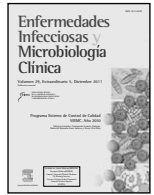




# Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

[www.elsevier.es/eimc](http://www.elsevier.es/eimc)



## Diagnóstico de infección congénita

Antonio Sampedro Martínez<sup>a,\*</sup>, Luis Aliaga Martínez<sup>b</sup>, Pablo Mazuelas Teatino<sup>c</sup> y Javier Rodríguez-Granger<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

<sup>b</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

<sup>c</sup>Servicio de Microbiología, Hospital Rafael Méndez, Lorca, Murcia, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Citomegalovirus  
Virus rubéola  
*Toxoplasma*  
Sífilis  
Erythrovirus B19  
Virus herpes simple  
Virus varicela  
Infección congénita  
Serología  
Cultivo  
PCR

El diagnóstico de la infección congénita está basado en: a) serología materna; b) estudio microbiológico del líquido amniótico y sangre fetal, y c) serología en el neonato y detección del agente etiológico por cultivo o PCR. La infección congénita por citomegalovirus, virus herpes simple, virus varicela-zóster, *Toxoplasma gondii* y erythrovirus B19 suele ser el resultado de la infección primaria en la madre. Por lo tanto, la detección de anticuerpos IgG antes del embarazo permite descartar las infecciones por estos agentes. El diagnóstico serológico definitivo de infección aguda en la embarazada requiere la demostración de seroconversión. En tales casos, debe realizarse el estudio de infección congénita intrauterina en muestras de líquido amniótico y sangre fetal.

Las infecciones por citomegalovirus, virus de la rubéola y *T. gondii* pueden diagnosticarse por detección de IgM en sangre fetal. Sin embargo, la PCR en líquido amniótico ha desplazado a las técnicas convencionales en el diagnóstico de estas infecciones. En el recién nacido, el diagnóstico puede confirmarse mediante detección de IgM específica.

Erythrovirus B19 puede detectarse por PCR en líquido amniótico o sangre fetal.

En la infección congénita por el virus varicela-zóster, la persistencia de IgG después del nacimiento permite establecer el diagnóstico.

La detección directa del virus herpes simple en vesículas o muestras orofaríngeas es la técnica de elección para el diagnóstico de infección congénita por este agente.

© 2011 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Diagnosis of congenital infection

#### ABSTRACT

#### Keywords:

Cytomegalovirus  
Virus rubella  
*Toxoplasma*  
Syphilis  
Erythrovirus B19  
Virus herpes simplex  
Virus varicella  
Congenital infections  
Serology  
Culture  
PCR

In general, congenital diagnosis is based on: a) maternal serologic assays; b) microbiologic study of amniotic fluid or fetal blood sampling; and c) serology in children and microorganism detection by polymerase chain reaction (PCR) or culture.

Congenital infections due to cytomegalovirus, herpes simplex, varicella, B19 erythrovirus and toxoplasmosis are usually the result of primary infection in the mother. Therefore, when IgG antibodies are detected before pregnancy, these infections are ruled out. Definitive serologic diagnosis of acute infection in pregnant women requires the demonstration of seroconversion (i.e., from seronegative to seropositive). In these cases, amniotic fluid or fetal blood sampling should be performed to determine the presence of intrauterine congenital infection.

Cytomegalovirus, rubella and toxoplasmosis can be diagnosed by detection of specific IgM antibodies in fetal blood. However, PCR in amniotic fluid has replaced conventional prenatal diagnostic techniques, including fetal blood sampling, in the diagnosis of these infections. In the newborn, these infections may be confirmed by measuring IgM specific antibodies.

B19 erythrovirus can be detected by PCR in amniotic fluid or fetal blood. Congenital varicella-zoster infection may be diagnosed on the basis of persistence of IgG antibodies after birth. Definitive diagnosis of herpes simplex virus infection requires viral isolation. Swabs or scraping from clinical specimens can be inoculated into susceptible cell lines for isolation.

© 2011 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [antonioj.sampedro.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:antonioj.sampedro.sspa@juntadeandalucia.es)  
(A. Sampedro Martínez).

## Introducción

La infección de transmisión vertical es un término que incluye a todas las infecciones que afectan al embrión, feto o recién nacido (RN) y que tienen su origen en la madre. La transmisión puede producirse en el período embrionario o fetal (infecciones congénitas), en el momento del parto o en el posnatal.

Tradicionalmente, a los agentes productores de infección congénita se les ha denominado con el acrónimo TORCH (*Toxoplasma gondii*, otros agentes, virus de la rubéola, citomegalovirus y virus herpes simple); sin embargo, los agentes implicados en la infección congénita son muchos más. Además de los anteriores, se han implicado, entre otros: eritrovirus B19 (EB19), virus varicela-zóster (VZV), enterovirus, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la hepatitis B, género *Plasmodium*, *Trypanosoma cruzi*, *Treponema pallidum*, *Mycobacterium tuberculosis*, etc.<sup>1</sup>.

La infección congénita está precedida por una infección (primoinfección o infección crónica) sistémica en la mujer embarazada, con diseminación hematogena que alcanza la placenta y al feto. En el caso de los virus de la rubéola, EB19, VZV y de *T. gondii* la infección congénita sólo tiene lugar si ocurre una primoinfección en la embarazada, mientras que en el caso del citomegalovirus (CMV), virus herpes simple (VHS) y *T. pallidum* la infección en el feto se puede producir tanto por una primoinfección como por una infección latente o recurrente<sup>1</sup>.

La eficiencia de la transmisión y gravedad de la enfermedad en el feto o RN depende del agente etiológico, de la edad gestacional y, en los agentes que puedan transmitirse en reinfecciones o reactivaciones, que se trate de éstas o bien de una primoinfección<sup>1</sup>.

