

Procedimientos en Microbiología Clínica

Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades
Infecciosas y Microbiología Clínica

4a.

**Estudios serológicos en
la prevención de la
infección congénita y
perinatal**

2 0 0 4

Editores: Emilia Cercenado y Rafael Cantón

Coordinadora: Isabel García Bermejo

Autores: Fernando de Ory Manchón

Alberto Delgado-Iribarren García-Campero

Antonio Fuertes Ortiz de Urbina

Isabel García Bermejo

Montserrat Sierra Soler



ISBN: 84-609-2292-8

DOCUMENTO CIENTÍFICO

ÍNDICE

1. Introducción
2. Consideraciones clínicas
 - 2.1 Principales agentes infecciosos de transmisión vertical
 - 2.2 Objetivos del control serológico en la gestación
 - 2.3 ¿Cuándo realizar el control serológico?
 - 2.3.1 Consulta previa al embarazo
 - 2.3.2 Consulta prenatal
 - 2.3.3 Durante el parto
3. Microorganismos a estudiar en el control serológico de la gestante
 - 3.1 Microorganismos incluidos en el control serológico sistemático de la gestante con embarazo normal
 - 3.1.1 Virus de la rubéola
 - 3.1.2 *Toxoplasma gondii*
 - 3.1.3 *Treponema pallidum*
 - 3.1.4 Virus de la hepatitis B
 - 3.1.5 Virus de la inmunodeficiencia humana
 - 3.2 Microorganismos que no se deben incluir en el control serológico sistemático de la gestante
 - 3.2.1 Citomegalovirus
 - 3.2.2 Parvovirus B19
 - 3.3 Microorganismos cuyo control serológico puede realizarse en situaciones especiales
 - 3.3.1 Virus de la hepatitis C
 - 3.3.2 Virus varicela-zóster
 - 3.3.3 Virus herpes simple 1-2
 - 3.4 Recomendaciones clínico-microbiológicas según microorganismo
 - 3.4.1 Consulta previa al embarazo
 - 3.4.2 Primera consulta prenatal
 - 3.4.2.1 Historia clínica y exploración física
 - 3.4.2.2 Determinaciones analíticas a realizar, interpretación y actuaciones
 - 3.4.2.2.1 Embarazo normal. Primer trimestre
 - 3.4.2.2.2 Embarazo normal. Segundo y tercer trimestre
 - 3.4.2.2.3 Embarazo y situaciones especiales
4. Obtención de la muestra
 - 4.1 Tipo de muestra
 - 4.2 Volumen de muestra
 - 4.3 Identificación de la muestra
5. Transporte y conservación de la muestra
 - 5.1 Transporte de la muestra al laboratorio
 - 5.2 Conservación de la muestra en el laboratorio durante su procesamiento
 - 5.3 Conservación de la muestra en el laboratorio después de su procesamiento. Seroteca
 - 5.3.1 Volumen de muestra a conservar
 - 5.3.2 Temperatura de conservación
6. Manejo de la muestra a su recepción en el laboratorio de Microbiología
 - 6.1 Recepción de la muestra
 - 6.2 Criterios de rechazo
 - 6.3 Pretratamiento de la muestra
 - 6.4 Normas de seguridad
7. Procesamiento de la muestra
 - 7.1 Técnicas automatizadas
 - 7.2 Técnicas manuales
 - 7.3 Técnicas rápidas
8. Información de resultados
9. Control de calidad
 - 9.1 Control de calidad interno
 - 9.2 Control de calidad externo
 - 9.3 Análisis de datos
10. Bibliografía

DOCUMENTO TÉCNICO

Consultar el elaborado para el Procedimiento 2a. Serología de las hepatitis víricas

Procedimientos en Microbiología Clínica

Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades
Infecciosas y Microbiología Clínica

Editores: Emilia Cercenado y Rafael Cantón

4a. ESTUDIOS SEROLÓGICOS EN LA PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN CONGÉNITA Y PERINATAL. 2004

Coordinador: Isabel García Bermejo

Autores: Fernando de Ory Manchón

Alberto Delgado-Iribarren García-Campero

Antonio Fuertes Ortiz de Urbina

Isabel García Bermejo

Montserrat Sierra Soler

1. INTRODUCCIÓN

La prevención de la infección congénita y perinatal es un problema de salud pública reconocido en todo el mundo y ha dado lugar a la implantación de programas de control por parte de las autoridades sanitarias de diferentes países.

Entre las acciones concretas relacionadas con estos programas se encuentran los estudios serológicos, procedimientos no invasivos que proporcionan la información necesaria para adoptar acciones preventivas o terapéuticas y que han demostrado su utilidad en la asistencia preconcepcional y prenatal de la mujer.

La realización de determinaciones serológicas sistemáticas en la embarazada necesita la definición de unos objetivos que proporcionen la posibilidad de ejercer acciones de prevención primaria, secundaria o terciaria y los medios necesarios y disponibles para alcanzarlas.

El objetivo de este Procedimiento es la revisión y actualización del documento anterior dedicado a la Serología de la embarazada y publicado en 1993. Para su redacción se han tenido en cuenta los avances diagnósticos y terapéuticos producidos en los últimos años, así como los cambios poblacionales y epidemiológicos y la opinión y experiencia de otros profesionales sanitarios directamente implicados; ginecólogos-obstetras, neonatólogos y pediatras. Se pretende que la realización y el cumplimiento de estas recomendaciones en la mujer embarazada derive en acciones beneficiosas en la futura descendencia.

Se han estudiado y analizado las infecciones de transmisión vertical en las que los estudios serológicos poseen significación clínica o epidemiológica, no siendo objeto de este Procedimiento el estudio de otros microorganismos transmisibles durante el embarazo o el período perinatal que han sido motivo de otros documentos o en donde las técnicas serológicas carecen de interés.

2. CONSIDERACIONES CLÍNICAS

2.1. PRINCIPALES AGENTES INFECCIOSOS DE TRANSMISIÓN VERTICAL

Los microorganismos que pueden producir infección en el feto o en el neonato son numerosos, aunque sólo para algunos de ellos disponemos de pruebas serológicas que contribuyen de forma útil a la puesta en marcha de actuaciones dirigidas a la prevención o tratamiento de la infección en la embarazada, el feto o el recién nacido.

Para establecer la estrategia más adecuada dirigida a prevenir la infección congénita y perinatal mediante la realización de pruebas de cribado serológico en la gestante, deben tenerse en cuenta una serie de factores: primero, los mecanismos patogénicos que intervienen en la infección materna, segundo, el momento en el que la transmisión del agente infeccioso supone mayor riesgo para el feto o el neonato y, tercero, las posibilidades que tenemos de evitarlas o tratarlas. Es de destacar, que algunos microorganismos pueden tener varias vías de

transmisión y que existen diversas circunstancias que pueden influir en la misma, entre las que podemos citar; la rotura prematura de membranas, el parto prematuro, y la coinfección con otros microorganismos.

La fuente de infección fetal es la viremia, bacteriemia o parasitemia que se produce en la mujer embarazada durante una primoinfección o una infección crónica. La transmisión puede ocurrir por vía transplacentaria o por contacto directo con el patógeno. Una vez que ésta sucede, la frecuencia de la aparición de la infección es modulada, entre otros factores, por la edad gestacional.

Algunos patógenos únicamente pueden producir infección vertical cuando la embarazada adquiere la primoinfección. Este es el caso de la infección congénita por el virus de la rubéola, *Toxoplasma gondii*, virus varicela-zóster (VVZ) o parvovirus B19 (PVB19). Otros microorganismos amplían la posibilidad de producir infección vertical con los estadios de infección persistente, latente o recurrente, tal como ocurre con el citomegalovirus humano (CMV) y el virus del herpes simple (VHS). Ambos pueden producir una infección congénita y neonatal grave en el seno de una primoinfección de la gestante o, más frecuentemente, una infección congénita o perinatal más leve asociada con la infección latente y de consecuencias poco importantes para la salud del neonato. *Treponema pallidum* comparte, asimismo, estas posibilidades.

En otros casos, la infección neonatal o perinatal se produce por el contacto directo entre el patógeno y el recién nacido y ello ocurre, principalmente, durante el parto, aunque también puede verse favorecido por las maniobras exploratorias previas y los procedimientos de monitorización fetal. La fuente de infección es la sangre, los fluidos o las secreciones de la mujer infectada de forma crónica (situación más frecuente), o de forma aguda. Este mecanismo es el más significativo en la infección perinatal debida al virus de la hepatitis B (VHB), el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el virus herpes simple (VHS 1 y VHS 2), siendo también compartido por el virus de la hepatitis C (VHC) y por *T. pallidum*, aunque de forma menos eficaz. En relación con el VHS sólo existirá riesgo de transmisión cuando la mujer excrete el virus en los días previos al parto o durante el mismo. La mayoría de las veces esta situación es producto de la reactivación del VHS latente en los ganglios sensoriales que inervan la mucosa genital (infección recurrente). Por el momento, no es posible predecir cuándo una mujer embarazada seropositiva para alguno de los herpesvirus va a experimentar una recurrencia de la infección latente.

En la tabla 1 se relacionan los principales microorganismos que causan infección de transmisión vertical en humanos, asociados a las posibles vías de transmisión, patogenicidad, influencia de la edad de gestación en la aparición de la infección, así como las posibilidades de tratamiento y prevención mediante la inmunización activa.

2.2 OBJETIVOS DEL CONTROL SEROLÓGICO EN LA GESTACIÓN

El objetivo del control serológico sistemático en la gestante no es diagnosticar la infección aguda en el embarazo, ni la infección congénita y perinatal, ya que estas situaciones requieren planteamientos técnicos diferentes.

La estrategia a adoptar para prevenir las infecciones que pueden transmitirse al feto o al neonato varía según el microorganismo, su prevalencia y las posibles vías de transmisión. Cada modalidad de transmisión genera un objetivo de prevención distinto y criterios diferentes para realizar el control serológico.

En unos casos, el objetivo será la detección de las mujeres seronegativas susceptibles de adquirir una primoinfección por los patógenos correspondientes. La actuación preventiva consistirá en la adopción de medidas higiénico-sanitarias para evitar la infección durante la gestación. Finalizado el embarazo, se procederá a la inmunización activa, en el caso de que se disponga de vacuna. En otros casos, el objetivo requerirá la detección de las mujeres persistentemente infectadas, utilizando para ello los marcadores serológicos más adecuados para identificar a las seropositivas. Las medidas a adoptar estarán dirigidas a prevenir la transmisión o paliar sus consecuencias y serán específicas para cada microorganismo.

Muchas de las infecciones con graves consecuencias para el feto o el recién nacido son difíciles de diagnosticar en la madre, desde un punto de vista clínico. La mayor parte de las mujeres infectadas con los agentes infecciosos de transmisión vertical no presentan síntomas ni signos aparentes de enfermedad (50% de las infecciones por el virus de la rubéola, 90% de las producidas por *T. gondii* o la mayoría de las infecciones por el CMV), por lo que el resultado del control serológico sistemático podría tomarse como base para plantear estudios adicionales dirigidos a realizar el diagnóstico etiológico de posible infección aguda en el embarazo. No obstante, en estos casos se debe contar con las limitaciones de las pruebas serológicas, y aún recurriendo a estudios complementarios realizados por métodos diagnósticos diferentes, los resultados que se obtengan pueden no ser concluyentes.

Por todo lo expuesto, es muy importante definir los objetivos a perseguir, siendo éstos los dos anteriormente mencionados sin pretender, en ningún momento, resolver con la estrategia de cribado serológico problemas que se asocian a situaciones concretas de casos individuales. Apartarse de este planteamiento, sólo genera inseguridad en la interpretación de resultados, realización en la gestante de técnicas invasoras no exentas de riesgo, incertidumbre y angustia en las pacientes, además de un gasto innecesario.

Otro aspecto fundamental a tener en cuenta, son las características técnicas de las pruebas disponibles para realizar el control a la población general. Existen muchas pruebas serológicas que

pueden emplearse para la detección de anticuerpos y antígenos específicos con excelente sensibilidad y especificidad. La sencillez de su ejecución permite realizarlas en cualquier laboratorio de asistencia primaria por lo que esta actividad preventiva puede extenderse a toda la población de embarazadas.

2.3 ¿CUÁNDO REALIZAR EL CONTROL SEROLÓGICO?

2.3.1 Consulta previa al embarazo

La asistencia preconcepcional forma parte de la asistencia prenatal efectuada por los ginecólogos-obstetras y por algunos médicos de Atención Primaria. Enfocando la actividad como medida de prevención de las infecciones de transmisión vertical, sería el momento de proceder a la inmunización activa o al tratamiento de las infecciones que pudieran afectar a la futura descendencia. Estas acciones facilitarían la prevención y evitarían, en algunos casos, el planteamiento de estudios innecesarios durante la gestación, así como, la ansiedad en la embarazada derivada de los resultados obtenidos. Del mismo modo, el conocimiento de la existencia de una infección crónica permitiría valorar el riesgo al respecto e informar a la mujer, ayudándola en la toma de decisiones relacionadas con su futuro embarazo. Por todo ello, es recomendable realizar y promocionar los controles serológicos previos al embarazo.

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

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

2.3.2 Consulta prenatal

La asistencia al embarazo comienza con la consulta prenatal, la cual debe realizarse en el primer trimestre de la gestación, lo más precozmente posible. Esta primera visita se considera el momento más adecuado para el inicio del estudio serológico respecto a los microorganismos considerados. Los resultados obtenidos proporcionarán, en la mayor parte de los casos, la información suficiente para adoptar medidas eficaces.

Tabla 1. Principales microorganismos que causan infección de transmisión vertical en humanos.

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

^aLos cuadros graves se asocian con la primoinfección materna durante los tres primeros meses de gestación.

^bLa infección perinatal no se asocia con consecuencias graves para el recién nacido, al menos a corto y medio plazo.

La realización de estudios seriados sobre muestras tomadas en distintos momentos del embarazo puede ser de gran utilidad en situaciones muy concretas, lo que hace muy recomendable disponer de un sistema de conservación de muestras en el laboratorio.

2.3.3 Durante el parto

En las situaciones en que no haya sido posible realizar un control serológico previo al embarazo o durante el mismo, todavía existe la posibilidad de evitar la transmisión de ciertas infecciones, cuando comienza el proceso del parto. A efectos prácticos, las infecciones a controlar en este momento son sífilis, VHB y VIH.

