

## INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

Hospital Clínic | Hospital Sant Joan de Déu | Universitat de Barcelona.

### Tabla de contenido

<b>INTRODUCCIÓN:</b> .....	<b>1</b>
<b>1. TOXOPLASMOSIS:</b> .....	<b>2</b>
<b>2. RUBÉOLA:</b> .....	<b>8</b>
<b>3. CITOMEGALOVIRUS:</b> .....	<b>11</b>
<b>4. VARICELA:</b> .....	<b>22</b>
<b>5. HERPES SIMPLE VIRUS:</b> .....	<b>28</b>
<b>6. SÍFILIS:</b> .....	<b>33</b>
<b>7. PARVOVIRUS B19:</b> .....	<b>39</b>
<b>Anexo 1: ESTUDIO SEROLÓGICO MATERNO EN CASO DE MARCADORES ECOGRÁFICOS SUGESTIVOS DE INFECCIÓN FETAL</b> .....	<b>44</b>
<b>Anexo 2: ESTUDIO DE INFECCIONES EN DIFERENTES PATOLOGÍAS</b> .....	<b>45</b>
<b>Anexo 3.- CIRCUITO GESTANTES CON ANTECEDENTE DE CONTACTO CON VARICELA</b> .....	<b>48</b>
<b>Anexo 4. CIRCUITO GESTANTES CON ANTECEDENTE DE CONTACTO CON SARAMPIÓN</b> .....	<b>49</b>
<b>Anexo 5. CULTIVOS ITS Y GESTACIÓN</b> .....	<b>50</b>
<b>Anexo 6. MEDICIÓN ECOGRÁFICA HÍGADO FETAL A PARTIR DE LAS 20 S</b> .....	<b>51</b>
<b>Anexo 7. MEDICIÓN ECOGRÁFICA GROSOR PLACENTARIO</b> .....	<b>52</b>
<b>Anexo 8: TABLA RESUMEN CRIBADO SEROLÓGICO EN EL EMBARAZO</b> .....	<b>53</b>

### INTRODUCCIÓN:

TORCH es el acrónimo de un grupo de infecciones que pueden producir defectos congénitos graves o afectación fetal severa cuando se adquieren durante la gestación, especialmente antes de las 20 semanas.

TORCH incluye: (T) toxoplasmosis, (O) *other agents*, los más frecuentes: varicela, lúes, Parvovirus B19 y virus Zika (*para virus Zika se remite a protocolo específico*), (R) rubéola, (C) citomegalovirus, (H) herpes simple virus. Aunque muchas de estas infecciones producen alteraciones fetales parecidas y pueden presentar anomalías ecográficas similares (*ver anexo 1: “Estudio serológico materno en caso de marcadores ecográficos sugestivos de infección fetal”*), cada una de ellas da lugar a una patología fetal específica.

*En el Anexo 8 aparece la tabla resumen sobre el cribado serológico gestacional recomendado.*

**PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN**

**1. TOXOPLASMOSIS:**

**1.1. Descripción del patógeno, clínica materna y epidemiología:**

*Toxoplasma gondii* es un parásito protozoario. La infección se adquiere principalmente por ingestión de carne o productos cárnicos crudos o poco cocinados que contengan quistes o taquizoítos. El agua, la tierra o los vegetales contaminados son la segunda fuente de infección. El contacto con gatos domésticos se considera un factor de bajo riesgo. El periodo de incubación variable, entre 5 y 23 días.

La toxoplasmosis es una infección habitualmente asintomática en el adulto inmunocompetente. La seroprevalencia de las mujeres en edad fértil es muy variable, de entre el 15 y el 77%. En los últimos años la seroprevalencia ha disminuido en nuestro medio y es actualmente del 20%. La incidencia de infección congénita es desconocida en nuestro medio, pero en países como Francia representa actualmente un 0.3/1000 nacimientos.

Existen distintas cepas de *Toxoplasma gondii* y el genotipo II es el más frecuente en Europa. El genotipo I y otros genotipos atípicos son los más frecuentes en Sudamérica y producen formas más severas de la enfermedad, así como secuelas oculares más graves en las infecciones congénitas. La infección por *Toxoplasma gondii* confiere una inmunidad duradera en los pacientes inmunocompetentes, pero se ha descrito algún caso aislado de reinfección por genotipos diferentes en el contexto de desplazamientos a otros continentes.