Como resultado de una infección congénita puede producirse aborto, muerte fetal, malformaciones, prematuridad, retraso en el crecimiento intrauterino, enfermedad aguda en el útero y al nacimiento, o ser asintomática en el período neonatal con infección persistente o secuelas meses o años después.

En este artículo se revisa el diagnóstico microbiológico de infección congénita por CMV, virus de la rubéola, *T. gondii*, *T. pallidum*, EB19, VHS y VZV, incluyendo el diagnóstico de infección en la embarazada.

## Infección congénita por citomegalovirus

La tasa de prevalencia de infección congénita por CMV en Europa se sitúa entre el 0,5 y el 0,9% de los RN<sup>2</sup>. El CMV es la principal causa infecciosa de pérdida auditiva neurosensorial y discapacidad intelectual<sup>3</sup>.

### Diagnóstico

En la embarazada, la demostración de seroconversión IgG es el mejor método para el diagnóstico de primoinfección por CMV; sin embargo, raramente se dispone de sueros pareados obtenidos en la fase aguda y convaleciente de la infección, pues ésta suele cursar de modo asintomático.

La detección de IgM en una única muestra de suero es indicativa de infección; sin embargo, la posible persistencia de IgM hasta 10 meses desde el inicio<sup>4</sup>, su posible aparición en reactivaciones y reinfecciones, y la posibilidad de reacciones falsas positivas dificultan tremendamente la interpretación de un resultado positivo aislado<sup>3</sup>.

Ante un resultado positivo de IgM y en ausencia de IgG es necesario volver a realizar estas determinaciones pasadas 2-3 semanas con objeto de demostrar seroconversión; si en la segunda muestra el resultado de IgG sigue siendo negativo, se considerará la IgM un falso positivo<sup>5</sup>.

En el caso de un resultado positivo de IgM e IgG es necesario recurrir a ensayos de avididad de IgG, pues son útiles para distinguir una infección primaria de una infección pasada o recurrente, y pueden

ayudar a datar el momento de la infección<sup>3</sup>. La presencia de anticuerpos IgG de alta avididad indicaría una infección antigua (de al menos 3 meses) y, por tanto, la presencia de IgM podría deberse a una reactivación o incluso a una reinfección. Por el contrario, un índice de avididad bajo sugiere una primoinfección reciente<sup>3</sup>.

Si se establece el diagnóstico de primoinfección reciente en la gestante, es aconsejable realizar estudios diagnósticos en el feto y en el RN<sup>5</sup>.

Para el diagnóstico prenatal de infección por CMV en el feto el método de referencia es la detección del virus en el líquido amniótico por cultivo o PCR. El líquido amniótico ha de tomarse alrededor de la semana 22 de gestación, siendo recomendable que transcurran al menos 6 semanas desde la fecha de la infección materna<sup>6</sup>.

La sensibilidad de la PCR es muy buena (95%) y superior al cultivo. La especificidad de ambos métodos es excelente<sup>6</sup>. Los resultados falsos negativos pueden producirse si la recogida de la muestra se realiza muy pronto desde la infección del feto, antes de que el feto elimine el virus por la orina al líquido amniótico<sup>7</sup>.

Otro ensayo disponible es la detección de IgM específica en sangre fetal. Sin embargo, el hecho de que la cordocentesis sea más invasiva que la amniocentesis, unido a la baja sensibilidad que ofrece la detección de IgM, no la hacen recomendable<sup>3</sup>.

Al nacimiento, la detección de IgM en sangre del RN sólo permite diagnosticar entre el 50 y el 70% de las infecciones congénitas por CMV<sup>8</sup>, por lo que su negatividad no excluye el diagnóstico. La determinación de IgG en el neonato es de poca utilidad, pues puede reflejar el paso de anticuerpos maternos a través de la placenta.

La detección del virus por cultivo o PCR, en muestras de orina, sangre, saliva u otros fluidos biológicos en las 2 primeras semanas de vida son los procedimientos diagnósticos de elección<sup>9</sup>. En las muestras tomadas después de las 2 semanas desde el nacimiento, la detección de CMV puede reflejar el virus adquirido neonatalmente en el canal del parto o a través de la leche materna y, por tanto, no son válidas para el diagnóstico de la infección congénita.

El cultivo tradicional puede demorar el diagnóstico hasta 14 días, por lo que prácticamente ha sido sustituido por la técnica de *shell vial*, que permite obtener el diagnóstico viral en 24-48 h con una sensibilidad del 94,5% y una especificidad del 100%<sup>10</sup>.

La PCR a partir de muestras de sangre y orina ha mostrado valores de sensibilidad del 100%, con una excelente especificidad<sup>8,11,12</sup>, por lo que un resultado negativo descarta la infección.

## Infección congénita por virus de la rubéola

Desde 1941 se sabe que la rubéola puede ocasionar malformaciones congénitas, así como aborto o muerte fetal, cuando la infección se produce en la madre durante los meses iniciales de la gestación. El conjunto de alteraciones graves que se producen en el recién nacido se conoce como síndrome de rubéola congénita (SRC)<sup>13</sup>.

En España, y en la mayoría de países de nuestro entorno, los programas de vacunación han permitido que más del 90% de las mujeres en edad fértil presenten inmunidad frente a la rubéola. Sin embargo, la existencia de bolsas de población en edad fértil no vacunada y el aumento de la población inmigrante desde países con programas de vacunación reciente, hacen que la rubéola no se considere totalmente controlada en España ni en Europa<sup>14,15</sup>. En la actualidad los casos de rubéola congénita son esporádicos en nuestro país, con tasas inferiores a 1 por 100.000 RN vivos<sup>15</sup>.