Con objeto de adoptar las acciones preventivas oportunas, el resultado de la prueba del VIH es el más urgente, siendo recomendable disponer del mismo dentro de las dos horas de vida del neonato. En el caso del VHB se amplía el tiempo de actuación en torno a las 8-10 horas después del nacimiento y para el estudio de la serología de sífilis 48-72 horas es margen suficiente.

3. MICROORGANISMOS A ESTUDIAR EN EL CONTROL SEROLÓGICO DE LA GESTANTE

3.1 MICROORGANISMOS INCLUIDOS EN EL CONTROL SEROLÓGICO SISTEMÁTICO DE LA GESTANTE CON EMBARAZO NORMAL

3.1.1 Virus de la rubéola

La infección por el virus de la rubéola durante el embarazo puede dar lugar al síndrome de rubéola congénita, enfermedad neonatal de gravedad variable, dependiendo, fundamentalmente, de la edad gestacional en el momento de la exposición. El virus se transmite por vía transplacentaria. El riesgo mayor para el feto lo constituye la primoinfección de la madre durante el primer trimestre de gestación, pudiendo producir aborto, muerte fetal o anomalías congénitas por afectación de determinados órganos en desarrollo.

La seroprevalencia de anticuerpos anti-rubéola en las mujeres adultas españolas en edad fértil es superior al 96% lo que avala la eficacia de la vacunación en nuestra población e induciría a pensar en suprimir este control. Sin embargo, la existencia de importantes movimientos migratorios hacia nuestro país desde otros en los que no existen programas de vacunación frente a este virus, hace suponer que en los próximos años aumentará la circulación del mismo y el riesgo de infección en la población susceptible. Por estas consideraciones, se recomienda continuar con el control serológico de la rubéola en el embarazo.

La determinación de anticuerpos frente a la rubéola debería realizarse, siempre que sea posible, antes de la gestación. Un resultado negativo indica susceptibilidad a la infección y se debe proceder a la vacunación y evitar el embarazo en los tres meses siguientes. Un resultado positivo indica inmunidad permanente, no siendo precisas determinaciones posteriores en ningún otro momento.

En la mujer embarazada la pauta recomendada es la realización de una determinación cualitativa de anticuerpos totales o de anticuerpos IgG específicos

en la primera consulta prenatal. La presencia de anticuerpos, cualquiera que sea su concentración, refleja inmunidad frente a la rubéola, no siendo necesarios nuevos controles en éste ni en sucesivos embarazos. La reinfección por el virus de la rubéola es posible pero rara, es generalmente asintomática y no se asocia con riesgo para el feto.

En presencia o ausencia de anticuerpos IgG específicos y sin existir manifestaciones clínicas o sospecha de infección, no se aconseja el estudio complementario de la detección de IgM anti-rubéola. Esta forma de proceder dará lugar a la detección inevitable de falsas reactividades, por lo que un resultado irrelevante podría dar lugar a plantear la continuación o no del embarazo.

Las recomendaciones a efectuar a las mujeres seronegativas son las siguientes: en ausencia de sintomatología compatible con rubéola aguda no se debe realizar nuevas determinaciones de anticuerpos y se evitará, en lo posible, la convivencia estrecha con niños que sufran una enfermedad exantemática aguda. Estas recomendaciones deben ser especialmente estrictas cuando la mujer, por su profesión, tenga contacto diario con niños (personal docente, guarderías infantiles, sanitarios, etc). La embarazada seronegativa deberá ser vacunada en el post-parto inmediato. La vacuna de la rubéola está constituida por virus vivos atenuados, por lo que se recomendará la adopción de medidas dirigidas a evitar un nuevo embarazo en los tres meses siguientes a su administración.

En aquellas gestantes sin historia clínica o antecedentes de infección por el virus de la rubéola, en las cuales se desconoce su estado inmune frente a la misma y con exposición reciente (7 días previos) a un caso de rubéola en el ambiente familiar o laboral, es recomendable la investigación de anticuerpos totales o de anticuerpos IgG específicos frente a este virus. Si la gestante es seropositiva al virus de la rubéola, la presencia de IgG indicaría que la mujer está protegida. Por el contrario, si el estudio serológico confirma que es susceptible a la infección, se podrían adoptar las medidas de control oportunas, como son realizar un seguimiento clínico de la gestante por si hubiese evidencia de rubéola, y proceder a su vacunación después del parto. En estas situaciones, la administración de inmunoglobulinas no previene adquirir la infección. En los casos en que la embarazada sea seronegativa en el primer estudio, y exista sospecha de infección durante el embarazo, es recomendable realizar otra toma de muestra 10-14 días después de la primera y estudiar en paralelo ambos sueros. La existencia de seroconversión sería indicativa de infección reciente.

Métodos y pruebas de laboratorio

Existen una gran variedad de métodos: aglutinación de partículas de látex (AL), inhibición de la hemaglutinación (IH), enzimoimmunoensayo (EIA) y su variación mediante la utilización de sustratos fluorescentes (ELFA), enzimoimmunoensayo de micropartículas (MEIA), inmunoquimioluminiscencia (IQL), inmunofluorescencia indirecta (IFI) etc. La IH

es el método tradicional para efectuar la búsqueda de anticuerpos anti-rubéola, aunque en la actualidad su utilización es cada vez menor y ha sido substituida en gran parte por los métodos de EIA.

La selección del método más apropiado en cada caso se basará en evaluaciones técnicas que demuestren su sensibilidad y especificidad, y según las circunstancias de cada laboratorio se optará por técnicas automatizadas o por técnicas manuales de aglutinación, sencillas de realizar y sin necesidad de equipos especiales. En este último caso deberá tenerse en cuenta el fenómeno prozona, el cual puede producirse en muestras con alta concentración de anticuerpos, dando un resultado falsamente negativo si no se repite el estudio con dilución previa de la muestra. Este fenómeno debe sospecharse, especialmente, si existen antecedentes de vacunación reciente.

3.1.2. *Toxoplasma gondii*

La toxoplasmosis es una infección con posibilidad de transmisión vertical en la que predominan las formas subclínicas. Sólo la infección primaria en la madre se ha asociado con esta vía de transmisión. No obstante, cabe destacar que una vez que se produce la infección por el parásito, éste persiste en forma de quistes en el tejido muscular de la persona infectada. El mantenimiento de la integridad de estos quistes es una de las funciones del sistema inmunológico, por tanto, la inmunosupresión puede facilitar la rotura de los mismos y la reactivación de la infección, por lo que en las gestantes con algún tipo de inmunosupresión como pueden ser las pacientes infectadas por el VIH, las recurrencias pueden constituir una posibilidad remota de transmisión vertical.

El riesgo de transmisión de la toxoplasmosis durante el embarazo se estima entre un 20-40%, siendo más eficaz al final de éste, aunque las consecuencias o la gravedad de las secuelas son inversamente proporcionales a la edad de gestación. Si la infección fetal se produce en los primeros meses, puede dar lugar a una infección grave con la aparición de la tríada clásica de los síntomas de la toxoplasmosis congénita (coriorretinitis, hidrocefalia y calcificaciones cerebrales). Si la infección sucede en el último trimestre, el neonato puede ser aparentemente normal, pero padecer una infección subclínica que cursará, generalmente, en forma de retinocoroiditis en la segunda década de la vida.

La prevalencia de la infección por *T. gondii* en la gestante, y por tanto, la incidencia de toxoplasmosis congénita, es diferente de unos países a otros, lo que condiciona las estrategias de prevención a adoptar. En España, la seroprevalencia en la población de mujeres en edad fértil ha disminuido en los últimos años, siendo en la actualidad inferior al 40%, aunque existen diferencias según las distintas áreas geográficas. No se dispone de datos generales sobre la incidencia de la toxoplasmosis congénita, aunque en un estudio prospectivo realizado durante 1999 en el área de Barcelona y efectuado sobre 16.000 gestantes, con una seroprevalencia del 28,6%, se describe un porcentaje de primoinfección durante el

embarazo del 1,02%, con una incidencia de toxoplasmosis congénita del 0,4%. Los estudios llevados a cabo en países con una seroprevalencia baja (Dinamarca, Suecia, Finlandia) frente a *T. gondii*, encuentran una tasa de infección primaria en las gestantes seronegativas del 0,5-3%; sin embargo, en países con una seroprevalencia más elevada (Francia, Bélgica, Austria), la tasa de infección aguda durante el embarazo puede ascender al 8-9% de las gestantes.

La prevención de la infección congénita por *T. gondii* se basa en evitar la infección en la gestante (prevención primaria) y en el diagnóstico precoz de la primoinfección con el fin de adoptar las medidas dirigidas a disminuir la transmisión (prevención secundaria). La prevención terciaria está todavía en evaluación. Se basa en la detección de IgM anti-*Toxoplasma* en la sangre del talón del recién nacido obtenida sobre papel secante para el cribado sistemático de enfermedades metabólicas. La utilidad real de esta forma de prevención necesita más estudios para demostrar las ventajas e inconvenientes de su aplicación y establecer cuáles son las cifras de seroprevalencia en donde su realización puede ser más coste-eficaz. Este cribado neonatal, conlleva asumir que no es posible realizar el tratamiento *in útero* del feto infectado, ni saber el número de gestantes con primoinfección durante el embarazo.

La serología permite detectar a las gestantes susceptibles a la infección por *T. gondii*, así como la detección precoz de la infección primaria por la demostración de la seroconversión o de un incremento significativo del título de anticuerpos IgG obtenido entre dos muestras separadas 2 ó 4 semanas y estudiadas en paralelo. Estos hechos han justificado la existencia de un programa serológico de cribado en la gestante. Cuando se demuestre o sospeche que se ha producido la infección, se deberán aplicar protocolos específicos de diagnóstico de la infección fetal que no son el objetivo de este documento.

En la actualidad, existe controversia en nuestro país, sobre la pertinencia del cribado prenatal de la toxoplasmosis, debido a las dudas surgidas respecto al impacto sanitario de dichos programas, el coste derivado de los mismos y los problemas diagnósticos que plantea la realización de pruebas serológicas encaminadas a descartar la primoinfección en las seropositivas. Estos últimos se fundamentan, principalmente, en los siguientes hechos:

1- No existe ningún marcador serológico que, con una determinación aislada, pueda distinguir una infección aguda/reciente de una infección pasada. Asimismo, la realización conjunta de pruebas serológicas en una sola muestra de suero, tampoco permite establecer con seguridad el momento en que se produjo la infección.

2- La presencia de IgM específica no es sinónimo de infección reciente, debido a que puede persistir desde seis meses hasta varios años después de producirse la primoinfección. Esta característica condiciona la realización de pruebas serológicas adicionales para intentar concretar la fecha de la infección.

3- La investigación de IgA específica como indicador de infección reciente, tampoco aclara la situación. Puede persistir hasta un año después de producirse la infección y su ausencia no excluye ésta, debido a que en un 5-15% de los casos no se detecta nunca.

4- El estudio de la avididad de los anticuerpos IgG para diferenciar la infección primaria aguda de la respuesta IgM específica mantenida en el tiempo sigue sin resolver la situación. Aunque teóricamente es una prueba que permite documentar el tiempo de evolución de la infección con una sola muestra, tampoco suministra resultados definitivos debido a que los anticuerpos de baja avididad pueden persistir más de cinco meses, e incluso un año después de haberse producido la infección. Asimismo, en una proporción considerable de sueros, los resultados de la avididad de IgG son indeterminados y, por tanto, no son interpretables. Por otra parte, hay que tener en cuenta que la prueba no está estandarizada y que su realización no excluye la investigación de IgM debido a que algunos estudios han demostrado que en más de un 16% de los casos, existe simultáneamente baja avididad de IgG e IgM negativa.

5- La recomendación de efectuar en las seropositivas la determinación en paralelo de IgG en dos muestras separadas entre 2 y 4 semanas para valorar la cinética de los anticuerpos IgG, puede plantear problemas de interpretación y debe tenerse en cuenta, que sólo podrá observarse el incremento del título de anticuerpos IgG en aquellas gestantes en las que el primer control se haya realizado en la fase inicial de la infección. Si no es así, el mantenimiento del título de IgG no descarta la infección durante ese embarazo.

La Red Europea para la Investigación de la Toxoplasmosis Congénita (ERNCT) define cinco categorías excluyentes entre sí para considerar la probabilidad de infección en la gestante. En la tabla 2 se muestran los criterios de inclusión en las diferentes categorías. Sólo los casos clasificados como cierta y no infectada son indiscutibles.

El control serológico de la toxoplasmosis en el embarazo se basa en la investigación de anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma* en el primer trimestre de gestación, lo más precozmente posible. El objetivo principal es detectar a las mujeres susceptibles para evitar la primoinfección en las seronegativas mediante la adopción de medidas higiénicas y culinarias encaminadas a evitar la ingestión de ooquistes viables, así como realizar el diagnóstico precoz de la primoinfección con el fin de adoptar las medidas necesarias para evitar la transmisión al feto.

Existe consenso sobre la eficacia de no tener contacto con gatos, congelar la carne (-20°C, durante 24 horas), no comer carne poco cocida si no se ha congelado previamente, lavar verduras y frutas y utilizar guantes en los trabajos de jardinería o cuando se manipule la tierra que ha estado en contacto con las deyecciones de los gatos. La adopción de estas medidas durante la gestación puede disminuir hasta un 60% la incidencia de primoinfecciones por *T. gondii*. Por esta razón, es

recomendable que la embarazada seronegativa reciba instrucciones precisas al respecto, si es posible por escrito, para adoptar y seguir las recomendaciones oportunas. Asimismo, en las gestantes seronegativas, se realizará un control serológico trimestral para detectar a aquellas que experimenten una seroconversión.

Un resultado positivo de la IgG en la prueba de cribado en una mujer asintomática e inmunocompetente se corresponderá, en la mayor parte de los casos, con una infección previa al embarazo, evidencia de inmunización y ausencia de riesgo de infección primaria aguda en éste y en sucesivos embarazos. Existe, sin embargo, la posibilidad de que la presencia de IgG pueda ser debida a una infección adquirida al inicio de la gestación. Este hecho ha dado lugar a dos planteamientos distintos del control serológico de la toxoplasmosis durante el embarazo, según que el objetivo perseguido sea la detección de las gestantes susceptibles o de las que son inmunes.

1- Detección de gestantes susceptibles

Según este planteamiento, la seroconversión detecta la mayoría de los casos de primoinfección durante la gestación y, por tanto, de toxoplasmosis congénita por lo que el objetivo es detectar a las gestantes seronegativas para recomendar las medidas de prevención a adoptar, así como la identificación precoz de la seroconversión durante el embarazo mediante la realización de un control serológico trimestral. Un resultado positivo de la IgG-antitoxoplasma en la prueba de cribado, en mujeres inmunocompetentes y en ausencia de manifestaciones clínicas o sospecha de infección, se considerará una infección previa al embarazo y ausencia de riesgo de infección primaria aguda en éste y en sucesivos embarazos.