**1.2. Infección congénita por toxoplasma (Tabla 1):**

La transmisión vertical del parásito se produce durante la infección aguda. El riesgo de transmisión aumenta de forma importante a medida que avanza la gestación: 5% < 12 semanas, 15% de 12 a 16 semanas, 25% de 17 a 23 semanas y 60% a partir de 24 semanas pero la afectación fetal tiene una evolución inversa: <16 semanas: 60%; 17-23 semanas: 25 % y >24 semanas: 15%. La forma más frecuente de afectación es la ocular pero ocasionalmente *Toxoplasma gondii* puede producir afectación neurológica grave después de una infección materna en el primer trimestre.

No hay riesgo cuando la infección se produce en el periodo preconcepcional.

Edad Gestacional	Transmisión fetal	Afectación fetal	Tipo de afectación
< 14 sem	<10%	60%	Lesiones oculares e intracraneales Pueden ser graves
14-28 sem	15-55%	25%	Sobretudo oculares En gral. no son graves
>28 sem	55-80%	15%	Lesiones oculares Excepcional afectación intracraneal

Tabla 1: Riesgo de transmisión y afectación fetal de *Toxoplasma* según edad gestacional

**1.2.1. Neonatos sintomáticos:** el 15% de los fetos infectados son sintomáticos al nacimiento

## PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

y provienen principalmente de infecciones adquiridas antes de las 24 semanas, excepto la afectación ocular, que también se puede producir en infecciones adquiridas durante el 3er trimestre.

La tetrada de Sabin (toxoplasmosis congénita en fase de secuelas) incluye: hidrocefalia, calcificaciones intracraneales, coriorretinitis y convulsiones, pero es muy poco frecuente. Sólo el 4% de los recién nacidos sintomáticos presentarán secuelas neurológicas permanentes, muerte, o ceguera bilateral.

Signos más inespecíficos pueden ser: exantema, ictericia, hepatoesplenomegalia, anemia, trombocitopenia, cardiomegalia y microoftalmia. Los signos clínicos al nacimiento no necesariamente comportan un deterioro funcional (por ej. las calcificaciones intracraneales)

**1.2.2. Neonatos infectados asintomáticos:** el 85% de los neonatos con infección congénita son asintomáticos al nacer, pero una proporción importante de estos (20- 30%) puede presentar afectación ocular a largo plazo, sobre todo coriorretinitis.

### 1.3. Diagnóstico de infección materna: serología

Después de la infección la respuesta inmune se inicia con la IgM que aparece durante la primera semana, y a partir de las 8 semanas va descendiendo hasta desaparecer en un tiempo variable (que incluso puede durar meses o años). La IgG aparece durante la segunda semana de la infección y sus títulos ascienden durante 6-8 semanas para después descender y persistir toda la vida (inmunidad duradera).

**El Protocolo vigente de Seguimiento del Embarazo en Cataluña (2018) no contempla realizar un cribado serológico sistemático a todas las gestantes.** No obstante, si se observa alguna anomalía ecográfica sugestiva de infección fetal por *Toxoplasma* (ver punto 1.5), o si a alguna paciente se le realiza una determinación serológica, la interpretación será la siguiente:

**1.3.1. IgG positiva con IgM negativa:** indica paciente inmune y probable infección pregestacional. No obstante, si la causa de la serología es el hallazgo de anomalías ecográficas, la ausencia de IgM no permite descartar una infección al inicio de la gestación.

**1.3.2. IgG positiva con IgM positiva:** puede indicar una infección reciente pero una IgM positiva no permite precisar el momento de la infección ya que puede persistir más de un año. Además, el diagnóstico de una IgM puede ser un falso positivo y se debe confirmar con una 2ª muestra utilizando a ser posible un kit distinto y añadiendo la determinación de la avidéz de la IgG. Es recomendable esperar el resultado de la avidéz de la IgG, e iniciar el tratamiento materno sólo si se sospecha infección durante la gestación.

**1.3.3. La avidéz de la IgG** es el parámetro que mejor se correlaciona con el inicio de la infección materna. Requiere una técnica precisa y la interpretación puede variar según el laboratorio. Interpretación con el kit *bioMérieux®*:

- Baja avidéz IgG (< 20%): no puede excluir una infección materna reciente (< 12 semanas de evolución)

## PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

- Avidéz intermedia (20-30%): probable infección > 12 semanas
- Avidéz elevada (>30%): confirma una infección > 20 semanas
- Avidéz muy elevada (>45%) probable infección > 40 semanas

**1.3.4.Seroconversión durante la gestación:** si en el contexto de un cribado gestacional seriado se observa una seroconversión, confirma la infección materna y se debe indicar el inicio del tratamiento lo más rápidamente posible. (*ver pauta de tratamiento al final de la Guía*).