### Diagnóstico

El hecho de que la rubéola pueda cursar de modo asintomático en una elevada proporción de adultos (30-50%), junto al hecho de que sea indistinguible clínicamente de otras infecciones exantemáticas, hace necesaria su confirmación por el laboratorio. Por otro lado, ante la exposición a un caso confirmado o sospechoso de infección por

rubéola es aconsejable determinar IgG e IgM. Si las determinaciones de IgG e IgM son negativas se debe realizar seguimiento serológico a las 3 y 6 semanas antes de descartar la infección<sup>16</sup>.

Aunque los métodos directos (aislamiento y PCR) son considerados el *gold standar*<sup>16</sup>, presentan mayor complejidad técnica, quedando en la práctica restringidos, en especial el cultivo, a laboratorios de referencia.

El diagnóstico de infección en la embarazada es principalmente serológico y se basa en la detección de IgM, la seroconversión o el serorrefuerzo de IgG, recomendándose para la detección de IgM ensayos de inmunocaptura<sup>16</sup>.

La demostración de seroconversión entre 2 sueros tomados el primero 7-10 días desde el comienzo de los síntomas y el segundo 15-21 días después, confirma el diagnóstico de primoinfección. En la mayoría de los casos de rubéola, la IgG es detectable a los 8 días de la aparición del exantema<sup>17</sup>, permaneciendo de por vida.

La ausencia de IgM en una muestra tomada entre los 7 y 10 días desde el comienzo de los síntomas descarta la infección; si la muestra se ha tomado dentro de los primeros 5 días desde la aparición del exantema, se recomienda volver a realizar el ensayo de IgM en una segunda muestra tomada unos días más tarde<sup>16</sup>. Los anticuerpos de tipo IgM desaparecen normalmente a las 6-8 semanas, aunque pueden perdurar más tiempo<sup>18</sup>.

Ante un resultado de IgM positivo, y debido a la baja incidencia de infección por rubéola, el valor predictivo de este hallazgo es muy bajo. En la práctica diaria, la detección de IgM no se suele asociar a una primoinfección, sino que más bien puede deberse a:

- Falsos positivos como consecuencia de la presencia de factor reumatoide o por infecciones por otros virus como EB19 o el virus de Epstein Barr<sup>13</sup>.
- Reinfección<sup>19</sup> o más frecuentemente a la persistencia de IgM subsiguiente a una infección natural o vacunación, que puede llegar a durar varios años<sup>18</sup> y sin riesgo de infección congénita.

En esta situación, los ensayos de avidez ayudan a distinguir la primoinfección reciente de una reinfección o persistencia de IgM, así como a clarificar los resultados falsos positivos. Mientras que una baja avidez de IgG es indicativa de estadios iniciales de maduración de IgG subsiguiente a infección o vacunación, valores de avidez alta excluyen una infección primaria, al menos en las 4-6 semanas previas o hasta 3 meses, dependiendo del ensayo de avidez empleado<sup>20,21</sup>.

La detección del virus por PCR en orina o exudado faríngeo permite aumentar la sensibilidad, en especial en estadios tempranos de la infección<sup>13</sup>.

Para el diagnóstico fetal prenatal, la detección de IgM en sangre fetal obtenida después de la semana 22 de gestación establece el diagnóstico. Las muestras recogidas antes de esta semana pueden dar resultados falsos negativos<sup>22</sup>.

La detección de ARN viral en líquido amniótico mediante PCR tiene una especificidad del 100% y una sensibilidad del 87-100%, debiéndose realizar la amniocentesis al menos 8 semanas después del comienzo de los síntomas en la gestante y después de la semana 15 de gestación<sup>22</sup>. El mayor riesgo de la cordocentesis respecto a la obtención de líquido amniótico hace que ésta sea la muestra de elección<sup>23</sup>.

La detección del virus en las vellosidades coriónicas debe interpretarse con cautela, pues no siempre refleja infección en el feto<sup>23</sup>.

En el RN y según los CDC (Centers for Disease Control and Prevention)<sup>24</sup> los criterios para el diagnóstico de laboratorio de infección congénita por rubéola son: a) el aislamiento del virus de la rubéola, o b) la demostración de IgM específica frente al virus, o c) la persistencia de IgG por un período que descarte la presencia de anticuerpos maternos, o d) una PCR positiva para el virus.

La respuesta inmune en el RN con SRC difiere a la de aquellos con infección adquirida posnatalmente. Tanto la IgM como la IgG sintetizadas por el feto son detectables al nacimiento; sin embargo, la pre-

sencia de IgG materna en el RN hace que su detección no tenga interés diagnóstico al nacimiento, aunque el mantenimiento de los valores de IgG más allá del tiempo esperado para desaparición de los anticuerpos maternos (6-8 meses) confirma el diagnóstico. La IgM específica es detectable en el 100% de los RN con SRC a los 3 meses del nacimiento, en el 50% a los 12 meses e indetectable en todos a los 18 meses<sup>22</sup>. Las muestras tomadas antes del primer mes de vida pueden dar un resultado de IgM negativo, por lo que es necesario repetir el ensayo en una muestra tomada posteriormente<sup>24</sup>.

En el RN, el virus de la rubéola puede aislarse a partir de sangre, orina, líquido cefalorraquídeo (LCR) (casos de meningoencefalitis), exudado nasal y exudado faríngeo (muestra de elección). Puesto que el cultivo es complejo y está disponible en pocos laboratorios, es más utilizada la detección viral por PCR. Para detectar el genoma del virus pueden emplearse las mismas muestras que para el cultivo, siendo preferibles el exudado faríngeo y la orina<sup>25</sup>. La detección del virus en el RN con SRC puede prolongarse hasta 1 año.