2- Detección de gestantes inmunes

Este planteamiento se fundamenta en la necesidad de disponer de datos globales sobre la incidencia de la primoinfección por *T. gondii* en la gestante, y de la toxoplasmosis congénita en España, para poder valorar en términos reales de coste-beneficio cuál ha de ser la estrategia más eficiente en el futuro. Según este planteamiento, un resultado positivo de la IgG-antitoxoplasma en la prueba de cribado, implicará la determinación de IgM específica. Si la IgM es negativa, hecho que sucede en más del 90% de los casos y la gestante es inmunocompetente, queda descartada la infección primaria aguda en éste y en sucesivos embarazos. Si la IgM es positiva, será necesaria la obtención de una segunda muestra en las 2-3 semanas posteriores y la determinación y titulación de IgG en ambas y en un mismo ensayo, para observar si existe o no un incremento significativo del título.

Tabla 2. Clasificación y definición del caso de infección por *Toxoplasma gondii* en mujeres gestantes inmunocompetentes

Pacientes	Categoría de la infección	Definición del caso
Infección primaria materna durante el embarazo	• Cierta	1- Seroconversión. Ambas muestras obtenidas después de la concepción ^a 2- Cultivo positivo de sangre materna ^b 3- Demostración de infección congénita en el niño.
	• Probable	1- Seroconversión. La primera muestra obtenida en los dos meses previos a la concepción. 2- Aumento significativo de los títulos de IgG con presencia de IgM o IgA ^c 3- Títulos altos de IgG , presencia de IgM o IgA y adenopatías durante el embarazo ^c 4- Títulos altos de IgG y presencia de IgM o IgA en la segunda mitad del embarazo ^c
	• Posible	1- Títulos de IgG estables, sin IgM en la segunda mitad del embarazo ^c 2- Títulos altos de IgG en presencia de IgM y/o IgA en la primera mitad del embarazo ^c
	• Rara	1- Títulos estables y bajos de IgG con o sin IgM ^c 2- Títulos estables de IgG sin IgM al comienzo del embarazo ^c
	• No infectada	1- Seronegativa (durante el embarazo) 2- Seropositiva antes del embarazo 3- IgM o IgA positivas, sin aparición de IgG ^c

^a Debería confirmarse con una tercera muestra

^b Incluye cultivo e inoculación al ratón

^c En dos muestras tomadas durante el embarazo, con dos o tres semanas de intervalo

Asimismo, se valorará la posibilidad de realizar otros marcadores serológicos de infección aguda (IgA y avidéz de IgG) y la titulación de IgG en la primera muestra. El incremento significativo del título de las IgG indica infección reciente y supone proceder como en el caso de una seroconversión. Las situaciones excepcionales, en las que el título de IgG se mantenga estable, pero se detecte algún marcador de infección aguda, serán valoradas individualmente.

En conclusión, dado que la prevalencia de la infección por *T. gondii* varía según las diferentes áreas geográficas y, aunque su tendencia al descenso es un hecho, no es posible asumir que la mayor parte de la población de mujeres en edad fértil es susceptible. Hasta disponer de más información o que se produzcan cambios epidemiológicos es recomendable continuar el cribado serológico de la toxoplasmosis con el planteamiento que se considere más adecuado, ya que no existe un criterio unánime al respecto. Asimismo, sería conveniente incidir en la importancia de realizar el primer control serológico en la consulta preconcepcional.

Desde el punto de vista de la salud pública, si las autoridades sanitarias de un área geográfica determinada, ante una situación epidemiológica concreta o cualquier otro factor determinante, deciden adoptar otra política al respecto, este documento queda supeditado a su competencia.

Métodos y pruebas de laboratorio

Existen una gran variedad de métodos: AL, EIA, ELFA, IQL, IFI, etc. La selección del más apropiado en cada caso se basará en evaluaciones técnicas que demuestren su sensibilidad y especificidad y, según las circunstancias de cada laboratorio, se optará por técnicas automatizadas o por técnicas manuales de aglutinación, sencillas de realizar y sin necesidad de equipos especiales. En este último caso deberá tenerse en cuenta el fenómeno prozona, el cual puede producirse en muestras con alta concentración de anticuerpos, dando un resultado falsamente negativo si no se repite el estudio con dilución previa de la muestra.

3.1.3 *Treponema pallidum*

La sífilis es una infección sistémica con posibilidad de transmisión vertical. La infección del feto se produce principalmente por vía transplacentaria, aunque existe la posibilidad de transmisión durante el proceso del parto por contacto con una lesión genital activa. En el primer caso, la transmisión sólo ocurre en la fase bacteriémica, situación posible hasta los 5-6 años posteriores a la adquisición de la infección y en ausencia de tratamiento. *T. pallidum* puede invadir el compartimento fetal en cualquier momento de la gestación, aunque se admite que el riesgo es mayor desde el cuarto mes hasta el final del embarazo. No está documentada la transmisión por leche materna.

Las consecuencias de la infección contraída durante el embarazo están en relación con el estadio clínico de la sífilis en la gestante y con la edad gestacional. La infección primaria o secundaria adquirida en los primeros meses de gestación presenta una frecuencia de infección fetal superior al 75%, con 25% de abortos y desarrollo de sífilis congénita en el 50% de los nacidos vivos. Sin embargo, si el embarazo se produce en el seno de una sífilis latente tardía, el riesgo de transmisión estimado es del 10% con un 10% de muerte fetal y menos del 5% de sífilis congénita. La infección congénita suele ser sintomática si la mujer se infecta durante el embarazo y silente si el embarazo se produjo en el seno de una sífilis en fase latente.

La incidencia de la infección por *T. pallidum* en nuestro medio es baja, menor del 0,5%. No obstante, se aconseja continuar con el cribado serológico de la sífilis debido a la eficacia del tratamiento, el bajo coste de la prueba de cribado y la sencillez de su realización, así como por los cambios poblacionales y epidemiológicos ocurridos en los últimos años.

Se recomienda efectuar cribado serológico en la primera consulta prenatal, mediante la determinación cualitativa de anticuerpos no treponémicos. Si existen factores de riesgo asociados a la gestante (consumo de drogas por vía parenteral, promiscuidad sexual, inmigrantes de zonas de mayor endemia, antecedentes de infección de transmisión sexual o por el VIH) se recomienda repetir la determinación en el tercer trimestre de gestación o en su defecto en el momento del parto. Si no ha existido control serológico durante el embarazo es aconsejable realizarlo en el parto. Es recomendable que el resultado esté disponible en un plazo de 48-72 horas, por si fuese necesario adoptar las acciones preventivas o terapéuticas oportunas, tanto en la madre como en el recién nacido.

Un resultado negativo en la prueba de cribado, en ausencia de manifestaciones clínicas o sospecha de infección, puede descartar la infección por *T. pallidum*, aunque es recomendable tener presente las limitaciones propias del ensayo que serán comentadas en el apartado correspondiente.

Un resultado positivo en las pruebas no treponémicas no es sinónimo de infección, debido a que pueden encontrarse reacciones falsamente positivas, e implica realizar a continuación la determinación cuantitativa y el estudio de anticuerpos específicos frente a los antígenos treponémicos.

Métodos y pruebas de laboratorio

Se dividen en dos grupos, en función del antígeno utilizado: 1) no treponémicos o reagínicos y 2) treponémicos.

1) Investigación de anticuerpos no treponémicos. Pruebas de cribado

Utilizan como antígeno una mezcla estandarizada de lecitina, colesterol y cardiolipina presentes en las membranas celulares de los mamíferos. Las pruebas más utilizadas son las denominadas RPR (Rapid Plasma Reagin) y el VDRL (Venereal Disease Research Laboratory). El RPR es más recomendable

en la práctica que el VDRL debido a la sencillez de su ejecución. La prueba de VDRL es más laboriosa por requerir un pretratamiento del suero. Existe una modificación del método, el VDRL/EIA que permite la automatización y efectuar el estudio de muchos sueros en un solo ensayo. No obstante, puede existir variabilidad a la hora de obtener resultados cuantitativos. Independientemente de la prueba utilizada ocurren reactividades inespecíficas entre el 1-2% de la población general.

Limitaciones de las pruebas no treponémicas

- Reactividad falsamente negativa.

Puede encontrarse tanto en la fase precoz de la infección primaria como en la sífilis tardía. Asimismo, en muestras con alta concentración de anticuerpos, (estadio secundario) se puede obtener un resultado falsamente negativo si no se repite el estudio con dilución previa de la muestra (fenómeno prozona). Por este motivo, con un resultado negativo en la prueba de cribado, se recomienda diluir la muestra si existe sospecha de infección o ante una reactividad dudosa o anómala. Una dilución del suero a 1/8 ó 1/16 suele ser la adecuada para obtener una concentración de anticuerpos detectable por estos métodos. También es posible encontrar un resultado falsamente negativo cuando se ha realizado el ensayo con un procedimiento incorrecto, como es dispensar el antígeno sobre la muestra no extendida en el círculo de reacción donde se realizan estas pruebas. Del mismo modo, hay que tener en cuenta que temperaturas inferiores a 23°C tanto en el laboratorio, como de los reactivos o de las muestras pueden dar lugar a resultados falsamente negativos.

- Reactividad falsamente positiva

Puede ser debida a enfermedades autoinmunes, adicción a drogas por vía parenteral, infecciones bacterianas o víricas (hepatitis, neumonía, mononucleosis infecciosa y otras infecciones), neoplasias, y como consecuencia del propio embarazo. Las muestras hemolizadas o lipémicas pueden, asimismo, presentar esta reactividad. Los títulos encontrados en todos estos casos suelen ser bajos, y generalmente no superiores a 4 (dilución 1/4). Del mismo modo, hay que tener en cuenta que en la gestante con historia de sífilis tratada, el embarazo puede aumentar el título de anticuerpos no treponémicos de forma inespecífica, sin existir reinfección o recaída. En estos casos es fundamental realizar una evaluación clínica minuciosa y un seguimiento clínico y microbiológico.

2) Investigación de anticuerpos treponémicos

Utilizan como antígeno *T. pallidum* o algunos de sus componentes. Las pruebas treponémicas son más específicas que las no treponémicas, empleándose para confirmar los resultados positivos obtenidos con éstas y ante la sospecha clínica de sífilis tardía en pacientes con resultados negativos en las pruebas no treponémicas. Utilizadas aisladamente como pruebas de cribado pueden presentar un 1% de reactividades falsas en la población general. No son útiles para el seguimiento del tratamiento por permanecer positivas en el 85-90% de las personas tratadas y curadas.

Se encuentran disponibles en diferentes formatos: IFI, AL, EIA, inmunoblot (IB) y Western blot (WB). Las más tradicionales son la inmuno-fluorescencia (FTA-abs) y la aglutinación de hematíes sensibilizados (TPHA). En la actualidad, existe una modificación de esta última que utiliza partículas de gelatina coloreada sensibilizadas con *T. pallidum* purificado en sustitución de los eritrocitos sensibilizados de la prueba de hemaglutinación pasiva. Este cambio efectuado en el soporte del antígeno, aporta mayor estabilidad a la reacción y mejora la lectura e interpretación de los resultados sin pérdida de sensibilidad ni especificidad. En general, con las pruebas de aglutinación se obtienen menos falsos positivos que con la inmuno-fluorescencia. La reactividad inespecífica suele asociarse a enfermedades del colágeno, lepra, mononucleosis infecciosa, usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP), infecciones producidas por borrelias y otras treponemosis. Es de destacar que la prueba de TPHA, a diferencia del FTA-abs no presenta reactividad cruzada en pacientes con enfermedad de Lyme y otras infecciones producidas por el género *Borrelia*.

Entre las pruebas que detectan anticuerpos específicos frente a *T. pallidum* podemos citar las denominadas "pruebas rápidas" debido a que el resultado se obtiene entre 10 y 20 minutos, son manuales, no necesitan equipamiento especial, su presentación puede ser unitaria y permiten realizar determinaciones individuales. Incorporan antígenos similares a las técnicas de EIA y presentan buena sensibilidad y especificidad, siendo especialmente aplicables en situaciones de urgencia. Las pruebas más utilizadas son: la aglutinación de partículas de látex (TPLA), los Dot-EIA y la inmunocromatografía (IC). No obstante, con independencia de cual sea el resultado obtenido por estas pruebas, se debe repetir la determinación con las técnicas y reactivos habitualmente utilizados en el laboratorio para realizar el diagnóstico de la infección.

Peculiaridades del estudio serológico de la sífilis en las pacientes VIH positivas

La infección por *T. pallidum* en mujeres seropositivas al VIH es frecuente. El diagnóstico de lúes en las gestantes con esta situación clínica puede presentar una serie de dificultades, entre las cuales podemos citar:

- a. Escasa respuesta serológica a la infección en casos demostrados de sífilis.
- b. Reactividades inespecíficas en las pruebas reagínicas con obtención de falsos positivos.
- c. Retraso en el descenso del título de anticuerpos detectados con las pruebas no treponémicas en pacientes correctamente tratadas y sin existir fallo terapéutico.
- d. Desaparición, con el tiempo, de la reactividad en las pruebas treponémicas.

Estas circunstancias hacen que el diagnóstico de esta infección en las mujeres seropositivas al VIH sea complejo, pudiendo subestimar alguno de los resultados obtenidos e interpretarlo erróneamente como "falso positivo". En estas situaciones es

imprescindible obtener toda la información clínica disponible y realizar el seguimiento clínico y microbiológico de la paciente, dado el riesgo de infección fetal existente y la posible y rápida progresión a neurosífilis en la gestante.

3.1.4 Virus de la hepatitis B

La transmisión madre-hijo del VHB puede ocurrir *in utero* (menos del 5%), pero la mayoría de las infecciones ocurren mediante el intercambio de sangre en el momento del parto. La seroprevalencia de gestantes portadoras del VHB, eligiendo como marcador de infección la positividad del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) se encuentra entre el 0,5% y 1,5%. El riesgo de transmisión vertical aumenta con la presencia simultánea del antígeno e (HBeAg). Se estima, que la coexistencia de HBsAg y HBeAg supone un riesgo de transmisión próximo al 90%, disminuyendo éste al 20% en las gestantes con HBsAg y anticuerpos anti-HBe.