### 1.4. Diagnóstico de infección fetal:

Ante la sospecha de infección materna en cualquier trimestre de la gestación, se recomendará una amniocentesis para la amplificación de DNA de *Toxoplasma gondii* en líquido amniótico (LA). Es el procedimiento de elección. Es importante recordar que el estudio de toxoplasma en LA tiene una mayor sensibilidad para el diagnóstico de infección congénita que el estudio postnatal (serología o PCR en los diferentes fluidos del neonato) y por tanto aportará una información muy relevante para los neonatólogos. Con las técnicas de PCR a tiempo real del gen B1 (las que utilizamos en nuestro centro) se obtiene una sensibilidad del 90-92% y una especificidad próxima al 100%, pero cada centro debe conocer la PCR que utiliza, porque las técnicas convencionales más antiguas obtienen una sensibilidad más baja. Para obtener la máxima sensibilidad de la técnica, es necesario además que se cumplan siempre 2 condiciones:

- Realizar la amniocentesis **al menos 4 semanas después del inicio de la infección materna**
- **No realizar** la amniocentesis **antes de las 18 semanas** de gestación.

#### Interpretación del resultado:

- **DNA-toxoplasma indetectable:** Con las técnicas actuales de diagnóstico, el valor predictivo negativo del LA es muy elevado, sobre todo después de una infección materna de 1er trimestre debido al bajo riesgo de transmisión (el VPN se considera 99% después de una infección en el 1er trimestre, pero algo menor en las infecciones de tercer trimestre: 84%). El resultado permitirá tranquilizar a la paciente, y el seguimiento gestacional será el habitual añadiendo una ecografía suplementaria en el tercer trimestre, Se recomienda también seguimiento pediátrico hasta descartar la infección congénita.
- **DNA-toxoplasma positivo:** Indica que se ha producido infección fetal. Se informará a la paciente de que un feto infectado no es sinónimo de feto o recién nacido sintomático, y de que el riesgo de afectación grave (secuelas neurológicas o ceguera bilateral) es bajo, incluso en infecciones maternas de 1er trimestre. Se programará un seguimiento ecográfico cada 2-3 semanas y una **neurosonografía mensual**. Por el tipo de lesiones cerebrales que produce el toxoplasma, la **RM intracraneal aporta poca información suplementaria**, pero sobre todo en casos de infección fetal antes de las 20 semanas es recomendable realizarla en el 3er trimestre, tanto si aparecen anomalías intracraneales en la ecografía como si no.

## PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

### 1.5. Marcadores ecográficos de afectación fetal:

La ecografía puede detectar la mayoría de las anomalías severas (excepto las retinianas), pero los marcadores ecográficos pueden aparecer de forma tardía. Los casos con afectación retiniana grave suelen presentar lesiones intracraneales asociadas.

Los hallazgos ecográficos más característicos son:

- **Ventriculomegalia.** En general de mal pronóstico, sobre todo si es severa (>15 mm), hidrocefalia.
- **Focos o nódulos hiperrefringentes intraparenquimatosos** (calcificaciones cerebrales). Cuando aparecen de forma aislada tienen un pronóstico incierto. En general no se asocian a secuelas neurológicas, pero incrementan el riesgo de coriorretinitis.

Se han descrito casos de:

Porencefalia (por afectación grave periventricular), microcefalia, ascitis, hidrops, hepatomegalia, esplenomegalia, calcificaciones intrahepáticas y engrosamiento placentario.

No hay evidencia de asociación con restricción del crecimiento fetal.

