shock por Dengue:**

- Tratamiento energético con expansores de volumen (Ringer Lactato). Se pueden usar otros expansores de plasma como albúmina o plasma.
- Criterios de transfusión:
- Sangrado importante por piel y mucosas
- Prolongación de las pruebas de coagulación concomitantemente con la evidencia de sangrado.
- Ante sangrado transfundir una unidad de concentrado plaquetario cada 10 kg de peso.

- Si el paciente tiene TP y KPTT prolongado administrar plasma fresco, 10 cc/kg cada 6 a 8 horas.

Recomendaciones

- Evitar viajes a zonas endémicas.
- Utilizar repelentes efectivos. Se ha reportado la efectividad y seguridad del uso de DEET en el segundo y tercer trimestre.
- Descartar Dengue en toda embarazada con manifestaciones clínicas, leucopenia y trombocitopenia.
- El tratamiento es similar al de la población general embarazada (antitérmicos no AAS, hidratación, etc.), incluir vigilancia de la salud fetal.
- El manejo de la hipertermia es importante para reducir los riesgos asociados (defectos de cierre de tubo neural y amenaza de parto prematuro).
- No indicar finalización del embarazo por esta infección, dado que la conducta expectante beneficiará al feto con la transferencia transplacentaria de anticuerpos maternos.

Dengue. Transmisión vertical

Dengue neonatal

A todo recién nacido con sepsis, hijo de madre con sospecha clínica de dengue en áreas endémicas, o proveniente de zonas de riesgo, se le debe realizar estudios serológicos con Ig M.

Confirmación de diagnóstico: RT-PCR, serología y aislamiento viral en Laboratorio Nacional de Referencia.

Seguimiento clínico: 1, 2, 4, 6, 9 y 12 meses de vida.

Seguimiento serológico: 1, 6 y 12 meses.

Phongsamart, W; Yoksan S y col. Dengue Virus Infection in late pregnancy and transmission to the infants. The Pediatric Infectious Disease Journal. Volume 27, Number 6, June 2008.

Lectura sugerida:

- 1.** López Barroso, R. y col. Repercusión del Dengue sobre el embarazo. MEDISAN 2002; 6(4):18-24.
- 2.** Carroll, D., Toovey, S., Van Gompel, A. Dengue fever and pregnancy. A
- 3.** Review and comment. Travel Medicine and Infectious Disease (2007) 5, 183-188. Waduge, R., Malavige, G.N., Pradeepan, M. y col. Dengue infections ring pregnancy: A case series from Sri Lanka and review of the literature. Journal of Clinical Virology 37 (2006) 27-33.
- 4.** González, G., Guerra, A., Malavé, L., Perez, P.. Dengue Neonatal. A propósito de un caso. Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría. Vol 64 N°4, Octubre-Diciembre 2001.
- 5.** Carrasco Navas Parejo. J.R., Avila Montes, G. Transmisión Vertical de Dengue en Honduras: Primer Reporte de caso en Centro America. Rev. Med Hondur 2009;77(1)20-22
- 6.** Songh, N., Sharma, KA., Dadhwal V., A Successful management of dengue in pregnancy: Report of a two cases. Indian J Med Microbiolo. 2008;26:377-80.
- 7.** Aspectos Clínicos y Diagnósticos de la fiebre por Dengue y Dengue Hemorrágico. Criterios de definición de casos, según OPS/OMS:2001.
- 8.** Rothman, A; Hirsch, S; McGovern B; Clinical presentation and diagnosis of dengue virus infections. Updated: Version 16.3: September 2008.
- 9.** Martínez Torres E. Señales de peligro en el Dengue hemorrágico. Salud Pública Mex 37(supl):29-44,1995.
- 10.** Phongsamart, W; Yoksan S y col. Dengue Virus Infection in late pregnancy and transmission to the infants. The pediatric infectious disease Journal. Volume 27, Number 6, June 2008

Este libro se imprimió en:
RICARDI IMPRESOS
Honorio Pueyrredón 1616
C1414CES CABA
Noviembre de 2010