### Infección congénita por *Toxoplasma gondii*

En términos generales, un tercio de las gestantes con infección aguda darán a luz un hijo con toxoplasmosis, en su mayoría con un desarrollo normal; sin embargo, el 4% tiene posibilidades de morir, tener un daño neurológico permanente o compromiso visual desde los primeros años de vida<sup>26</sup>.

En España se estima una incidencia de 0,3 por 1.000 RN<sup>27</sup>, y similar a países europeos como Dinamarca, Polonia o Suiza<sup>28</sup>.

### Diagnóstico

En España se realiza el cribado sistemático de IgG anti-*Toxoplasma* en toda embarazada en el primer trimestre de gestación. Ante un resultado negativo la embarazada está en riesgo de contraer la infección aconsejándose medidas preventivas primarias, y ante un resultado positivo se puede optar por 2 enfoques: a) considerar que la IgG es consecuencia de una infección previa al embarazo y no realizar otras determinaciones<sup>29</sup>, o b) buscar infección reciente mediante detección de IgM.

Un resultado de IgM negativo indica que la infección fue antes del embarazo y, por tanto, sin riesgo para el feto<sup>30</sup>. La detección de IgM no significa de modo inequívoco infección aguda, pues la IgM puede persistir más de 1 año o bien tratarse de un falso positivo<sup>31</sup>. Ante esta situación es necesario, por una parte, realizar ensayos adicionales como determinación de avidez y detección de IgA<sup>32</sup> y, por otra, obtener una segunda muestra pasadas 3 semanas con objeto de ver si se producen diferencias significativas en el título de anticuerpos (aunque rara vez se observan)<sup>30</sup>.

Los ensayos de avidez y de IgA son de especial utilidad cuando sólo se dispone de una muestra de suero.

Los anticuerpos IgG de alta avidez tardan en aparecer 12-16 semanas desde la infección y, por tanto, un resultado de alta avidez indica que la infección se produjo antes de 16 semanas, por lo que no hay riesgo para el feto. Por el contrario, una baja avidez (o un resultado indeterminado) puede persistir de meses a años después de la infección primaria y, por tanto, no debe ser utilizada como única prueba para confirmar una infección reciente<sup>33</sup>.

Los anticuerpos de clase IgA aparecen poco después de los de clase IgM y persisten 6-7 meses desde la primoinfección. Sin embargo, se han detectado en algunos casos durante más de 1 año y su ausencia en un pequeño porcentaje de infecciones agudas<sup>34</sup>, por lo que han de interpretarse junto con los resultados de avidez<sup>30,31</sup>.

La demostración de seroconversión entre 2 muestras separadas 2-4 semanas y obtenidas durante el embarazo confirma infección aguda durante la gestación.

Cuando el diagnóstico se plantea en el segundo o tercer trimestre de gestación y no se dispone de una muestra del inicio del embarazo,

la serología no nos permite descartar que se haya producido una infección al inicio del embarazo.

El diagnóstico prenatal de infección fetal es necesario cuando los resultados serológicos en la embarazada son indicativos de infección durante la gestación o muy poco antes de ésta o cuando existe evidencia ecográfica de daño fetal.

El diagnóstico de infección fetal se basa en la detección del parásito y/o en la respuesta inmune específica en el feto.

La detección de IgM en sangre fetal permite establecer el diagnóstico de infección fetal en sólo el 12% de los casos a las 22-24 semanas de gestación, y en el 39% después de la semana 30. La presencia de IgA ayuda a establecer el diagnóstico, pero, al igual que la IgM, no es detectable con bastante frecuencia. Por otro lado, la posible contaminación de la sangre fetal con sangre materna reduce el significado diagnóstico de la serología.

La detección del parásito por PCR en muestras de líquido amniótico es más rápida, sensible y segura que los métodos tradicionales (serología, cultivo e inoculación en ratón) y, por tanto, es el método de elección. La PCR en líquido amniótico obtenido a partir de la semana 18 de gestación tiene una buena sensibilidad y una especificidad del 100% y, por tanto, con un valor predictivo positivo del 100%, aunque un resultado negativo no descarta totalmente la infección<sup>35,36</sup>. La amniocentesis ha de realizarse cuando hayan transcurrido 4 semanas desde la infección aguda en la gestante<sup>26</sup>.

La detección del parásito por cultivo en líneas celulares o inoculación en ratón a partir de muestras de líquido amniótico, también permite establecer el diagnóstico, aunque la menor sensibilidad respecto a la PCR y la mayor complejidad técnica hacen que no sea de empleo rutinario<sup>36</sup>.

En el RN la detección de IgM y/o IgA en sangre se considera diagnóstico de infección fetal<sup>33</sup>. La IgM o IgA pueden no ser detectadas hasta en un 70% de los niños infectados en el primer trimestre de gestación, por lo que en estos casos es esencial el seguimiento serológico durante el primer año de vida. La desaparición de la IgG en el primer año de vida excluye la infección<sup>26,32</sup>.

Otros procedimientos diagnósticos incluyen la detección del parásito por PCR en sangre y placenta al nacimiento. Sin embargo, la sensibilidad de la PCR para detectar *T. gondii* a partir de muestras de placenta es menor que otros métodos diagnósticos<sup>36</sup>.