### 1.6. Tratamiento materno:

Las recomendaciones terapéuticas son las siguientes:

**1.6.1.** Siempre que haya **sospecha serológica fundamentada de infección materna durante la gestación** se debe iniciar el tratamiento antibiótico lo antes posible. Existe evidencia científica que muestra que la eficacia del tratamiento depende del momento de su inicio, con disminución significativa de la transmisión fetal especialmente cuando se inicia durante las primeras 3 semanas de la infección materna. El tratamiento debe administrarse hasta el resultado de la amniocentesis. Si el resultado de la PCR en LA es negativo y se han cumplido por lo menos 4 semanas de tratamiento, se puede valorar suspender el tratamiento, excepto en casos de seroconversión documentada durante la gestación en los que está indicado mantener el tratamiento hasta el parto para evitar transmisión vertical tardía, así como en las pacientes que rechazan la amniocentesis. Las opciones terapéuticas son:

- **Espiramicina 1g/8h VO** (*Rovamycine*® 2 comp /8h, de preferencia en ayunas). Es el tratamiento más utilizado. Tiene un efecto parasiticida leve y se acumula en la placenta, aunque tiene un paso transplacentario escaso. Es bien tolerada, sin efectos adversos fetales en ningún trimestre.

**Contraindicaciones:** alergia (poco frecuente) y Sd. QT largo. Mejor evitar en pacientes con déficit de G6PD.

**Es el tratamiento de elección en el primer trimestre y en todos los casos de infección materna sospechada por serología, pero sin certeza absoluta (seroconversión gestacional no confirmada).**

- **Pirimetamina 50 mg/24 h VO** (*Daraprim*® 2 comp/24 h) + **sulfadiazina 1,5 g/12h VO** en ayunas (*Sulfadiazina Reig Llofre*® 500 mg, 3 comp/12h) + **ácido fólico 7.5 mg/día** (*Folaxin*® 7.5 mg/24 h). **Pirimetamina contraindicada < 14 semanas de gestación** Son antibióticos sinérgicos, inhibidores de la síntesis de ácido fólico, con mayor toxicidad, pero

## PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

buena actividad parasiticida. Atraviesan la barrera placentaria. Un estudio randomizado (*Mandelbrot et al., Am J Obstet Gynecol 2018*) que comparó con Espiramicina sugirió (no se pudo confirmar por el tamaño de la muestra) que disminuía la transmisión vertical y evidenció que reducía de forma significativa las secuelas de los recién nacidos que se infectaron.

**Efectos secundarios maternos: Pirimetamina:** supresión medular (5%). **Sulfadiacina:** reacciones cutáneas (Sd Lyell y Stevens- Johnson), cristaluria. Evitar en déficit de G6PD. El tratamiento con sulfadiacina + pirimetamina requiere asociación a ácido fólico, realización de hemograma al inicio y cada 1-2 semanas, ingesta hídrica abundante (2L/24 h) y alcalinización de la orina (ingesta de cítricos). Una vez finalizado el tratamiento, el ácido fólico se debe continuar una semana más. En caso de leucopenia  $< 1500/\text{mm}^3$  suspender, mantener el ácido fólico y repetir el hemograma a los 15 días para valorar reiniciar o pasar a Espiramicina.

**Esta pauta antibiótica se puede ofrecer en caso de infección materna confirmada (seroconversión documentada) a partir de las 14 semanas y especialmente en infecciones del tercer trimestre a partir de las 32 semanas por riesgo elevado de TV (60-70%) sin riesgo de lesión neurológica pero con riesgo de lesiones oculares.** Mantener hasta el resultado de la amniocentesis, y en caso de amniocentesis negativa, pasar a Espiramicina excepto en infecciones maternas tardías ( $> 32$  semanas) en las que en ausencia de intolerancia se puede mantener Pirimetamina + SDZ + ac. fólico hasta el parto

- **En caso de alergia** o no disposición de espiramicina, podría emplearse **azitromicina\*500 mg/24-48 h VO** (teniendo en cuenta la vida media del fármaco la dosificación cada 48 h probablemente tenga la misma eficacia y menor potencial toxicidad), o **cotrimoxazol 160/800 mg/12 h + ac. fólico 7.5 mg/24 h**.

*\*Se recomendará en aquellos casos de tratamiento prolongado con azitromicina la realización de un ECG basal repitiendo éste a los 7-10 días, dado que se han descrito casos, sobre todo en pacientes pluripatológicos, de aumento del QT tras su uso prolongado.*