La importancia de la transmisión vertical del VHB radica en que más del 85% de los recién nacidos infectados se convierten en portadores crónicos. La existencia de una vacuna y su administración en el recién nacido, evita la mayor parte de los casos de infección crónica neonatal. No obstante, en hijos de madres portadoras del VHB la protección es más eficaz con la administración simultánea de gammaglobulina anti-hepatitis B. La necesidad de un tratamiento específico en la situación anterior hace recomendable continuar con el cribado serológico sistemático de esta infección, mediante el estudio de HBsAg. Esta determinación nos permitirá discriminar qué recién nacido deberá recibir profilaxis combinada y cuál únicamente profilaxis activa.

Se recomienda realizar la determinación de HBsAg en la primera consulta prenatal, por razones de operatividad, aunque lo más deseable sería efectuarla en el último trimestre de gestación, lo más cerca posible del momento del parto. Un resultado negativo en ausencia de manifestaciones clínicas o sospecha de infección, descarta una infección aguda o crónica por el VHB. Si existen factores de riesgo asociados (UDVP, promiscuidad, antecedentes de infecciones de transmisión sexual, infección por el VIH, etc.) se recomienda repetir la determinación en el tercer trimestre de gestación. En función del riesgo estimado en la gestante, se puede plantear la posibilidad de la vacunación durante el embarazo o proceder a la misma después del parto.

Un resultado HBsAg positivo en la prueba de cribado indica infección actual por VHB, debiendo continuar el estudio según el protocolo general de diagnóstico de las hepatitis víricas y efectuar la profilaxis combinada en el neonato.

Si no ha existido control serológico de la mujer durante el embarazo, la determinación de HBsAg debe realizarse tan pronto como sea posible, antes o después del parto, con el fin de proceder, si se precisa, a la profilaxis del recién nacido dentro de las primeras 8-12 horas después del nacimiento.

Métodos y pruebas de laboratorio

Existen gran variedad de métodos disponibles: EIA, ELFA, MEIA, IQL, etc. La selección del más

apropiado en cada caso variará según las condiciones de cada laboratorio. En general las técnicas de EIA presentan buena sensibilidad analítica debiendo elegir aquellas que detecten concentraciones de HBsAg inferiores a 0,5 ng/ml.

Las pruebas de cribado de HBsAg denominadas “pruebas rápidas” deben ser utilizadas sólo en casos excepcionales. Se recomiendan los métodos de IC, desaconsejándose los métodos de AL debido a su escasa sensibilidad. Independientemente de cuál sea el resultado obtenido por estas pruebas, se debe repetir la determinación con las técnicas y reactivos habitualmente utilizados en el laboratorio para realizar el diagnóstico de la infección.

3.1.5 Virus de la inmunodeficiencia humana

La transmisión vertical del VIH es una vía claramente establecida. Esta transmisión puede producirse en tres períodos diferentes y por tres vías distintas: intrauterino (por vía trasplacentaria), intraparto (por contacto con el patógeno a través de la sangre y los fluidos infectados de la madre) y posnatal (principalmente a través de la leche materna). El momento asociado a mayor riesgo para la transmisión es durante el parto (60-70%), seguido de la vía trasplacentaria (25%) y la lactancia (10-14%). No se ha demostrado la capacidad teratógena de este virus.

La seroprevalencia frente al VIH en mujeres españolas de 20 a 39 años se encuentra en torno al 0,27%, siendo aproximadamente del 0,83% en los varones de la misma edad. En nuestro medio, la tasa de transmisión materno-fetal, sin ejercer ningún tipo de acción profiláctica, se estima en el 25%, aunque diferentes estudios realizados en otros países encuentran un porcentaje de transmisión comprendido entre el 10-40%.

Los factores de riesgo asociados a la transmisión son: carga viral elevada, parto vaginal y la monitorización del feto mediante electrodos.

Se recomienda efectuar el control serológico de esta infección en la gestante debido a la existencia de medidas eficaces para prevenir la transmisión, como son: el tratamiento específico durante el embarazo, la realización del parto mediante cesárea programada y la administración intraparto de profilaxis antirretroviral. Asimismo, permite realizar el seguimiento clínico del recién nacido, efectuar un diagnóstico precoz de la infección en el niño y adoptar las medidas terapéuticas oportunas.

Se aconseja realizar el cribado serológico en la primera consulta prenatal, mediante la determinación cualitativa de anticuerpos anti-VIH o la detección simultánea de anticuerpos anti-VIH y el antígeno p24 (proteína mayoritaria del core del VIH). Dada la trascendencia de esta prueba se debe solicitar el consentimiento informado. En las gestantes seronegativas con factores de riesgo asociados (UDVP, promiscuidad sexual, antecedentes de infecciones de transmisión sexual, etc) se recomienda repetir la determinación en el tercer trimestre de gestación. Un resultado negativo en ausencia de factores de riesgo, descarta la infección por el VIH. Un resultado positivo o indeterminado en

la prueba de cribado implica solicitar nueva muestra para repetir la determinación y confirmar el resultado obtenido mediante las técnicas diseñadas para ello. Confirmada la infección, se remitirá a la gestante a la consulta especializada de VIH para su estudio, seguimiento clínico y tratamiento. Si no ha existido control serológico durante el embarazo, la determinación de anticuerpos anti-VIH debe realizarse cuando comienza el parto, tan pronto como sea posible. Con objeto de adoptar las acciones preventivas oportunas, el resultado de la prueba es prioritario y no debe retrasarse más allá de las dos horas de vida del neonato.

Métodos y pruebas de laboratorio

Existe una gran variedad de métodos disponibles. Las pruebas serológicas para detectar la respuesta inmunológica producida por la infección del VIH han evolucionado y en estos momentos presentan buenos valores de sensibilidad y especificidad. Las modificaciones efectuadas en los antígenos incluidos en las pruebas de estudio de anticuerpos permiten detectar tipos y subtipos del VIH que escapaban a los equipos de diagnóstico iniciales y de segunda generación. En la actualidad es fundamental que las pruebas utilizadas en el cribado serológico de esta infección permitan detectar anticuerpos frente al VIH-1 incluyendo el grupo O y al VIH-2.

La mayor parte de las pruebas comerciales están basadas en las distintas modalidades del EIA y en la IQL. El tiempo de reacción y obtención de resultados, junto con la disminución del volumen de muestra necesario para realizar el ensayo, son dos de los aspectos que más han mejorado en los últimos años.

Entre las pruebas de cribado de anticuerpos anti-VIH, las denominadas “pruebas rápidas” han experimentado un desarrollo importante. Permiten detectar anticuerpos frente al VIH-1 incluyendo el grupo O y al VIH-2. Utilizan antígenos similares a las técnicas de EIA y presentan buena sensibilidad y especificidad, haciéndolas especialmente útiles en situaciones de urgencia. Con independencia del resultado obtenido con estas pruebas, se debe repetir la determinación con técnicas y reactivos habitualmente utilizados en el laboratorio para el diagnóstico de la infección. Las más empleadas son los Dot-EIA y la IC. Estos métodos, incorporan generalmente un control interno de la reacción que constata el funcionamiento correcto del ensayo.

Es obligatorio confirmar la presencia de anticuerpos anti-VIH cuando se realiza el diagnóstico de esta infección. Existen diferentes pruebas, entre las que se pueden citar el WB, el inmunoblot con antígenos recombinantes (LIA) y la radioinmuno-precipitación (RIPA). La más utilizada es el WB, siendo considerado el estándar de confirmación de la presencia de anticuerpos anti-VIH. Los criterios de positividad y, por tanto, de interpretación, han sido propuestos por distintos organismos internacionales entre ellos la Organización Mundial de la Salud. En el caso de utilizar en la prueba de cribado reactivos que permiten la detección conjunta de anticuerpos específicos y de Ag p24, la reactividad de esta

prueba implica la investigación aislada de Ag p24, principalmente, en el caso de no confirmarse la presencia de anticuerpos.

3.2 MICROORGANISMOS QUE NO SE DEBEN INCLUIR EN EL CONTROL SEROLÓGICO SISTEMÁTICO DE LA GESTANTE

Existen infecciones que pueden transmitirse al feto o al neonato y que no se incluyen en el control serológico de la embarazada debido a que los beneficios potenciales exceden a los inconvenientes. Las infecciones a excluir se indican a continuación.

3.2.1 Citomegalovirus

El citomegalovirus es un herpesvirus con capacidad teratógena reconocida. En la actualidad, es la causa más frecuente de infección congénita de origen viral.

La infección en el feto es consecuencia de la viremia en la gestante, por tanto, el mayor riesgo para la transmisión se produce con la infección primaria siendo menor en las reactivaciones. En la primoinfección el porcentaje de transmisión fetal es del 40%, disminuyendo hasta el 0,3-0,5% en las reactivaciones y reinfecciones. El porcentaje de transmisión aumenta con la edad gestacional. Es importante distinguir que el riesgo de transmisión y la aparición de manifestaciones clínicas en el neonato no son siempre paralelos. A efectos prácticos, los casos graves de infección neonatal se limitan casi exclusivamente a la primoinfección materna adquirida durante el primer trimestre del embarazo. También es posible la transmisión perinatal, a través del parto o inmediatamente después de éste, por lo general como consecuencia de la lactancia materna. En estos casos, la infección en el neonato suele ser asintomática y no produce secuelas.

En nuestro medio la seroprevalencia de CMV en mujeres en edad fértil es cercana al 75%, pudiendo aumentar con la edad, el estatus socioeconómico bajo y la existencia previa de hijos. En la actualidad, hay datos que sugieren un cierto descenso, probablemente relacionado con la mejoría de las condiciones sanitarias y socioeconómicas.

Existen métodos serológicos que permiten determinar el estado inmune frente al virus e identificar a las mujeres susceptibles de contraer la infección primaria. No obstante, se considera que la investigación de anticuerpos anti-CMV no suministra una información útil dirigida a la prevención de la transmisión vertical y no se aconseja el cribado serológico sistemático en la gestante por:

1- La detección de gestantes susceptibles carece de interés, entre otras razones porque:

a- No se ha desarrollado, por el momento, ninguna vacuna eficaz para inmunizar a las mujeres seronegativas.

b- El CMV es endémico en la población, con prevalencia alta y con distintos mecanismos de transmisión. Por este motivo, no es posible definir todos los factores o situaciones de riesgo que permitan adoptar medidas preventivas de tipo higiénico-sanitario para evitar la infección en las

mujeres seronegativas y, por tanto, con riesgo de contraer la infección.

2- La detección de gestantes seropositivas al comienzo del embarazo, tampoco garantiza la prevención de la infección en el neonato porque:

a- No está aprobado el tratamiento con antivirales durante el embarazo, por su embriotoxicidad y fetotoxicidad.

b- La mayor parte de las infecciones neonatales adquiridas por reactivación del virus latente o por reinfección son mayoritariamente asintomáticas. La serología no puede detectar la mayoría de las infecciones activas debidas a la reactivación o la reinfección vírica. Ambas deben identificarse con métodos de detección directa del virus como son las técnicas moleculares y el cultivo, métodos fuera de todo planteamiento real. Por otra parte, estas técnicas, tampoco permiten identificar al feto con riesgo de presentar complicaciones graves al nacimiento, por lo que no son concluyentes para adoptar decisiones.

Por todo lo expuesto, la prevención de la infección por CMV durante el embarazo consiste en la adopción de medidas higiénico-sanitarias de tipo general y la práctica de éstas de forma regular.

3.2.2 Parvovirus B19

La infección por el PVB19 contraída durante el embarazo puede ser causa de *hydrops foetalis* y pérdida fetal. No se ha establecido claramente su capacidad teratógena. La viremia producida durante la primoinfección es la causa de la infección fetal. El riesgo de infección de una mujer expuesta a un caso de eritema infeccioso varía según el tipo de exposición: 50% de seroconversión en caso de convivencia con un niño enfermo, 30% si el contacto se produce en centros escolares o guarderías y 20% si el contacto se adquiere en la comunidad. El porcentaje de transmisión general es del 33%, variando y aumentando con la edad gestacional.

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

En España, la seroprevalencia en mujeres en edad fértil se estima en torno al 70%, aunque podría variar según la localización geográfica, aumentando con la edad y con la existencia previa de hijos.

Existen métodos serológicos que permiten determinar el estado inmune frente al virus. No obstante, la investigación de anticuerpos anti-PVB19 no suministra una información útil dirigida a la prevención de la transmisión vertical por este virus y

no se aconseja el cribado serológico en la gestante por lo siguiente:

1- La detección de gestantes susceptibles carece de interés porque:

a- No se ha desarrollado, por el momento, ninguna vacuna eficaz para inmunizar a las mujeres seronegativas frente al PVB19.

b- No es posible prevenir la infección de la gestante. Aproximadamente, el 30% de las infecciones son asintomáticas y en aquéllas que cursan con síntomas, los pacientes son infecciosos antes de presentarlos. En las gestantes que por su actividad laboral (personal docente, sanitario, guarderías infantiles, etc) puedan estar más expuestas al virus, no se ha demostrado eficaz retirarlas de su puesto de trabajo como medida para prevenir la infección.

c- Las consecuencias de la infección en el feto no se pueden prevenir o tratar. No existe un tratamiento específico para la infección durante el embarazo. Asimismo, más del 90% de las pérdidas fetales son abortos o muertes *in utero* sin evidencia de *hydrops foetalis*, única forma de presentación que puede beneficiarse de una posible acción terapéutica, aunque sólo en el 30% de los casos en que se produce, la transfusión sanguínea intrauterina puede ser eficaz para prevenir la pérdida del feto.

2- La detección de gestantes seropositivas al inicio del embarazo sólo tiene interés epidemiológico.

3.3 MICROORGANISMOS CUYO CONTROL SEROLÓGICO PUEDE REALIZARSE EN SITUACIONES ESPECIALES

En circunstancias excepcionales, puede plantearse ampliar el estudio serológico de infecciones que pueden transmitirse al feto o al neonato y que no están incluidas en el control serológico sistemático de la embarazada. El ginecólogo-obstetra responsable del seguimiento de la gestante debe valorar las determinaciones a realizar en cada caso, en función de los factores o situaciones de riesgo asociados y/o los hallazgos clínicos o epidemiológicos. Las infecciones a considerar se relacionan a continuación.

3.3.1 Virus de la hepatitis C

La transmisión vertical del VHC ha sido demostrada, aunque no es frecuente. En España, el 90% de las infecciones pediátricas por el VHC se adquieren por esta vía. La viremia producida durante la infección es la causa de la infección fetal. La eficacia de la transmisión aumenta en proporción con la carga viral, no encontrándose diferencias según el genotipo infectante. El porcentaje de transmisión estimado es un 5%, incrementándose hasta el 20-30% si existe coinfección con el VIH. La seroprevalencia de la infección por el VHC en la población general adulta se encuentra próxima al 2%, siendo 0,1-0,3% en la población pediátrica.