### Infección congénita por *Treponema pallidum*

La infección materna no tratada puede traducirse en aborto, muerte neonatal, prematuridad, o la aparición de los síndromes precoz o tardío de la sífilis congénita<sup>37-39</sup>. Las manifestaciones precoces de la sífilis congénita aparecen en el período perinatal, habitualmente a las 3-8 semanas de vida, en forma de lesiones cutáneas semejantes a la sífilis secundaria del adulto, aunque el exantema cutáneo puede ser también vesicular o bulloso<sup>37,39,40</sup>. La sífilis congénita tardía es la que se diagnostica después de los 2 años de vida, presentándose la clínica frecuentemente cerca de la pubertad<sup>37,39</sup>. La sífilis congénita tardía se caracteriza por la aparición de alteraciones óseas y de la dentición<sup>37,39</sup>. Otras manifestaciones incluyen sordera por afectación del VIII par craneal y queratitis intersticial<sup>37</sup>. En pacientes con sífilis congénita no se han observado manifestaciones cardiovasculares<sup>37</sup>.

La incidencia de sífilis congénita en España se ha estimado, aproximadamente, en 0,03 casos por 100.000 habitantes<sup>40</sup>. Desde el año 2000 se asiste a un aumento de casos de sífilis en España, incluyendo la sífilis congénita<sup>40</sup>. En 2007 se diagnosticaron en nuestro país 14 casos de sífilis congénita, en comparación con sólo 2 en 1999<sup>40</sup>.

#### Diagnóstico

En la actualidad se recomienda la realización de serología de sífilis a todas las embarazadas en la primera visita prenatal<sup>37,38</sup>. De igual

modo se aconseja repetir la serología en el tercer trimestre de gestación (28 semanas) y en el parto en mujeres de alto riesgo de infección luética<sup>38</sup>. Entre las gestantes de alto riesgo para contraer la infección se incluyen las mujeres diagnosticadas de otras enfermedades de transmisión sexual, las prostitutas, las usuarias de drogas ilícitas y todas las que viven en situación de pobreza<sup>38</sup>.

El estudio serológico inicial se realizará mediante pruebas con antígenos no treponémicos, como el VDRL o RPR<sup>38</sup>. Las pruebas confirmatorias son el FTA-Abs o las pruebas de aglutinación con antígenos treponémicos (TPHA o TPPA)<sup>38</sup>. Alternativamente pueden emplearse pruebas de enzimoimmunoanálisis o quimioluminiscencia con antígenos treponémicos recombinantes como determinaciones de cribado<sup>41</sup>.

Muchos niños con sífilis congénita son normales al nacimiento y la sintomatología no se presentará hasta algunas semanas más tarde. Por este motivo es crucial determinar si un niño que presenta una serología luética positiva (VDRL o FTA-Abs) se debe a transferencia materna pasiva de anticuerpos o, por el contrario, el niño se encuentra infectado. Si la madre fue tratada adecuadamente durante el embarazo y el recién nacido es normal clínicamente, una opción es hacer determinaciones seriadas del título de VDRL o RPR<sup>37</sup>. Si el VDRL o RPR positivos se deben a transferencia materna de anticuerpos, el título disminuirá drásticamente en los primeros 2 meses de vida<sup>37</sup>. Por otro lado, la determinación de IgM específica frente a *T. pallidum* no descarta la infección congénita en caso de un resultado negativo, pero un resultado positivo es indicativo de infección luética activa en el niño y justifica su tratamiento<sup>39</sup>. Hay 3 métodos para la determinación de IgM frente a *T. pallidum*: FTA-Abs modificado para detectar únicamente IgM, una técnica de ELISA e inmunoblot. Esta última técnica parece ser el método de elección<sup>39</sup>. En cualquier caso, los ensayos serológicos han de realizarse en suero del niño y no en sangre de cordón por la posibilidad de contaminación con sangre materna<sup>39</sup>.

Sin embargo, ante el riesgo de no poder llevar a cabo un seguimiento serológico adecuado en niños con VDRL positivo, la administración empírica de tratamiento es la opción más racional<sup>37</sup>. De igual modo, debe administrarse tratamiento a los niños con sospecha de sífilis congénita a pesar de que no pueda realizarse un diagnóstico definitivo<sup>39</sup>.

Por último, el diagnóstico de sífilis congénita puede realizarse por la detección de *T. pallidum* en muestras clínicas, ya sea mediante microscopía de campo oscuro o inmunofluorescencia<sup>37,39,40</sup>. Debemos decir que la negatividad de estas pruebas no excluye el diagnóstico de sífilis congénita<sup>39</sup>. Otras técnicas para la demostración de *T. pallidum* son la PCR y el test de infectividad en el conejo<sup>39</sup>, determinaciones que no suelen estar disponibles en los laboratorios de microbiología clínica.

### Infección congénita por *erythrovirus B19*

La infección por EB19 transmitida durante el embarazo puede ser causa de hidropesía (*hydrops foetalis*) y aborto. Probablemente, EB19 causa el 10-15% de los casos de hidropesía fetal no inmune (HFNI), que supone un riesgo de hidropesía por EB19 inferior al 1%<sup>42</sup>. La HFNI es una patología infrecuente (1/3.000 nacimientos) pero con una mortalidad superior al 50%. La pérdida del feto también es infrecuente (1-9%)<sup>42</sup>.

#### Diagnóstico

La infección por EB19 debe investigarse en presencia de sintomatología evocadora (exantema, artralgias) o en caso de anomalías ecográficas sugerentes<sup>43</sup>.

En el caso de contacto con un caso de infección se recomienda la detección de IgG; ante un resultado positivo la embarazada es inmune y no existe riesgo para el feto, y caso de ser negativa se recomienda repetir la determinación en una nueva muestra recogida 3-4 semanas después<sup>44</sup>.