**1.6.2. Si se confirma la infección fetal (PCR-toxoplasma en LA positivo),** el tratamiento de elección es:

- **Pirimetamina 50 mg/24 h VO** (*Daraprim® 2 comp/24 h*) (CI  $< 14$  s) + **sulfadiacina 1,5 g/12h VO** en ayunas (*Sulfadiazina Reig Llofre® 500 mg, 3 comp/12h*) + **ácido fólico 7.5 mg/día** (*Folaxin® 7.5 mg/24 h*) hasta el parto. CI en alergia a sulfamidas o déficit de G6PDH. Durante el tratamiento mantener ingesta hídrica abundante (2L/24 h), alcalinización de la orina (ingesta de cítricos) y solicitar hemograma cada 1-2 semanas por riesgo de aplasia medular. Una vez finalizado el tratamiento, el ácido fólico se debe continuar una semana más. En caso de leucopenia  $< 1500/\text{mm}^3$  suspender tratamiento, mantener el ácido fólico, y repetir el hemograma a los 15 días para valorar reiniciar el tratamiento, o

## PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

---

pasar a pauta alternativa después de consulta experta

### **Pautas alternativas en caso de feto infectado y alergia:**

- Si **alergia a sulfamidas**: Pirimetamina 50mg/24 h + ac. Folínico 7.5 mg/24 h + azitromicina\* 500 mg/24-48 h. Realizar hemograma al inicio y cada 2 semanas.
- Si **alergia a pirimetamina**: Cotrimoxazol 160/800 mg/12 h + ac. folínico 7.5 mg/24 h. Esta pauta tiene menor efecto parasiticida.

*\*Se recomendará en aquellos casos de tratamiento prolongado con azitromicina la realización de un ECG basal repitiendo éste a los 7-10 días, dado que se han descrito casos, sobre todo en pacientes pluripatológicos, de aumento del QT tras su uso prolongado*

### **1.7. Prevención primaria:**

Se debe informar a las gestantes seronegativas (y en las que se desconoce la inmunidad) de las medidas higiénicas que permiten disminuir el riesgo de exposición y de infección durante la gestación. Esto incluye:

- Consumir la carne y productos cárnicos bien cocidos y cocinados a altas temperaturas (>70-80°). La congelación a bajas temperaturas (< -18°) durante 48 horas destruye los quistes. Los embutidos y carnes curadas también pueden contener el parásito.
- Pelar o lavar adecuadamente las frutas y vegetales.
- Lavar los utensilios de cocina y las superficies donde se hayan preparado los alimentos.
- Lavarse las manos con agua caliente y jabón antes y después de la manipulación de los alimentos.
- Utilizar guantes en tareas de jardinería y manipulación de la tierra.
- Si se tiene un gato en casa: evitar la limpieza de sus heces, no alimentarlo con carne cruda y mantenerlo alejado de la calle y de posibles fuentes de contagio.

### **1.8. Seguimiento del recién nacido:**

En el caso de transmisión intrauterina demostrada (DNA toxoplasma positivo en LA), los neonatólogos iniciarán el tratamiento y estudio del recién nacido. En caso de transmisión no confirmada (DNA toxoplasma negativo en LA) debe constar también en la historia pediátrica, y los neonatólogos remitirán al niño al Dispensario específico de Infecciones Pediátricas de Sant Joan de Déu para seguimiento clínico y serológico hasta los 12 meses de vida.

**La lactancia materna no está contraindicada.**

## 2. RUBÉOLA:

### 2.1. Descripción del patógeno, clínica materna y epidemiología:

La rubéola es una infección de transmisión respiratoria, producida por el virus de la rubéola, RNA-virus, de la familia *Togaviridae*. Tiene un periodo de incubación de unos 17 días (12-23 días).

Produce un exantema macular leve, que aparece inicialmente en la cara y que se extiende al tronco y extremidades; una linfadenopatía característica (suboccipital, postauricular y cervical), que suele persistir después del rash y, ocasionalmente, artritis especialmente en mujeres adultas. En 50% de los casos, la rubéola es una infección asintomática. La viremia y el periodo de mayor infectividad ocurren en el momento de la aparición del rash, pero puede haber excreción del virus y contagiosidad desde 7 días antes de la aparición del exantema hasta 7-10 días después de su inicio. Con el programa de vacunación actual en nuestro medio (2 dosis de vacuna triple vírica) la inmunidad es de por vida en más del 95% de los casos. Por este motivo la transmisión de la infección ha quedado prácticamente erradicada, con casos de infección congénita descritos excepcionalmente y en general importados de países sin vacunación sistemática.