El parto es el momento de mayor riesgo para la transmisión, produciéndose ésta por el contacto con la sangre de la madre. La adquisición de la infección a través de la leche materna es posible aunque difícil

de evaluar, desconociéndose aún el riesgo real asociado a esta vía. No obstante, parece existir una correlación entre los niveles de ARN-VHC en suero y la presencia de este virus en la leche materna.

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

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

1- La detección de gestantes susceptibles carece de interés ya que no se ha desarrollado, por el momento, ninguna vacuna eficaz para inmunizar a la mujer seronegativa contra la infección por el VHC.

2- La detección sistemática e indiscriminada de gestantes seropositivas no es recomendable por:

a- El tratamiento con antivirales durante el embarazo está contraindicado.

b- No existen unas medidas claramente eficaces para prevenir la transmisión. En la actualidad, no existe una estrategia internacional consensuada (cribado serológico, tipo de parto, supresión de la lactancia materna) respecto a las medidas a adoptar para prevenir la transmisión vertical del VHC. Las recomendaciones actuales no aconsejan explícitamente evitar el parto vaginal y realizar cesárea programada, ni retirar la lactancia materna para disminuir el riesgo de transmisión vertical por VHC.

c- Las cifras actuales de prevalencia y el riesgo del 5% de transmisión vertical suponen que esta determinación, aplicada a la población general, no sea coste-efectiva.

Después de lo expuesto, es necesario añadir que existen situaciones de riesgo definidas en las que sería conveniente la determinación de anticuerpos anti-VHC durante el embarazo, y son las que figuran en la tabla 3. En estas circunstancias, el cribado serológico permitiría identificar a los niños con riesgo de contraer la infección, realizar su seguimiento en el tiempo para diagnosticar precozmente la enfermedad y adoptar las medidas clínico-terapéuticas oportunas. Esta actuación también beneficia a la mujer que desconoce su infección, la cual puede adoptar medidas higiénico-sanitarias para el control de la misma y recibir tratamiento si procede. Por tanto, esta opción podría influir positivamente en la epidemiología de la infección.

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

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

3.3.2 Virus varicela-zóster

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

Estudios seroepidemiológicos recientes realizados en la población española indican que superados los 15 años de edad, el 95% de las personas han contraído la infección, sin que existan diferencias en cuanto a sexo, lugar de residencia, nivel de instrucción y clase social.

Recientemente se han autorizado vacunas para su administración a adultos y adolescentes sin historia de infección por el VVZ o con serología negativa, pero al tratarse de vacunas de virus vivos, está contraindicado su uso durante el embarazo y la lactancia. La estrategia de prevención de la varicela congénita se debe basar en el diagnóstico de los casos de varicela en embarazadas a término para

establecer la terapia adecuada en el neonato.

En la actualidad, no existen datos reales disponibles respecto a la importancia de la infección congénita por el VVZ en nuestro medio, pero todo parece apuntar a que no constituye un problema importante de salud pública. Hasta disponer de datos que confirmen su importancia real en nuestro medio, no se aconseja el cribado serológico sistemático en la gestante por lo siguiente:

1.- No existir datos disponibles que permitan calificar el síndrome de varicela congénita como un problema importante de salud pública.

2.- Los casos de transmisión neonatal se asocian siempre a infecciones sintomáticas en la gestante permitiendo adoptar en el recién nacido las medidas preventivas o terapéuticas oportunas: administración

de inmunoglobulina específica o tratamiento antiviral respectivamente.

Después de lo anteriormente expuesto, es de comentar que en mujeres sin historia clínica documentada de varicela o zóster, la estrategia de prevención se debe basar en la identificación preconcepcional de las que sean susceptibles de contraer la infección primaria para determinar la presencia de anticuerpos anti-VVZ y recomendar la vacuna si procede. Esta recomendación se dirige especialmente a mujeres cuya actividad profesional (personal docente, sanitarios, trabajadores en residencias geriátricas o con personas en riesgo) implique el contacto directo con enfermos de varicela o herpes zóster. Las mujeres candidatas a la vacunación deben ser informadas sobre la necesidad de adoptar precauciones para evitar el embarazo en los tres meses posteriores a la vacunación.

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

3.3.3 Virus del herpes simple

El herpes genital está causado principalmente por el virus del herpes simple tipo 2 (VHS 2) y menos frecuentemente por el tipo 1 (VHS 1), generalmente asociado con infección orolabial.

Las infecciones genitales producidas por uno u otro virus son clínicamente indistinguibles, pero las reactivaciones son 8-10 veces más frecuentes en el VHS 2 que en el VHS 1, por lo que el conocimiento del tipo de virus infectante puede tener interés desde el punto de vista del seguimiento futuro de la paciente. La complicación más importante de la infección genital producida por los VHS es el herpes neonatal, que se asocia con una gran morbilidad y

mortalidad que sólo la introducción de antivíricos ha conseguido mejorar, de ahí la importancia de la prevención y el diagnóstico. El riesgo de la infección en el neonato depende del tipo de infección materna (primaria o recurrente), la presencia o ausencia de anticuerpos específicos en la madre, la duración de la rotura de las membranas y el tipo de parto.

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

En los últimos años, se han desarrollado y comercializado métodos serológicos específicos de tipo que emplean como antígeno la glucoproteína G (gG) de VHS 1 y VHS 2 y que permiten diferenciar la respuesta específica frente a ambos virus. Desde el punto de vista técnico, es importante elegir pruebas comerciales de detección serológica que utilicen antígenos recombinantes, debido a que algunas de las pruebas disponibles pueden presentar reactividad cruzada entre ambos tipos de VHS.

A pesar del distinto predominio de ambos virus en los diferentes lugares anatómicos, la detección de anticuerpos específicos de tipo no permite distinguir la localización de la infección. En la población española se ha documentado que la seroprevalencia de VHS 2 es inferior al 5%, no superando el 6% en las mujeres en edad fértil, cifra muy inferior a la encontrada en otros países desarrollados. Estos datos coinciden con la escasa incidencia del herpes neonatal en nuestro medio. No obstante, las mujeres inmigrantes procedentes de países con mayor prevalencia, pueden contribuir a modificar la actual situación. Con los antecedentes citados, y debido a que VHS 2 es el virus principalmente asociado a la infección genital, sería éste el virus a controlar en la gestante. Sin embargo, teniendo en cuenta los estudios de coste-eficacia realizados en países con prevalencia baja de VHS 2, como es nuestro caso, no se justifica la determinación sistemática de anticuerpos específicos frente a este virus durante el embarazo como estrategia de prevención del herpes neonatal por lo siguiente:

1- La detección de gestantes susceptibles carece de interés debido a:

a- No se ha desarrollado, por el momento, ninguna vacuna eficaz para inmunizar a la mujer seronegativas contra la infección por los VHS.

b- La detección de gestantes susceptibles al VHS 2, implicaría el estudio serológico del compañero sexual, y en el caso de ser positivo, realizar un seguimiento sistemático de la gestante a lo largo del embarazo para detectar

la seroconversión. Estos controles son difíciles de efectuar en la práctica, incrementan los costes y no han demostrado un beneficio en la prevención del herpes neonatal.

2- La detección de gestantes seropositivas al comienzo del embarazo, tampoco garantiza la prevención de la infección en el neonato por:

a- Ante esta situación sería necesario identificar a las mujeres que experimentan la reactivación en los días inmediatos al parto o cuando se inicia este proceso, dado que es el momento de mayor riesgo para la transmisión. Este control es difícil en la práctica y debe efectuarse con métodos de detección directa del virus como son las técnicas moleculares y el cultivo. Estas técnicas son más complejas que la investigación de anticuerpos y no se encuentran disponibles en todos los centros de asistencia a la embarazada en el momento del parto.

b- La profilaxis con antivirales durante el embarazo no está aprobada, aunque en gestantes con infecciones recurrentes por los VHS se ha administrado, de forma experimental, aciclovir o valaciclovir con éxito.

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

Después de lo anteriormente expuesto, es de comentar que pueden existir situaciones de riesgo clínicamente muy definidas en donde junto con otras medidas de diagnóstico clínico, podría justificarse la determinación de anticuerpos anti-VHS 2 específicos de tipo durante el embarazo y éstas son:

a- Cuando la pareja de la gestante padece herpes genital y se desconoce la situación inmunológica de la embarazada frente este virus.

b- Mujeres embarazadas con prácticas de riesgo para adquirir infección por VHS 2 o antecedentes de otras infecciones de transmisión sexual o promiscuidad, con objeto de detectar tanto susceptibilidad como seropositividad.

En ambos casos, el conocimiento del estado inmune de la gestante frente al virus permitiría elegir la estrategia de prevención más adecuada. Así, si existe susceptibilidad a la infección, aconsejar las medidas de prevención primaria antes citadas, y valorar la posibilidad de realizar un seguimiento serológico durante el embarazo para detectar la posible seroconversión. Si por el contrario, la gestante es seropositiva, una posible acción preventiva podría ser la observación de la mucosa genital antes del parto para buscar las lesiones

características, detectar el virus si procede y decidir el tipo de parto a efectuar.

3.4 RECOMENDACIONES CLÍNICO-MICROBIOLÓGICAS SEGÚN MICROORGANISMO

3.4.1 Consulta previa al embarazo

Se realizará la historia clínica y la exploración física de la mujer. El contenido de la consulta preconcepcional depende de la situación específica encontrada en cada caso y la conducta a seguir y las determinaciones analíticas a realizar se deberán adaptar a los problemas y riesgos identificados. Las infecciones a controlar, principalmente, en este caso son rubéola, toxoplasmosis, sífilis, VHB, VIH y varicela. Si existen datos previos que documenten la existencia de inmunidad permanente respecto a alguna de las infecciones a controlar, se evitará su repetición en esta consulta y en la primera consulta prenatal.

3.4.2 Primera consulta prenatal

La asistencia al embarazo comienza con la consulta prenatal que debe realizarse en el primer trimestre de gestación, lo más precozmente posible.

3.4.2.1 Historia clínica y exploración física

Se realizará una historia clínica obteniendo la información sobre los siguientes aspectos:

- Antecedentes familiares
- Antecedentes reproductivos
- Antecedentes médicos
 - existencia de hepatopatía
 - enfermedades infecciosas en la infancia
 - enfermedades de transmisión sexual
 - información documentada respecto al estado inmunitario frente a las infecciones a controlar en el embarazo
 - vacunación previa de la rubéola, varicela y hepatitis B
- Condiciones sociodemográficas
 - actividad profesional (docente, sanitario, cuidador geriátrico, etc)
 - actividades o factores de riesgo para adquirir alguna de las infecciones objeto de control o prevención durante el embarazo
- Hábitos higiénico-dietéticos

En la anamnesis se ha de incidir sobre antecedentes recientes de:

- enfermedad febril o exantemática
- contacto estrecho con pacientes con enfermedad exantemática
- hepatitis aguda o crónica
- infección genital o contactos con personas que las han padecido o las padecen
 - existencia de adenopatías

3.4.2.2 Determinaciones analíticas a realizar, interpretación y actuaciones

Si no existen datos previos documentados respecto al estado inmune de la gestante frente a las infecciones objeto de control, se realizarán las siguientes determinaciones.

3.4.2.2.1 Embarazo normal. Primer trimestre

• Rubéola

- Determinación cualitativa de anticuerpos totales o IgG anti-rubéola
 - Anticuerpos totales o IgG Negativo

- Susceptibilidad a la infección. Requiere vacunación post-parto y medidas de prevención primaria para evitar un posible contagio durante la gestación.

- No son necesarios nuevos controles durante el embarazo.

• Anticuerpos totales o IgG Positivo

- Inmunidad a la rubéola y evidencia suficiente de protección para el feto.

- No repetir la determinación en éste, ni en sucesivos embarazos.

• Toxoplasmosis

- Determinación cualitativa de anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma*

• IgG Negativo

- Susceptibilidad a la infección. Se darán instrucciones precisas a la embarazada sobre las posibles vías de transmisión y las medidas higiénicas y hábitos culinarios a adoptar para evitar la primoinfección durante el embarazo. Se aconseja la realización de documentos informativos que puedan ser entregados a la gestante. Seguimiento serológico trimestral

- IgG Positivo. Proceder según criterio de cribado elegido

- 1- Detección de gestantes susceptibles

- En mujeres inmunocompetentes y en ausencia de manifestaciones clínicas o sospecha de infección, se considerará una infección previa al embarazo y ausencia de riesgo de infección primaria aguda en este y en sucesivos embarazos

- No repetir esta determinación en este embarazo ni en posibles embarazos posteriores.

- 2- Detección de gestantes inmunes. Realizar

IgM

- 2.1 IgM Negativo

- Infección anterior al embarazo

- No repetir la determinación en éste, ni en sucesivos embarazos.

- 2.2 IgM Positivo

- Obtención de una segunda muestra en las 2-3 semanas posteriores y determinación de IgG en ambas muestras y en un mismo ensayo, para observar un incremento significativo del título. Valorar la realización de otros marcadores serológicos de infección aguda (IgA, Avidéz de IgG), así como la titulación de la IgG en la primera muestra.

- 2.2.1 IgG estable en las dos determinaciones en ausencia de otros marcadores de infección aguda y sin manifestaciones clínicas.

- Infección anterior al embarazo.

- No realizar más controles en éste ni en sucesivos embarazos.

Las situaciones excepcionales, en las que el título de IgG se mantenga estable, pero se detecte algún marcador de infección aguda, serán valoradas individualmente.

- 2.2.2 Incremento significativo de IgG

- Toxoplasmosis aguda en la gestante.

Deberá instaurarse tratamiento antimicrobiano. Se recomienda efectuar el diagnóstico prenatal de infección fetal.

• Sífilis

- Determinación cualitativa de anticuerpos frente a antígenos no treponémicos
 - Prueba no treponémica Negativo
 - En ausencia de manifestaciones clínicas o sospecha de infección, descarta infección por *T. pallidum*.
 - Prueba no treponémica Positivo
 - Realizar la determinación cuantitativa. Si existe historia de sífilis tratada, el embarazo puede aumentar el título de anticuerpos no treponémicos de forma inespecífica sin existir reinfección o recaída.
 - Realizar el estudio de anticuerpos específicos frente a antígenos treponémicos.
 - Si se confirma la infección, se efectuará el tratamiento específico, el estudio de contactos y el seguimiento de la gestante y el neonato.