En presencia de signos clínicos compatibles con infección se investigará la presencia de IgM e IgG. La presencia de IgM específica indica infección aguda, aconsejándose monitorización fetal<sup>43</sup>. En estos casos, la detección del virus por PCR en sangre materna es también diagnóstica; la detección del virus en sangre precede a la detección de IgM de 7 a 14 días y puede persistir varios meses<sup>43</sup>. La determinación de IgM específica en gestantes con ecografía sugestiva de hidrops fetal puede ser negativa en un elevado porcentaje de casos y obliga a investigar la infección en el feto<sup>44</sup>.

En el feto, la demostración de anticuerpos IgM en sangre fetal no es fiable, ya que presenta una sensibilidad muy baja<sup>45</sup>. Además, EB19 no crece en cultivo. El método de referencia para diagnóstico prenatal de infección fetal es la detección del ADN viral por PCR o métodos de hibridación in situ en muestras de suero fetal o líquido amniótico<sup>46</sup>. La PCR tiene una sensibilidad cercana al 100% (1-100 copias/ml)<sup>45</sup>.

En el RN, la detección de anticuerpos tampoco constituye un buen método para el diagnóstico neonatal de infección congénita debido a la falta de respuesta inmunológica<sup>45</sup>. El mejor método de diagnóstico es la detección de ADN de EB19 por PCR en una muestra de sangre del cordón, que confirma o excluye la infección<sup>45</sup>.

### Infección congénita por virus herpes simple

El herpes neonatal es causado principalmente por el VHS tipo 2, el cual está asociado con infección genital. La seroprevalencia de infección por VHS-2 en mujeres varía de unos países a otros; así, en Estados Unidos puede llegar a valores del 25-30%<sup>47</sup>, mientras que en España es de aproximadamente el 3%<sup>48</sup>.

La prevalencia de herpes neonatal ocurre menos frecuentemente de lo que cabría esperar por seroprevalencias de VHS-2 en mujeres; en Estados Unidos, la prevalencia de herpes neonatal se sitúa entre el 0,05 al 0,3 por 1.000 nacidos vivos<sup>49</sup>, y en España parece ser excepcional<sup>50</sup>. Desde el punto de vista clínico, la infección neonatal por VHS es siempre sintomática, siendo las consecuencias más graves para el neonato cuando la transmisión ha sido in útero, en el transcurso de una primoinfección materna; la infección en estos casos se caracteriza por afectación de piel y mucosas, ocular y del sistema nervioso central<sup>47</sup>.

#### Diagnóstico

Aunque el conocimiento del estatus inmune de la embarazada frente al VHS puede ayudar a la prevención del herpes neonatal, no está aconsejado el cribado sistemático a todas las embarazadas; sólo sería aconsejable en aquellas con prácticas de riesgo para adquirir una infección por VHS-2<sup>50</sup>.

El aislamiento del virus en el RN confirma el diagnóstico de modo definitivo. Si hay lesiones en la piel se recomienda tomar un escobillón de las vesículas, raspando vigorosamente, con objeto de recoger células de la base de la lesión.

El VHS puede detectarse a partir de muestras de vesículas mediante inmunofluorescencia directa, pero hay que tener en cuenta la posibilidad de falsos positivos y falsos negativos. Otras muestras que pueden emplearse para el aislamiento del virus son: LCR, heces, orina, muestras nasofaríngeas y conjuntivales.

La detección del VHS en las muestras superficiales recogidas en neonatos de menos de 24 h puede reflejar el virus presente en secreciones maternas, y no infección neonatal<sup>47</sup>.

La detección de ADN del VHS en LCR por PCR permite establecer un diagnóstico rápido de encefalitis. La sensibilidad de la PCR está entre el 75 y el 100%, con unos valores de especificidad del 70 y el 100%<sup>47</sup>. Si hay hallazgos radiológicos y clínicos compatibles con afectación del SNC, un resultado negativo de PCR en LCR no descarta por completo la infección por VHS<sup>47,49</sup>.

La PCR puede utilizarse también en muestras de sangre (plasma y células mononucleares), pero en este caso los valores de sensibilidad no alcanzan el 70%<sup>47</sup>.

Contrariamente a otras infecciones congénitas, el diagnóstico serológico en la infección por VHS tiene poca utilidad clínica<sup>47</sup>.

### Infección congénita por virus varicela-zóster

La primoinfección por VVZ en la embarazada en el primer y segundo trimestres de gestación puede ocasionar, aunque con una baja frecuencia, un cuadro en el RN conocido como síndrome de varicela congénita (SVC). La infección cuando el embarazo está a término se asocia a un elevado riesgo de varicela diseminada neonatal (VN) con afectación visceral<sup>51</sup>.

Más del 90% de las mujeres en edad gestacional están inmunizadas y, por tanto, la enfermedad en la embarazada es infrecuente (de 1 a 7 casos por 1.000 gestantes)<sup>51,52</sup>. La baja incidencia en el embarazo y la baja tasa de transmisión (el 1-2% hasta la semana 20 y el 17-30% al final del embarazo) hacen que la incidencia de SVC y VN sean entidades muy infrecuentes, estimándose una incidencia en países de nuestro entorno de 0,06 y 0,16 casos /100.000 nacidos vivos respectivamente<sup>52</sup>.

#### Diagnóstico

El diagnóstico de infección en la gestante es básicamente clínico; en caso de ser necesaria confirmación por el laboratorio se puede realizar inmunofluorescencia directa a partir de material de las vesículas, cultivo viral (tradicional o por técnica *shell vial*) y/o PCR<sup>53</sup>. La determinación de IgM tiene poco valor, pues la tasa de falsos positivos es alta<sup>53</sup>.

Por otro lado, en toda gestante expuesta a un caso de varicela es aconsejable determinar su estatus inmune IgG y ante la negatividad considerar la administración de profilaxis<sup>51</sup>.