La reinfección por el virus de la rubéola es extremadamente infrecuente, pero ha estado descrita después de infección primaria o de vacunación con inmunidad confirmada. Acostumbra a ser asintomática o clínicamente muy leve. El riesgo de defectos congénitos si se produce durante la gestación, es muy bajo (<5%)

### 2.2. Infección congénita por el virus de la rubéola:

El Sd. de rubéola congénita (SRC) es una infección crónica que comporta afectación fetal importante y graves secuelas que pueden ser de aparición tardía. La transmisión y afectación fetal dependen del momento de la gestación (Tabla 2).

**Riesgo de transmisión:** < 12 semanas: 90%; 12-17 semanas: 55%; 18-24 semanas: 25% con un nuevo incremento (>60%) a partir de 36 semanas. No hay riesgo en infecciones adquiridas en el periodo preconcepcional. No hay casos descritos de infección intrauterina en madres con exantema iniciado antes del primer día de la última regla ni durante los 11 días posteriores.

#### **Riesgo de SRC (en fetos con infección confirmada) en función de la edad gestacional:**

<12 semanas: 80-90%. Incluye defectos cardiovasculares (sobre todo en infecciones < 8 semanas: estenosis arteria y/o válvula pulmonar, estenosis válvula aórtica, defectos septo interventricular), defectos oculares (cataratas, microftalmia, retinopatía), anomalías del SNC (microcefalia), sordera neurosensorial. El riesgo de retraso psicomotor es elevado y existe un riesgo de 20% de aborto o muerte intraútero.

12-16 semanas: 30-35% sordera uni o bilateral y ocasionalmente retinopatía y microcefalia.

16-20 semanas: mínimo riesgo de sordera.

>20 semanas: no se ha descrito riesgo fetal

PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

Edad gestacional	Transmisión fetal	Sd Rubeola congénita	Riesgo sin conocer transmisión	Tipo de afectación
< 12 sem	90%	80-90%	85%	Defectos cardiovasculares (sobretudo <8s) Defectos oculares, sordera, Retraso psicomotor. Aborto 20%
12-16 sem	55%	30-35%	15%	Sordera uni o bilateral Retinopatía/microcefalia (ocasional)
16-20 sem	25%	0%		Sordera (riesgo mínimo)

Tabla 2. Riesgo de transmisión vertical de Rubeola antes de las 20 semanas y de SRC en función de si se conoce la transmisión.

### 2.3. Screening de la rubéola durante la gestación:

Se debe realizar el cribado sistemático IgG de rubéola en el 1r trimestre a todas las gestantes en las que no se conozca la inmunidad. **Se considera títulos protectores IgG  $\geq 10$  UI/ml. La determinación de IgM no está indicada** (nuestro laboratorio no la determina de forma sistemática)

En países como el nuestro con una incidencia de la enfermedad es casi inexistente, una IgM positiva en una gestante asintomática tiene un valor predictivo positivo muy bajo y comporta problemas de interpretación importantes. Ante una IgM de cribado positiva en una gestante asintomática se debe descartar una reacción inmunológica cruzada con otras infecciones víricas (Epstein-Barr, CMV, sarampión, PV B19) o con un factor reumatoideo. La determinación seriada de IgM con títulos estables y una avidéz elevada de la IgG (*se realiza únicamente en laboratorios de referencia*) pueden ayudar a descartar una infección aguda.

En **gestantes seronegativas o con títulos no protectores** (títulos de IgG < 10 UI/ml) y en ausencia de clínica compatible, no es necesario repetir la serología durante la gestación, pero debe indicarse la **vacunación en el puerperio antes del alta domiciliaría**. En gestantes correctamente vacunadas ( $\geq 3$  dosis) que no generen títulos de IgG, parece existir también protección contra la infección primaria.

### 2.4 Diagnóstico de infección materna:

Se hará a partir de la clínica, pero sobre todo a partir de la **serología** y de las muestras de **exudado faríngeo** para detección de RNA viral (PCR).