• Virus de la hepatitis B

- Determinación cualitativa de HBsAg
 - HBsAg Negativo
- Excluye infección aguda o crónica por VHB
 - HBsAg Positivo
- Estudiar el resto de los marcadores según el Procedimiento nº 2a de la SEIMC dedicado a la Serología de las hepatitis víricas.
- Administración simultánea de la vacuna y de la gammaglobulina anti-hepatitis B en las primeras 12 horas de vida del neonato. Seguimiento del recién nacido.

• Virus de la inmunodeficiencia humana

- Determinación cualitativa de anticuerpos anti-VIH
 - anti-VIH Negativo
 - En ausencia de manifestaciones clínicas o sospecha de infección, descarta la infección por el VIH.
 - anti-VIH Positivo
 - La reactividad a esta prueba hace recomendable solicitar una nueva muestra. Repetir la determinación.
 - Confirmar el resultado obtenido en la prueba de cribado, mediante la realización de los ensayos de confirmación aceptados.
 - Si se confirma la infección, se remitirá a la gestante a la consulta especializada en VIH para su adecuado control clínico y tratamiento.
 - anti-VIH Indeterminado
 - Solicitar una nueva muestra. Repetir la determinación.
 - Proceder según el resultado obtenido en la segunda muestra.
- Si el resultado es nuevamente indeterminado, solicitar una nueva muestra en un período de un mes.
 - Determinación simultánea de anticuerpos anti-VIH y Ag p24
 - Un resultado positivo o indeterminado por este método, implica confirmar la presencia de anticuerpos anti-VIH. Un resultado negativo o indeterminado de los anticuerpos específicos, implica realizar la determinación aislada del antígeno p24. Si el resultado de éste es negativo o indeterminado deberá realizarse un seguimiento de la gestante y repetir el estudio en una nueva muestra hasta confirmar o descartar la infección.

Ante resultados no concluyentes, valorar la posibilidad del estudio del RNA vírico (carga viral)

3.4.2.2.2 Embarazo normal. Segundo y tercer trimestre

En la mayor parte de los casos, el estudio serológico en el primer trimestre es suficiente para obtener la información deseada. No obstante, para la prevención de ciertas infecciones y en determinadas circunstancias o factores de riesgo asociados a la gestante, es recomendable repetir a las seronegativas las determinaciones que a continuación se relacionan:

- Segundo trimestre. Anticuerpos (IgG) anti-*Toxoplasma*. Un resultado negativo, aconseja repetir la determinación en el tercer trimestre.

- Tercer trimestre: HBsAg y anti-VIH.

Como norma general, la seroconversión en alguna de las pruebas realizadas, hace recomendable la repetición de la misma simultáneamente con las muestras obtenidas en los diferentes momentos de la gestación.

3.4.2.2.3 Embarazo y situaciones especiales

En situaciones excepcionales, puede plantearse ampliar el estudio serológico de ciertas infecciones que pueden transmitirse al feto o al neonato y que no están incluidas en el control serológico sistemático. Para realizar el estudio de estas infecciones se deben tener en cuenta una serie de consideraciones. Entre ellas los factores o situaciones de riesgo asociados a la gestante, los hallazgos clínicos o epidemiológicos que concurren y el beneficio obtenido por el feto, el neonato, e incluso la madre. Las infecciones a considerar son las siguientes:

• Virus de la hepatitis C

- Determinación cualitativa de anticuerpos anti-VHC
 - anti-VHC Negativo
 - En ausencia de manifestaciones clínicas o sospecha de infección, descarta infección por el VHC.
 - anti-VHC Positivo
 - Indica exposición previa al virus en un tiempo no determinado. No diferencia si la infección es aguda, crónica o resuelta.
 - Confirmar la reactividad. Proceder según el Procedimiento nº 2a de la SEIMC dedicado a la Serología de las hepatitis víricas.
- Efectuar seguimiento de gestante y neonato.

• Virus varicela-zóster

- Determinación cualitativa de anticuerpos IgG anti-VVZ
- Se recomienda efectuar el estudio en la consulta preconcepcional. Especialmente indicada en mujeres que por su actividad profesional sea conveniente la vacunación de aquellas que no sean inmunes.

• IgG Negativo

- Susceptibilidad a la infección. Comprobar que no existe embarazo y administrar la vacuna. Se recomendará evitar el embarazo en los tres meses posteriores a su administración.

- No es necesario control serológico de anticuerpos postvacunación.

• IgG Positivo

- Inmunidad a la varicela. No repetir la determinación en el embarazo, ni en otros posteriores.

• Virus del herpes simple

- Determinación cualitativa de anticuerpos (IgG) anti-VHS 2

• IgG Negativo

- En ausencia de manifestaciones clínicas o sospecha de infección, descarta la infección por el VHS 2

- Si la pareja padece infección por el VHS 2, aconsejar la utilización sistemática de métodos de barrera en todas las relaciones sexuales mantenidas durante el embarazo y principalmente en el último trimestre. Valorar la posibilidad de realizar un seguimiento serológico durante el mismo para detectar la posible seroconversión.

• IgG Positivo

- Indica infección por VHS 2. Una posible acción preventiva puede ser el examen de la mucosa genital antes del parto para buscar las lesiones características, detectar el virus si procede y decidir el tipo de parto a efectuar. Asimismo, se debe realizar un control clínico exhaustivo del recién nacido en las primeras semanas de vida.

En la tabla 4 se reflejan las determinaciones serológicas de cribado recomendadas para el control de las infecciones de transmisión vertical durante la asistencia preconcepcional, prenatal y el parto, según microorganismo y trimestre de gestación. Las tablas 5 y 6 resumen, respectivamente, la interpretación y las recomendaciones a seguir según los microorganismos estudiados y los resultados obtenidos en las pruebas de cribado.

4. OBTENCIÓN DE LA MUESTRA

4.1 TIPO DE MUESTRA

Los estudios de cribado serológico sistemático en la embarazada se realizan en suero o plasma. Algunos de los resultados obtenidos, pueden requerir

la realización de pruebas serológicas adicionales con objeto de confirmar o descartar la infección congénita. Debido a las limitaciones inherentes a las determinaciones serológicas, puede ser necesario recurrir a estudios complementarios dirigidos a detectar directamente el microorganismo a estudiar. Estos estudios se efectúan, generalmente, en el líquido amniótico o en la orina de la gestante y requieren la utilización de otros métodos diferentes a la serología y con mayor complejidad técnica. El manejo de estas muestras y la utilización de otros métodos diagnósticos, escapan al objetivo de este documento.

La muestra de sangre para la realización de estudios serológicos o de biología molecular debe extraerse de una vena, utilizándose generalmente las del antebrazo. Para la obtención de suero, los recipientes más idóneos son los tubos estériles sin anticoagulante y con gel separador, existiendo en el mercado tubos de estas características que soportan la congelación a -20°C. La obtención de plasma requiere recoger la muestra con un anticoagulante, siendo los más utilizados la heparina, el citrato sódico y EDTA. Algunas de estas sustancias pueden no ser recomendables e incluso desaconsejarse expresamente para realizar alguno de los métodos utilizados para el análisis de la muestra (por ejemplo, la heparina y la amplificación de ADN por la reacción en cadena de la polimerasa).

El modo de realizar la extracción de sangre y su identificación, debe constar en manuales o procedimientos normalizados de trabajo (PNT) realizados por el laboratorio de microbiología y adaptados a las particularidades y características de cada institución. Estos manuales deberán distribuirse en todos los puntos de toma de muestra, ya sean hospitalarios o ambulatorios.

Tabla 4. Determinaciones serológicas recomendadas para el control de las infecciones de transmisión vertical durante la asistencia preconcepcional, prenatal y el parto

Infeción	Determinación a realizar	Consulta Preconcepciona	1 ^{er} Trimestre	2 ^o Trimestre	3 ^{er} Trimestre	Parto
Rubéola	IgG ^a	Sí ^b	Sí	No	No	No
Toxoplasmosis	IgG	Sí ^b	Sí	No ^c	No ^c	No
Sífilis	RPR	Sí	Sí	No	No ^d	Sí ^e
VHB	HBsAg	Sí	Sí	No	No ^d	Sí ^e
VIH	Anti-VIH ^f	Sí ^b	Sí	No	No ^d	Sí ^e

^a Puede efectuarse la determinación de anticuerpos totales

^b Un resultado positivo, evitará repetir el estudio en la consulta prenatal

^c Repetir si el resultado previo es negativo

^d Repetir en el tercer trimestre si el resultado previo es negativo y posee factores de riesgo

^e Realizar si no existe control previo

^f Puede efectuarse la determinación conjunta de antígeno p24 + anticuerpo

Tabla 5: Recomendaciones clínico–microbiológicas del control serológico en un embarazo normal

MICROORGANISMO	Resultado prueba de cribado	Interpretación	Recomendaciones
Virus de la rubéola	Negativo	- Susceptible a la infección	- Evitar, en lo posible, la convivencia estrecha con niños no vacunados o que padezcan enfermedad exantemática aguda. - Vacunación después del parto y evitar embarazo en los 3 meses siguientes.
	Positivo	- Inmunidad a la rubéola	- Ninguna
<i>Toxoplasma gondii</i>	Negativo	- Susceptible a la infección por <i>T. Gondii</i>	- Evitar contacto con gatos, especialmente menores de un año o enfermos. - Congelar la carne (-20 °C, 24 horas), evitar comer carne cruda o poco cocida si no ha sido previamente congelada, lavar las frutas y verduras que se ingieran crudas. - Utilizar guantes en los trabajos de jardinería.
	Positivo	- Valorar según el criterio de cribado elegido	- Según el criterio de cribado elegido.
<i>Treponema pallidum</i>	Negativo	- En ausencia de manifestaciones clínicas o sospecha de infección, descarta la infección por <i>T. pallidum</i>	- Repetir en el tercer trimestre si existen factores de riesgo.
	Positivo	- Infección o - Falsa reactividad	- Realizar determinación cuantitativa. Si existe historia de sífilis tratada, el embarazo puede aumentar el título de anticuerpos no treponémicos de forma inespecífica, sin existir reinfección o recaída. - Realizar el estudio de anticuerpos específicos frente a antígenos treponémicos. - Si se confirma la infección, administrar el tratamiento específico, realizar el estudio de contactos y el seguimiento de la gestante y el neonato.
Virus de la hepatitis B	Negativo	- Excluye infección aguda o crónica por el VHB	- En mujeres con factores de riesgo asociados a contraer a infección se repetirá la determinación en el tercer trimestre de gestación.
	Positivo	- Infección aguda o crónica por el VHB.	- Estudiar el resto de los marcadores según el Procedimiento nº 2a de la SEIMC dedicado a la Serología de las hepatitis víricas. - Realizar el estudio clínico oportuno, así como, la búsqueda de contactos no inmunes para ser vacunados. - Profilaxis combinada en el recién nacido y seguimiento clínico y serológico.
Virus de la inmunodeficiencia humana	Negativo	- En ausencia de manifestaciones clínicas o sospecha de infección, descarta la infección por el VIH.	- En mujeres con factores de riesgo asociados a contraer la infección, repetir la determinación en el tercer trimestre de gestación.
	Positivo	- Infección por el VIH.	- Solicitar una nueva muestra. Repetir la determinación. - Confirmar el resultado obtenido en la prueba de cribado, mediante la realización de los ensayos de confirmación aceptados (Western-blot, Inmunoblot) - Confirmada la infección, remitir a la gestante, a la consulta especializada en el VIH para su adecuado control clínico y tratamiento.
Virus de la hepatitis C ^a	Negativo	- En ausencia de manifestaciones clínicas o sospecha de infección, descarta la infección por el VHC.	- Evitar, en lo posible, prácticas de riesgo asociadas a la adquisición de la infección.
	Positivo	- Exposición previa al virus en un tiempo no determinado.	Seguir las recomendaciones descritas en el Procedimiento nº 2a de la SEIMC, dedicado a la serología de las hepatitis víricas.

Tabla 6: Recomendaciones clínico–microbiológicas del control serológico en la gestante en situaciones especiales

MICROORGANISMO	Resultado prueba de cribado	Interpretación	Recomendaciones
Virus varicela-zóster ^b	Negativo	- Susceptible a la infección por el VVZ.	- Recomendar la vacunación, especialmente, en mujeres que por su actividad profesional implique el contacto con enfermos de varicela o herpes zóster. - Evitar el embarazo en los tres meses posteriores a la administración de la vacuna. - No son necesarios controles serológicos postvacunación.

^a Puede realizarse en la consulta preconcepcional si existen las circunstancias clínicas o epidemiológicas que lo justifiquen

^b Se recomienda realizar en la consulta preconcepcional

4.2 VOLUMEN DE MUESTRA

El volumen de muestra necesario y la conservación de la misma, dependerá de las características de las técnicas a realizar (inmunoensayos convencionales o técnicas de biología molecular). Siempre que sea posible, es conveniente solicitar una cantidad de muestra mayor a la requerida para efectuar las determinaciones solicitadas. Esta consideración está justificada, tanto por la necesidad de posibles repeticiones como por la realización de nuevas determinaciones generadas como consecuencia de los resultados obtenidos. Es importante destacar que en situaciones muy concretas es de gran utilidad realizar estudios sobre muestras obtenidas en distintos momentos del embarazo, por lo que es recomendable disponer en el laboratorio de un sistema de conservación de muestras, aconsejándose reservar una alícuota de la muestra para el archivo de sueros (seroteca).

El volumen recomendado para cada venopunción es de 2-3 ml, considerándose suficiente, en general, 100 µl de muestra útil por determinación, ya sea suero o plasma.

4.3 IDENTIFICACIÓN DE LA MUESTRA

Dentro de la fase preanalítica, los errores cometidos en la identificación de la muestra son los más frecuentes, originando diagnósticos incorrectos independientemente de la calidad de las técnicas utilizadas. Se debe comprobar que la muestra se corresponde con los datos demográficos y de identificación del paciente que figuran en la petición.

En la actualidad, se considera muy recomendable la identificación de la muestra mediante etiquetas con código de barras, las cuales disminuyen considerablemente las posibilidades de error y permiten introducir el tubo primario directamente en los autoanalizadores u otros aparatos utilizados normalmente en los laboratorios que realizan estudios serológicos. Estas etiquetas pueden emplearse igualmente en cada una de las alícuotas realizadas a un mismo suero.