El diagnóstico microbiológico prenatal en el feto sólo podría considerarse ante anomalías ecográficas; el método de elección es la PCR en líquido amniótico, que ofrece una sensibilidad mayor a la del cultivo viral<sup>54</sup>. Sin embargo, la detección del VVZ en líquido amniótico no refleja necesariamente transmisión o secuelas en el feto<sup>54</sup>.

La determinación de IgM en sangre fetal no es un buen método diagnóstico, pues la sensibilidad es muy baja<sup>54</sup>.

El diagnóstico en el niño nacido se establece basándose en los signos clínicos y la evidencia serológica de infección, como son la persistencia de IgG específica mas allá del séptimo mes de vida, o la presencia de IgM anti VVZ al nacimiento, aunque la sensibilidad de la IgM es baja, pues sólo se detecta al nacimiento en menos del 30% de casos. En los casos de SVC, contrariamente a la infección congénita por CMV o rubéola, el virus no se aísla por cultivo en el RN, lo que sugiere que la infección no es persistente<sup>51</sup>.

En la VN (adquirida al final del embarazo o al nacimiento), el diagnóstico es clínico, y si se requiere confirmación por el laboratorio pueden emplearse métodos directos como cultivo y/o PCR a partir de lesiones vesiculares<sup>55</sup>.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Maldonado YA, Nizet V, Klein JO, Remington JS, Wilson CB. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. En: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, editors. *Infectious Diseases of the fetus and newborn infant*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 813-33.
- Ludwig A, Hengel H. Epidemiological impact and disease burden of congenital cytomegalovirus infection in Europe. *Euro Surveill*. 2009;14(9) [consultado 20-5-2011]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19140>
- Yinon Y, Farine D, Yudin MH. Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy. *Obstet Gynecol Surg*. 2010; 65:736-43.