En caso de **enfermedad materna exantemática no vesicular se debe solicitar la serología de rubéola** (IgG e IgM)

- **IgM específica:** se detecta a los 3-6 días de la aparición del exantema y perdura hasta 8 semanas. Ocasionalmente puede persistir más tiempo (s.t. post vacunación)
- **IgG específica:** aparece a los 7-9 días de la aparición del exantema y dura toda la vida. La avidéz de la IgG después de infección primaria pasa de un índice bajo a un índice elevado en 2-3 meses. Después de la vacunación la maduración de la IgG es más lenta (*la avidéz de la IgG sólo se realiza en centros de referencia*)
- **Obtención de muestra de exudado faríngeo:** para detección del RNA viral (PCR). Utilizar

## PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

escobillón de nylon grueso sin medio de transporte (envase de papel y plástico) e introducir en tubo con medio de transporte para virus, en su defecto se puede transportar en seco en bote estéril de urinocultivo. Las muestras se deben conservar en nevera para su transporte (no congelar). El virus de la rubéola se puede detectar en la faringe desde una semana antes hasta 2 semanas después del inicio del exantema, pero la sensibilidad máxima se obtiene durante los primeros 4 días post aparición del exantema.

### 2.5 Diagnóstico de infección fetal:

**Rubéola materna confirmada durante las 12 primeras semanas de gestación:** debido al muy elevado riesgo de afectación fetal grave y de secuelas, se informará a la paciente y se considerará la ILE sin necesidad de realizar estudio de transmisión fetal.

#### 2.5.1. Indicaciones de amniocentesis para detección de RNA viral (PCR) en LA:

- Primoinfección materna entre las 12 y 20 s
- Infección materna dudosa antes de las 20s (estudio serológico materno poco concluyente)
- Reinfeción materna documentada < 20 s (bajo riesgo de transmisión y de afectación congénita)
- Marcadores ecográficos de infección por rubéola

Hay poca experiencia con las técnicas PCR en LA en infección congénita por rubéola pero se calcula que tiene una sensibilidad > 90% y una especificidad del 100%.

Para obtener una buena sensibilidad en LA es necesario:

- Un intervalo entre infección materna y amniocentesis > 6 semanas (de preferencia > 8 semanas)
- No realizar la amniocentesis antes de las 18 semanas (de preferencia a partir de las 21 semanas)
- Con resultado negativo < 21 semanas y elevada sospecha de infección materna se aconseja repetir la muestra a las 21-22 semanas

#### 2.5.2. Indicaciones de Cordocentesis:

En caso de sospecha clínica o serológica de infección materna y RNA-PCR negativo en LA, o si no se dispone de este resultado, se puede realizar una cordocentesis para determinación de IgM fetal. Si es positiva permite el diagnóstico de infección pero tiene una sensibilidad variable. La cordocentesis no se debe de realizar antes de las 22 s ya que por debajo de esta edad gestacional el feto raramente produce IgM.

### 2.6 Marcadores ecográficos de afectación fetal:

- Anomalías cardíacas: estenosis arteria y/o válvula pulmonar, estenosis válvula aórtica, defectos septo interventricular. *Solicitar una ecocardiografía*
- Microcefalia (<-3 DS)
- ~~Cataratas y/o microoftalmia. La RM ocular puede ayudar para el diagnóstico~~

## PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

---

- Hepatomegalia (*ver valores de normalidad en Anexo 6*)
- Esplenomegalia
- CIR
- Hay descritos casos de hidrops secundario a cardiopatía.

**En los RN hijos de madre con rubéola durante la gestación o en los casos de Sd. de rubéola congénita no está contraindicada la lactancia materna.**

### 2.7 Vacunación de la rubéola en gestación y puerperio:

La vacunación de la rubéola (triple vírica) está contraindicada durante la gestación y después de su administración se debe recomendar evitar la gestación durante 1 mes. No obstante, no hay casos descritos de afectación congénita y en ningún caso está justificada una interrupción de la gestación después de una administración accidental de la vacuna durante el primer trimestre.

Se debe recordar **administrar la vacuna a todas las pacientes susceptibles en el puerperio** (excepto pacientes inmunodeprimidas o con infección VIH y CD4 < 200 células/ $\mu$ l o si porcentaje disponible, con CD4 <15%, o en pacientes en las que esté confirmado que hayan recibido 3 dosis previas de la vacuna), de preferencia en la sala del hospital antes del alta domiciliaría. La lactancia materna no contraindica la vacunación. Las pacientes que lo requieran deben recibir la siguiente dosis en 1-2 meses en el CVAC (Centre da Vacunacions d'Adults del Clínic) o en su CAP de referencia. *Ver circuito específico en el Protocolo: Vacunas y embarazo.*