5. TRANSPORTE Y CONSERVACIÓN DE LA MUESTRA

5.1 TRANSPORTE DE LA MUESTRA AL LABORATORIO

Debe realizarse lo más rápidamente posible.

Se considera que las muestras conservadas a temperatura ambiente deben ser transportadas en un tiempo no superior a dos horas. Si la demora es mayor, se recomienda el transporte con refrigeración entre 2-8°C. Si la muestra va a ser procesada mediante técnicas de biología molecular, se recomienda el envío inmediato; si no es posible, debe ser refrigerada entre 2-8°C, lo más rápidamente posible, aunque lo más recomendable es proceder a su congelación y enviarla en tal estado. Centrifugar la muestra en el punto de extracción antes de ser remitida al laboratorio, favorecerá la conservación de la misma.

Por diferentes motivos, es práctica habitual transportar la muestra de suero o plasma desde el punto ambulatorio de toma de muestra hasta el laboratorio de la institución en donde va a ser procesada, de un laboratorio a otro o a un centro de referencia para comprobar el resultado de una determinación o realizar alguna otra que no está disponible en su cartera de servicios. Para conocer los requisitos necesarios para el transporte de material biológico en las situaciones contempladas en este punto, se recomienda consultar el Procedimiento 1a de los Procedimientos en Microbiología Clínica de la SEIMC y dedicado a la Recogida, transporte y procesamiento general de las muestras en el laboratorio de microbiología.

5.2 CONSERVACIÓN DE LA MUESTRA EN EL LABORATORIO DURANTE SU PROCESAMIENTO

Depende del tipo de técnica empleada, el número de determinaciones solicitadas y la periodicidad con que éstas se efectúen. Para la realización de las técnicas serológicas convencionales (inmunoensayos), la estabilidad de la muestra refrigerada entre 2-8 °C es de una semana, transcurrido este tiempo se requiere congelar a -20°C. Es de señalar que las descongelaciones y congelaciones sucesivas de la misma muestra pueden influir en el título de anticuerpos obtenido. En el caso de aplicar técnicas de biología molecular, es necesario separar el suero o el plasma lo más rápido que sea posible, no debiendo transcurrir más de 6 horas después de la obtención de la muestra. Es conveniente realizar 3 alícuotas de la misma y conservarlas a -70°C hasta su procesamiento. Para la realización de éste, se

descongelará sólo el volumen necesario para efectuar las determinaciones solicitadas, conservando el resto a -70°C por el período de tiempo establecido por el laboratorio.

5.3 CONSERVACIÓN DE LA MUESTRA EN EL LABORATORIO DESPUÉS DE SU PROCESAMIENTO. SEROTECA

Cuando se realizan estudios serológicos es recomendable conservar las muestras procesadas el mayor tiempo posible. En el caso del seguimiento serológico de la gestante es importante por las siguientes razones:

- a) Realizar estudios seriados sobre muestras tomadas en distintos momentos del embarazo para demostrar la seroconversión, comprobar resultados discordantes o atípicos e incluso en caso de errores diagnósticos puede ayudar a dilucidar el momento en que ocurrieron los mismos.
- b) Conocer la cronología de la infección en la gestante y diferenciar si la misma es aguda/reciente o pasada, aspecto fundamental en la transmisión vertical.
- c) Permitiría realizar todo lo anteriormente expuesto, en el caso de que el seguimiento de la gestante no se realizara en el mismo centro.
- d) La conservación de un suero obtenido durante el embarazo puede ayudar en el diagnóstico diferencial de una posible infección congénita cuando existe sospecha clínica en el recién nacido.
- e) Posibles motivos legales.

Un archivo de sueros (seroteca), supone mantener los mismos debidamente conservados, identificados y fácilmente localizables durante el mayor tiempo posible. El período durante el cual deben conservarse las muestras carece, en estos momentos, de normativa legal y dependerá de las posibilidades e infraestructura de cada laboratorio. Se recomienda un tiempo mínimo de conservación no inferior a 9 meses.

5.3.1 Volumen de muestra a conservar

Dependerá del espacio disponible en cada laboratorio para conservarlas. Debe ser aquel que permita solucionar un problema, recuperando la muestra para un nuevo procesamiento. Si la muestra es suero, se puede conservar el tubo primario, al existir en el mercado tubos estériles con gel separador que soportan la congelación a -20°C .

5.3.2 Temperatura de conservación

Difiere según el tipo de técnica empleada en el procesamiento de la muestra. Para las técnicas serológicas convencionales (inmunoensayos), es suficiente la congelación a -20°C . Las muestras procesadas por técnicas de biología molecular requieren congelación a -70°C .

6. MANEJO DE LA MUESTRA A SU RECEPCIÓN EN EL LABORATORIO DE MICROBIOLOGÍA

6.1 RECEPCIÓN DE LA MUESTRA

A la recepción de la muestra de suero o plasma en el laboratorio se determinará si reúne las condiciones

para ser procesada; se comprobará que la identificación es correcta, que la muestra es adecuada a la petición, que el recipiente que la contiene no está roto y se inspeccionará el aspecto macroscópico de la misma, por si se tratara de una muestra hemolizada o lipémica. En estos casos se comprobará que estas características no interfieren en la realización de las pruebas solicitadas, en su defecto, no se aceptará la muestra.

Verificado lo anterior, se aceptarán las muestras y se registrarán en el sistema de gestión informático utilizado en el laboratorio.

6.2 CRITERIOS DE RECHAZO

Todas las muestras de suero o plasma que sean remitidas al laboratorio sin cumplir los requisitos de calidad exigidos y necesarios para ser procesadas, han de ser rechazadas. Es importante tener en cuenta que es preferible solicitar otra extracción de sangre a proporcionar una información errónea derivada de una muestra no adecuada. Se contactará con el servicio o con el médico peticionario informándole de la incidencia para intentar solucionar el problema. Si no es posible, se solicitará una nueva muestra.

El laboratorio debe disponer de un registro de incidencias en el que figure la muestra problema, la persona contactada del servicio solicitante y la resolución de la incidencia. Se sugiere utilizar un formato con las mismas características que el que figura en el Anexo 1 "Registro de incidencias en la recepción de la muestra" del Procedimiento 1a (Recogida, transporte y procesamiento general de las muestras en el laboratorio de microbiología) de la SEIMC. Los motivos de rechazo más frecuentes son:

- Muestra sin identificar o incorrectamente identificada
- Transporte y conservación inadecuados
- Muestra inadecuada. Ciertas determinaciones o algunas técnicas específicas no pueden realizarse con sueros muy hemolíticos ni hiperlipémicos.
- Muestra contaminada con microorganismos
- Recipiente contenedor de la muestra roto
- Muestra remitida sin petición
- Petición remitida sin muestra

Hasta la resolución de la incidencia, la muestra debe conservarse en el laboratorio entre $2-8^{\circ}\text{C}$.

6.3 PRETRATAMIENTO DE LA MUESTRA

Se requiere una centrifugación previa de la muestra a 1800 g o 3.000-3.500 rpm, 10-15 minutos.

6.4 NORMAS DE SEGURIDAD

Existe un riesgo biológico para todos los profesionales implicados en los procesos realizados, desde la extracción de la muestra, transporte y procesamiento hasta la eliminación de la misma. Existen normas de bioseguridad bien reglamentadas en nuestro país mediante normativas legales, principalmente el Real Decreto 664/97 y la adaptación contenida en la Orden de 25 de marzo de 1998. Durante todos los procesos, siempre se han de aplicar los principios universales de precaución, considerando a todas las muestras potencialmente

infecciosas independientemente de los datos clínicos disponibles del paciente. El riesgo derivado de la manipulación de los productos utilizados para realizar las técnicas y las medidas de precaución a adoptar con cada uno de ellos está contenido en los manuales elaborados por los fabricantes de los reactivos comerciales.

Es importante instruir adecuadamente a todo el personal del laboratorio en el manejo adecuado de las muestras y hacer cumplir las recomendaciones del Manual de Seguridad en el Laboratorio de Microbiología Clínica (Procedimiento nº 10 de la SEIMC, correspondiente a los Procedimientos en Microbiología Clínica y dedicado a la seguridad en el laboratorio de Microbiología Clínica).

7. PROCESAMIENTO DE LA MUESTRA

Cada infección a estudiar presenta unas características propias respecto a los requerimientos técnicos necesarios para realizar el control serológico sistemático en la embarazada. Asimismo, para cada infección se elegirá el marcador más adecuado a la información que se desea obtener. No obstante, existen una serie de consideraciones generales que son las siguientes:

a) La actividad objeto de este documento se va a realizar en laboratorios de características muy diversas, lo que supone una dotación variable tanto de personal técnico como de equipamiento. Por este motivo, cada laboratorio aplicará los métodos que mejor se adapten a su situación y necesidades, en función del número de muestras a procesar habitualmente y a la disponibilidad de equipamiento en cada caso. En la elección de la técnica y los reactivos para efectuarla, siempre se tendrán en cuenta los criterios de calidad exigibles a los mismos, que serán los requisitos de sensibilidad y especificidad necesarios para el objetivo perseguido. En general, se intentará seleccionar técnicas sencillas, de fácil interpretación y al menor coste posible.

b) En la mayoría de las infecciones objeto del control serológico en el embarazo, el objetivo perseguido es conocer la presencia o ausencia de contacto previo con el patógeno, por lo que un resultado cualitativo positivo/negativo se debe considerar suficiente para obtener la información deseada. La determinación cuantitativas no debe ser contemplada, en principio, en el control sistemático del embarazo, ya que no aportan información de interés, encarecen el estudio, e incluso pueden dificultar la interpretación de resultados, sobre todo, si la determinación se repite en laboratorios diferentes y por distinta técnica. En este sentido, la existencia de patrones internacionales de referencia para alguno de los marcadores serológicos a estudiar en la embarazada no garantiza la homogeneidad de resultados entre laboratorios, debido a que los resultados obtenidos por diferentes técnicas con relación a un mismo patrón no son necesariamente comparables.

c) Algunos de los resultados obtenidos en la prueba de cribado pueden requerir bien la confirmación de los mismos mediante otras determinaciones

serológicas diferentes a las utilizadas en las pruebas de cribado, o la solicitud de una nueva muestra. Asimismo, también puede ser necesario realizar el estudio en paralelo de los anticuerpos IgG, en dos muestras obtenidas con un tiempo de diferencia para valorar las posibles variaciones en los niveles de anticuerpos. En estos casos, sí es necesario realizar la determinación cuantitativa de los mismos. Por último, el resultado obtenido en la prueba de cribado puede dar lugar a la realización de pruebas adicionales para confirmar o descartar infección aguda en la embarazada o en el feto. La forma de proceder en cada situación clínica concreta en la cual se requiere en la mayor parte de los casos muestras diferentes al suero (generalmente orina o líquido amniótico), y la realización de técnicas diferentes a la serología, no se contempla en el presente procedimiento

En la actualidad existen gran variedad de métodos serológicos para la gran mayoría de las infecciones a controlar durante el embarazo, pudiéndose establecer tres tipos de técnicas:

7.1 TÉCNICAS AUTOMATIZADAS

Muchos fabricantes disponen de equipos automáticos para la realización de estudios serológicos. Su aplicación está basada en técnicas de EIA y sus diferentes modificaciones o en la IQL. Presentan como ventaja la escasa manipulación de las muestras y de los reactivos, ya que en muchos casos, éstos se suministran preparados y dispuestos para su uso. Asimismo, proporcionan lecturas objetivas, y el equipamiento puede ser útil en el laboratorio para aplicaciones diferentes al estudio de la serología infecciosa.

El tiempo de obtención de resultados en este grupo de técnicas es variable y depende de la metodología empleada, pudiendo oscilar, entre los veinte minutos y varias horas. Por tanto, las técnicas automatizadas no son necesariamente técnicas rápidas. Según la metodología, pueden permitir determinaciones individuales, o en número reducido; esto no ocurre cuando emplean el formato de microplaca, que requiere un número mínimo de determinaciones para mantener un coste adecuado.

7.2 TÉCNICAS MANUALES

Existe una gran diversidad de metodologías, entre las que se incluyen las técnicas de aglutinación (de partículas de látex, eritrocitos, o de partículas de gelatina), EIA, IF, IC, IB o WB. La aplicación de cada una de ellas es variable e incluye desde pruebas de cribado hasta pruebas de confirmación. Algunas de ellas (IFI, WB, IB) se pueden semiautomatizar o automatizar (EIA). El tiempo de obtención de resultados es variable, desde unos pocos minutos hasta varias horas. La realización de técnicas manuales requiere, en general, personal entrenado y con experiencia.

Muchas de estas técnicas son utilizadas para realizar determinaciones individuales, de especial aplicación en situaciones de urgencia como es el momento del parto en embarazos que no han tenido

un control serológico previo. Para este propósito son especialmente útiles las técnicas de IC, Dot-EIA y las técnicas de aglutinación. Estos métodos son fáciles de realizar, no requieren equipamientos específicos, todo el material necesario para efectuar la prueba está incluido en la presentación del producto y generalmente incorporan un control interno que constata el funcionamiento correcto del ensayo.

7.3 TÉCNICAS RÁPIDAS

Algunos de los métodos automatizados o manuales permiten la realización de determinaciones individuales y la obtención de resultados en un tiempo inferior a las dos horas, por lo que pueden ser utilizados para efectuar algunas de las pruebas de cribado en situaciones de urgencia, como es el parto en embarazos que no han tenido un control serológico. De especial aplicación en el estudio de anticuerpos anti-VIH.

En la tabla 7 se relacionan los principales métodos disponibles para el cribado serológico de la rubéola, toxoplasmosis y hepatitis B en el embarazo. Las tablas 8 y 9 recogen los principales métodos para realizar el cribado y diagnóstico serológico de la sífilis e infección por el VIH, respectivamente.

8. INFORMACIÓN DE RESULTADOS

En el informe emitido deberán constar: los datos demográficos del paciente, el facultativo peticionario y el remitente si éste fuese diferente al que ha realizado la solicitud, y la paginación correspondiente con referencia al número total de páginas que incluye el mismo. Se informará el método utilizado para el ensayo y los valores de referencia si los hubiera. Finalmente, figurará el facultativo responsable de la validación e informe del resultado.

En la mayoría de las infecciones objeto del control serológico en el embarazo, el objetivo perseguido es conocer la presencia o ausencia de contacto previo con el patógeno, por lo que un resultado cualitativo se considera suficiente para obtener la información deseada. La expresión del resultado obtenido puede efectuarse en forma de positivo/negativo o reactivo/no reactivo. En los casos en que el resultado no sea concluyente, se informará como indeterminado, siendo recomendable la solicitud de una nueva muestra en el intervalo de tiempo que se considere oportuno en cada caso.