4. Revello MG, Gerna G. Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev.* 2002;15:680-715.
5. Baquero-Artigao F; y Grupo de estudio de la infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc).* 2009;71:535-47.
6. Lazzarotto T, Guerra B, Lanari M, Gabrielli L, Landini MP. New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2008;41:192-7.
7. Revello MG, Gerna G. Pathogenesis and prenatal diagnosis of human cytomegalovirus infection. *J Clin Virol.* 2004;29:71-83.
8. Revello MG, Zavattoni M, Baldanti F, Sarasini A, Paolucci S, Gerna G. Diagnostic and prognostic value of human cytomegalovirus load and IgM antibody in blood of congenitally infected newborns. *J Clin Virol.* 1999;14:57-66.
9. Hodinka RL. Human Cytomegalovirus. En: Murray P, Baron EJ, Jorgensen JH, Landry ML, Pfaller MA, editors. *Manual of Clinical Microbiology*. 9th ed. Washington DC: ASM Press; 2006. p. 1549-63.
10. Stirk PR, Griffiths PD. Use of monoclonal antibodies for the diagnosis of cytomegalovirus infection of the detection of early antigen fluorescent foci (DEAFP) in cell culture. *J Med Virol.* 1987;21:329-37.
11. Distéfano AL, González CA, Pardón F, Sarubi MA, Canero Velazco C. Diagnóstico de la infección congénita por citomegalovirus en muestras de sangre seca de recién nacidos en la tarjeta de Guthrie. ¿Una técnica promisoriosa? *Arch Argen Pediatr.* 2008;106:132-7.
12. Lanari M, Lazzarotto T, Venturi V, Papa I, Gabrielli L, Guerra B, et al. Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected new borns. *Pediatrics.* 2006;117:76-83.
13. Plotkin SA, Reef S, Cooper LZ, Alford CA. Rubella. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant. En: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 861-98.
14. Pandolfi E, Chiaradia G, Moncada M, Rava L, Tozzi AE. Prevention of congenital rubella and congenital varicella in Europe. *Euro Surveill.* 2009;14(9) [consultado 23-5-2011]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19133>
15. Carnicer-Pont D, Peña-Rey I, Martínez de Aragón V, De Ory F, Domínguez A, Torner N, et al. Regional Surveillance Network. Eliminating congenital rubella syndrome in Spain: does massive immigration have any influence? *European Journal of Public Health.* 2008;18:688-90.
16. Reef S, Redd S, Abernathy E, Icenogle J. Rubella. En: *VPD surveillance manual*. 4th ed; 2008. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA [consultado 5-3-2011]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt14-rubella.htm>
17. Bellini WJ, Icenogle JP. Measles and rubella viruses. En: *Manual of clinical microbiology*. 9th ed. Washington DC: ASM Press; 2006. p. 1389-403.
18. Banatvala JE, Best JM, O'Shea S, Dudgeon JA. Persistence of rubella anti-bodies after vaccination: detection after experimental challenge. *Rev Infect Dis.* 1985;1 Suppl 7:S86-90.
19. Aboudy Y, Barnea B, Yosef L, Frank T, Mendelson E. Clinical rubella reinfection during pregnancy in a previously vaccinated woman. *J Infect.* 2000;41:187-9.
20. Enders G, Knotek F. Rubella IgG total antibody avidity and IgG subclass-specific antibody avidity assay and their role in the differentiation between primary rubella and rubella reinfection. *Infection.* 1989;17:218-26.
21. Bottiger B, Jensen IP. Maturation of rubella IgG avidity over time after acute rubella infection. *Clin Diagn Virol.* 1997;8:105-11.
22. Banatvala JE, Brown DW. Rubella. *Lancet.* 2004;363:1127-37.
23. Bosma TJ, Corbett KM, Eckstein MB, O'Shea S, Vijayalakshmi P, Banatvala JE, et al. Use of PCR for prenatal and postnatal diagnosis of congenital rubella. *J Clin Microbiol.* 1995;33:2881-7.
24. Reef S, Redd S. Congenital rubella syndrome. En: *VPD surveillance manual*. 4th ed; 2008. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA [consultado 2-5-2011]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt15-crs.htm>
25. Roush SW, Beall B, Cassiday P, Clayton H, Cushing K, Gentsch J, et al. Laboratory Support for the Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases. *VPD surveillance manual*. 4th ed; 2008. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA [consultado 20-5-2011]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt22-lab-support.htm>
26. Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. En: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, editors. *Infectious Diseases of Fetus and Newborn Infant*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier; 2006. p. 947-1091.
27. Muñoz Batet C, Guardiola Llobet C, Juncosa Morros T, Viñas Domenech L, Sierra Soler M, Sanfeliu Sala I, et al. Toxoplasmosis and pregnancy. Multicenter study of 16,362 pregnant women in Barcelona. *Med Clin (Barc).* 2004;123:12-6.
28. Villena I, Ancelle T, Delmas C, García P, Brezin AP, Thulliez P, et al. Toxosurv network and National Reference Centre for Toxoplasmosis. Congenital toxoplasmosis in France in 2007: first results from a national surveillance system. *Euro Surveill.* 2010;15(25) [consultado 21-3-2011]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19600>
29. Embarazo, parto y puerperio: proceso asistencial integrado. 2ª ed. Sevilla: Consejería de Salud; 2005.
30. Sensini A. *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy: opportunities and pitfalls of serological diagnosis. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:504-12.
31. Montoya JG. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis.* 2002;185 Suppl 1:S73-82.
32. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2008;47:554-66.
33. Remington JS, Thulliez P, Montoya JG. Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. *J Clin Microbiol.* 2004;3:941-5.
34. Takahashi EE, Rossi CL. Use of three immunological techniques for the detection of *Toxoplasma* sp IgA antibodies in acute toxoplasmosis. *J Clin Pathol.* 1994;47:1101-4.
35. Romand S, Wallon M, Franck J, Thulliez P, Peyron F, Dumon H. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol.* 2001;97:296-300.
36. Bessières MH, Berrebi A, Cassaing S, Fillaux J, Cambus JP, Berry A, et al. Diagnosis of congenital toxoplasmosis: prenatal and neonatal evaluation of methods used in Toulouse University Hospital and incidence of congenital toxoplasmosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz.* 2009;2:389-92.
37. Hook III EW. Syphilis. En: Goldman L, Ausiello D, editors. *Cecil Medicine*. 23th ed. Philadelphia: Saunders; 2008. p. 2280-8.
38. US Preventive Services Task Force. Screening for syphilis infection in pregnancy: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med.* 2009;150:705-10.
39. Herremans T, Kortbeek L, Notermans DW. A review of diagnostic tests for congenital syphilis in newborns. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2010;29:495-501.
40. Sendagorta E, De Lucas R, Feito Rodríguez M, Ramírez P, González-Beato M, Corral D, et al. Congenital syphilis, case report and epidemiologic features in Spain. *Pediatr Dermatol.* 2010;27:308-9.
41. Sampredo A, Padilla A, Aliaga L, Sánchez J. Ensayo Immulite 2000 Syphilis en cribado de sífilis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;3:156-61.
42. Levy R, Weissman A, Blomberg G, Hagay J. Infection by Parvovirus B19 during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surg.* 1997;52:254-9.
43. Adler SP, Koch WC. Human parvovirus. En: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 834-60.
44. Satti KF, Ali SA, Weitkamp JH. Congenital Infections. Part 2: Parvovirus, *Listeria*, Tuberculosis, Syphilis, and Varicella. *NeoReviews.* 2010;11:681-95.
45. De Jong EP, De Haan TR, Kroes AC, Beersma MF, Oepkes D, Walther FJ. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J Clin Virol.* 2006;36:1-7.
46. Bonvicini F, Manaresi E, Gallinella G, Gentilomi GA, Musiani M, Zerbini M. Diagnosis of fetal parvovirus B19 infection: value of virological assays in fetal specimens. *BJOG.* 2009;116:813-7.
47. Gutiérrez KM, Withley R, Arvin AM. Herpes simplex virus infections. En: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, editors. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 7th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011. p. 813-33.
48. De Ory F, Echevarría JM, Pachón I, Ramírez R. Seroprevalence of type 2 herpes simplex virus in an adult population in the community of Madrid. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2000;18:420-1.
49. Tian C, Ali SA, Weitkamp JH. Congenital Infections. Part 1: Cytomegalovirus, Toxoplasma, Rubella, and Herpes simples. *NeoReviews.* 2010;11:436-46.
50. De Ory F, Delgado-Iribarren A, Fuertes A, García I, Sierra M, García I (coordinadora). *Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Estudios serológicos en la prevención de la infección congénita y perinatal*. En: Cercenado E, Cantón R, editores. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2004; n.º 4.
51. Sauerbrei A, Wutzler P. The congenital varicella syndrome. *J Perinatol.* 2000;20:548-54.
52. Pandolfi E, Chiaradia G, Moncada M, Rava L, Tozzi AE. Prevention of congenital rubella and congenital varicella in Europe. *Euro Surveill.* 2009;14:16-20.
53. Smith CK, Arvin AM. Varicella in the fetus and newborn. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009;14:209-17.
54. Mouly F, Mirlesse V, Méritet JF, Rozenberg F, Poissonier MH, Lebon P, et al. Prenatal diagnosis of fetal varicella-zoster virus infection with polymerase chain reaction of amniotic fluid in 107 cases. *Am J Obstet Gynecol.* 1997;177:894-8.
55. Best JM. Laboratory diagnosis of intrauterine and perinatal virus infections. *Clin Diagn Virol.* 1996;5:121-9.