Las determinaciones cuantitativas no deben ser contempladas, en principio, en el control sistemático del embarazo, pero en el caso de que su realización sea necesaria, el resultado se expresará en las unidades establecidas por el ensayo efectuado. Otra de las ocasiones en que sí está justificada la determinación cuantitativa es ante una reactividad de una prueba no treponémica efectuada en el cribado serológico de la sífilis. En estos casos, el resultado cuantitativo puede ser informado como el recíproco de la última dilución con la cual se obtiene un resultado claro, así si ésta es 8, el título será 8, siendo esta expresión más recomendable que 1/8.

Es recomendable que el resultado se complemente con la interpretación del mismo, para facilitar al médico peticionario el significado de éste.

Es de destacar, que en muchas ocasiones el laboratorio no dispone de datos suficientes para establecer con rigor la interpretación y el significado del resultado obtenido, de ahí la importancia de la relación clínico-microbiólogo para compartir la información y efectuar conjuntamente la valoración de los resultados.

Las recomendaciones clínico-microbiológicas según cada agente estudiado, han sido expuestas en el apartado 3.3.

El resultado de la prueba debe ser registrado preferiblemente en el programa de gestión del laboratorio. Si previa a la emisión del informe escrito y con objeto de agilizar la información, ésta se realiza verbalmente o por teléfono, los interlocutores deben quedar identificados en algún tipo de registro, pudiendo ser éste el impreso de solicitud de la prueba, siendo aconsejable anotar la fecha y la hora en la que se ha producido la notificación. La información del resultado suministrado de esta forma nunca debe sustituir a la notificación por escrito.

9. CONTROL DE CALIDAD

9.1 CONTROL DE CALIDAD INTERNO

Consiste en la evaluación continua de todos los procedimientos realizados por el laboratorio. El principal objetivo es asegurar la calidad de los resultados obtenidos diariamente y el cumplimiento de los criterios establecidos.

La periodicidad con que deben realizarse los controles dependerá del programa establecido por cada laboratorio y del número de ensayos. En general, es recomendable que los ensayos incluyan controles para evaluar los resultados. El control de calidad debe hacerse extensivo a todos los materiales y reactivos utilizados.

9.2 CONTROL DE CALIDAD EXTERNO

Es recomendable que el laboratorio de microbiología participe regularmente en programas externos de control de calidad, tanto para detectar las desviaciones de los resultados, como para verificar la validez de todo el sistema de calidad.

9.3 ANÁLISIS DE DATOS

Es aconsejable evaluar los resultados obtenidos en las pruebas del control serológico realizado a la embarazada, al menos una vez al año. El análisis de estos datos proporcionará información respecto al control de calidad interno del laboratorio. Se reflejarán los porcentajes obtenidos de positividad, negatividad y de los resultados indeterminados. La información obtenida puede contribuir a modificar los métodos realizados por el laboratorio cuyo rendimiento o calidad no sean los requeridos, permitirá conocer cual es la situación epidemiológica en un área geográfica determinada y contribuirá en las decisiones a adoptar en un futuro respecto a las estrategias de cribado serológico en la embarazada.

Tabla 7. Principales métodos disponibles para el cribado serológico de la rubéola, toxoplasmosis y hepatitis B en el embarazo

Determinación	Técnica	Microorganismo			Ventajas	Requerimientos/Limitaciones
		Virus de la rubéola	<i>Toxoplasma gondii</i>	VHB		
Anticuerpos IgG	- MEIA - EIA - ELFA - IQL	X ^a X X X	X X X X		- Automática/manual - Objetividad en la interpretación de resultados	- Equipamiento específico
	- IFI	X	X		- Ninguna respecto a las técnicas de MEIA, EIA, ELFA o IQL	- Personal experimentado - Subjetividad en la interpretación de resultados - Equipamiento específico
Anticuerpos totales	- Inhibición de la hemaglutinación	X			- Técnica de referencia - No requiere equipamiento específico	- Laboriosa - Personal experimentado - Subjetividad en la interpretación de resultados
	- Aglutinación de partículas de látex	X	X		- Rapidez, sencillez - Permite realizar determinaciones individuales	- Efecto de prozona - Subjetividad en la interpretación de resultados
HBsAg	- MEIA - EIA - ELFA - IQL			X X X X	- Automática/manual - Objetividad en la interpretación de resultados	- Equipamiento específico
	- Dot-EIA - IC			X X	- Rapidez, sencillez - Permite realizar determinaciones individuales - No requiere equipamiento específico - Sólo recomendable en situaciones de urgencia	- Recomendable repetir la determinación por otra técnica - Puede existir subjetividad en la interpretación de los resultados

^a Ensayo disponible

Abreviaturas: MEIA: enzimoimmunoensayo de micropartículas; EIA: enzimoimmunoensayo; ELFA: enzimoimmunoensayo fluorescente; IQL: inmunoquimioluminiscencia; IFI: inmunofluorescencia; Dot-EIA:IC: inmunocromatografía

Tabla 8. Principales métodos disponibles para el cribado serológico y el diagnóstico de la sífilis en el embarazo

Determinación	Método	Ventajas	Requerimientos/Limitaciones	
PRUEBAS DE CRIBADO No Treponémica	- RPR	<ul style="list-style-type: none"> - Rapidez (~10 minutos) - Sencillez - Económico - Permite realizar determinaciones individuales - No requiere equipamiento específico - Detecta conjuntamente IgG e IgM 	<ul style="list-style-type: none"> - Falsos positivos biológicos. - Una muestra reactiva requiere cuantificación y cofirmar el resultado con una prueba treponémica. - Falsos negativos debido al efecto prozona y a las limitaciones de la prueba (fase precoz de sífilis primaria y en la de sífilis tardía) 	
	- VDRL	<ul style="list-style-type: none"> - Sencillez - Permite realizar determinaciones individuales - No requiere equipamiento específico - Detecta conjuntamente IgG e IgM - Posibilidad de realizar de forma automática (VDRL/ EIA) - Validada en LCR 	<ul style="list-style-type: none"> - Pretratamiento de la muestra. - Falsos positivos biológicos y falsos negativos igual que la prueba de RPR. - Una muestra reactiva requiere cuantificación y cofirmar el resultado con una prueba treponémica. - VDRL/EIA, puede presentar variabilidad de resultados al realizar el método cuantitativo. 	
PRUEBAS DE CONFIRMACIÓN Treponémica	AGLUTINACIÓN	-TPHA -TPPA	<ul style="list-style-type: none"> - Especificidad - Sencillez - Permite realizar determinaciones individuales - No requiere equipamiento específico 	<ul style="list-style-type: none"> - Puede existir inestabilidad de la reacción por suciedad de las microplacas en donde se realiza y por vibraciones en el laboratorio.
		-TPLA	<ul style="list-style-type: none"> - Rapidez (~15 minutos) - Sencillez - Permite realizar determinaciones individuales - No requiere equipamiento específico - Recomendable en situaciones de urgencia 	<ul style="list-style-type: none"> - Recomendable repetir la determinación por otro método. - Puede existir subjetividad en la interpretación.
	- EIA	<ul style="list-style-type: none"> - Automática/manual - Objetividad en la interpretación - Permite detectar aisladamente IgG e IgM. Existen presentaciones con determinación conjunta de IgG + IgM 	<ul style="list-style-type: none"> - Equipamiento específico. 	
	- FTA-abs	<ul style="list-style-type: none"> - Sensibilidad - Permite detectar aisladamente IgG e IgM - Posibilidad de semiautomatización 	<ul style="list-style-type: none"> - Personal experimentado. - Laboriosa. - Subjetividad en la interpretación. - Equipamiento específico. 	
	- WB - IB	<ul style="list-style-type: none"> - Especificidad - Permite realizar determinaciones individuales - Visualización de la reacción antígeno-anticuerpo - Permite detectar separadamente IgG e IgM 	<ul style="list-style-type: none"> - Laborioso. - Mayor precio. - Sólo recomendable para casos especiales de confirmación del diagnóstico. 	
	- IC	<ul style="list-style-type: none"> - Rapidez (~15 minutos) - Sencillez - Determinaciones individuales - No requiere equipamiento específico - Sólo recomendable en situaciones de urgencia 	<ul style="list-style-type: none"> - Recomendable repetir la determinación por otro método. - Puede existir subjetividad en la interpretación. 	

Abreviaturas: RPR: Rapid Plasma Reagin; VDRL: Venereal Disease Research Laboratory; TPHA: aglutinación de hemáties; TPPA: aglutinación de partículas de gelatina; TPLA, aglutinación de partículas de látex; EIA: enzimoimmunoensayo; FTA-abs: inmunofluorescencia; WB: Western-blot; IB: inmunoblot; IC: Inmunocromatografía

Tabla 9. Principales métodos disponibles para el cribado serológico y el diagnóstico de la infección por VIH en el embarazo

Determinación	Detección	Método	Ventajas	Requerimientos/Limitaciones
PRUEBAS DE CRIBADO	- Anticuerpos IgG VIH-1 (incluye grupo O) + VIH-2	- MEIA - EIA - ELFA - IQL	- Automática/manual - Objetividad en la interpretación de resultados	- Equipamiento específico. - Una muestra reactiva requiere cofirmar el resultado.
	- Anticuerpos IgG VIH-1 (incluye grupo O) + VIH-2 + Ag p24 VIH-1	- EIA	- Automática/manual - Objetividad en la interpretación - Aumenta la sensibilidad diagnóstica respecto a las pruebas que detectan sólo anticuerpos	- Puede aumentar el porcentaje de falsos positivos, respecto a la determinación aislada de anti-VIH. - Equipamiento específico. - Una muestra reactiva requiere cofirmar el resultado.
	- Anticuerpos IgG VIH-1 (incluye grupo O) + VIH-2	- Dot-EIA - IC	- Rapidez - Sencillez - Determinaciones individuales - No requiere equipamiento específico - Recomendable en situaciones de urgencia	- Recomendable repetir la determinación por otro método. - Puede existir subjetividad en la interpretación de resultados - Una muestra reactiva requiere cofirmar el resultado.
PRUEBAS DE CONFIRMACIÓN	- Anticuerpos VIH-1 + VIH-2	- WB - IB	- Especificidad - Visualización de la reacción antígeno-anticuerpo - Permite detectar separadamente IgG e IgM	- Laboriosa. - Equipamiento específico.
	- Antígeno p24 VIH-1	- EIA	- Automática/manual - Objetividad en la interpretación de resultados	- Equipamiento específico. - Realizar cuando se efectúa la determinación conjunta de anti-VIH + Ag p24 en las pruebas de cribado, y no se detecta anti-VIH.

Abreviaturas: MEIA: enzimoimmunoensayo de micropartículas; EIA: enzimoimmunoensayo; ELFA: enzimoimmunoensayo fluorescente; IQL: inmunoquimioluminiscencia; Dot-EIA:IC: inmunocromatografía; WB: Western-blot; IB: inmunoblot IC: Inmunocromatografía;

Ag p24 VIH 1: Antígeno p24 de VIH

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Alomar P, Bernal A, Harto A, Pérez JL, Picazo de la Garza JJ, Sarazá ML. Procedimientos en Microbiología Clínica Nº 10. Seguridad en el Laboratorio de Microbiología Clínica. 2000. Coordinadora, Loza E, En: Picazo JJ (ed). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid
2. Anónimo. Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella: Recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIPP). MMWR 1996; 45 (RR11):1-25.
3. Anónimo. Centers for Disease Control and Prevention. Control and prevention of rubella: evaluation and management of suspected outbreaks, rubella in pregnant women, and surveillance for congenital rubella syndrome. MMWR 2001; 50 (RR12):1-23.
4. Anónimo. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations for public health surveillance of syphilis in the United States. Division of STD Prevention 2003
5. Anónimo. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Asistencia prenatal al embarazo normal. Recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Madrid: Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, 2002; número 2.
6. Dimech W, Bettoli A, Eckert D, Francis B, Hamblin J, Kerr, Ryan c, Skurrie I. Multicenter evaluation of five commercial rubella virus immunoglobulin G kits which report in international units per milliliter. J. Clin Microbiol. 1992; 30: 633-641
7. Delgado A, Fuertes A, Guerra L, Gutiérrez C, Prieto J. Procedimientos en Microbiología Clínica Nº 4. Serología de la embarazada. 1993. Coordinador, Echevarría JM, En: Picazo JJ (ed). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid
8. Delgado A, Echevarría JM, León P. Procedimientos en Microbiología Clínica Nº 2a Serología de las hepatitis víricas. 2004. Coordinador, Delgado A. En Cercenado E y Cantón R (ed). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid
9. Fabre E, Bartha JL, De Miguel JR *et al.* Grupo de consenso sobre toxoplasmosis. Prog Obstet Ginecol 2003; 46:319-332.
10. Foulon W, Naessens A, Ho-Yen D. Prevention of congenital toxoplasmosis. J Perinat Med 2000; 28:337-345.
11. Guerrero C, Sánchez C. Procedimientos en Microbiología Clínica Nº 1a. Recogida, transporte y procesamiento general de las muestras en el laboratorio de microbiología. 2003. Coordinador, Sánchez Carrillo C, En: Cercenado E y Cantón R (ed). Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Madrid
12. Hadzic N. Hepatitis C in pregnancy. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2001; 84:201-204.
13. Lebech M, Joynson DHM, Seitz HM *et al.* Classification system and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1996; 15:799-805
14. Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex infection. Clin Microbiol Rev 2004; 1:1-13.
15. De Ory F, Pachón I, Echevarría JM, Ramírez R. Seroprevalence study of Herpes simplex virus in the female population in the autonomous region of Madrid, Spain. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1999; 18:678-680.
16. Pujol-Riqué M, Quintó LL, Danés C *et al.* Seroprevalencia de la toxoplasmosis en mujeres en edad fértil (1992-1999). Med Clin (Barc) 2000; 115:375-376
17. Remington JS, Thulliez P, Montoya JGg. Recent developments for diagnosis of Toxoplasmosis. J. Clin. Microbiol 2004; 42 (3):941-945
18. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus and newborn infant. Clin Microbiol Rev 2002; 4:680-715.
19. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. Hepatology 2002; 36(supl 1):S106-S113.
20. Shell Fean W, Chang Fung Y, Cincotta RB, Tilse M. Human parvovirus B19 infection in pregnancy: Should screening be offered to the low-risk population?. Aust N Zeeland J Obstet Gynecol 2002; 42:347-351