Al tratarse de una vacuna con virus vivos atenuados, la administración de una transfusión previa (concentrado de hematíes, plasma...por ej. transfusión posparto) puede disminuir el efecto de la vacuna y obliga a retrasar su administración. En estos casos, se programará antes del alta, la vacunación en el CVAC a los 5 meses de la transfusión (concentrado de hematíes) o 7 meses (transfusión de plasma o plaquetas). También el antecedente de administración de una inmunoglobulina (**excepto anti-D**) puede disminuir los efectos de la vacuna triple vírica o varicela (*ver intervalo de tiempo recomendado en el Protocolo: Vacunas y embarazo*)

**Se debería garantizar la inmunidad de la rubéola en todas las mujeres antes de la gestación.**

## 3. CITOMEGALOVIRUS:

---

### 3.1. Descripción del patógeno, clínica materna y epidemiología:

CMV es un DNA virus de la familia *Herpesviridae* que establece un estado de latencia celular después de la primoinfección con capacidad de reactivación. La reinfección por diferentes cepas también es posible.

CMV se transmite por contacto próximo a través de la saliva, orina, secreciones vaginales, semen, por vía transplacentaria y también por la leche materna. En la gestante, la primera causa de infección es el contacto con niños menores de 3 años ya que cuando se infectan eliminan el virus

---

## PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

por la saliva y la orina durante largos periodos de tiempo. El periodo de incubación es, de entre 3 y 4 semanas. Produce una infección generalmente asintomática en el adulto inmunocompetente, pero ocasionalmente puede producir un cuadro pseudogripal con fiebre, astenia y artromialgias.

La seroprevalencia en gestantes de nuestro entorno es aproximadamente del 65%.

CMV produce una de las infecciones congénitas más frecuentes con una incidencia de infección materna primaria del 1-1.5 % y una prevalencia estimada de neonatos infectados entre 0.6 y 0.7%. De estos, 17-20% presentarán secuelas inmediatas o a largo plazo. CMV es una de las primeras causas de pérdida de audición durante la infancia.

Las infecciones neonatales adquiridas en el canal del parto o a través de la lactancia materna no tienen efecto en el desarrollo neurológico posterior, pero hay casos descritos de sepsis en prematuros < 32 semanas.

### 3.2. Infección congénita por CMV:

**3.2.1 Transmisión vertical:** La **infección materna primaria** produce una transmisión vertical global del 35-40%, con un aumento del riesgo a mayor edad gestacional (*Ver Tabla 3*). Debido a la persistencia de la viremia, la infección fetal en infecciones perigestacionales es frecuente, y hay casos descritos de transmisión vertical en infecciones maternas hasta 12 semanas antes de la concepción (9-10 semanas antes de la FUR), pero con una transmisión vertical más baja (*ver Tabla 1*)

Debido a la presencia de inmunidad previa, las **infecciones maternas no-primarias** (reactivación o reinfección) tienen un riesgo de transmisión fetal muy bajo (0.5-3%) aunque, como los fenómenos de reactivación-reinfección son muy frecuentes en población inmune, las recurrencias son la principal causa de infección congénita en poblaciones con seroprevalencia materna > 50%.

### 3.2.2 Afectación fetal:

Globalmente, 10-15% de los recién nacidos infectados son sintomáticos al nacimiento y 85-90% asintomáticos. La mayoría de los recién nacidos sintomáticos presentarán secuelas neurológicas, pero además 10-15% de los recién nacidos asintomáticos pueden presentar secuelas de aparición tardía, sobre todo auditivas. No obstante, esta proporción es muy variable en función del momento de la infección. Debido al tropismo del virus por el SNC fetal y a su vulnerabilidad inicial, la afectación más grave y las secuelas neurológicas y auditivas se producen casi exclusivamente cuando la infección fetal se produce durante el primer trimestre. Actualmente la infección se considera una embriopatía. Un metaanálisis que incluía cerca de 3000 gestaciones con infección CMV calculó el riesgo de transmisión vertical y de lesiones fetales/neonatales, y secuelas a largo plazo en función del periodo gestacional en el momento de la infección materna con los resultados que aparecen en la tabla siguiente (tabla 3).

PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

Momento infección	TV	Riesgo lesiones feto/RN si TV	Riesgo secuelas a largo plazo (NL y auditivas graves)	Riesgo lesiones feto/RN si no se conoce TV
Pregestacional (hasta 10-12 sem pre FUR)	5-6%	No datos	No datos	No datos
Perigestacional (4sem pre-6 sem post FUR)	21%	29%	No datos, pero estimado > 1er T	6%
1er trimestre	37%	19%	23%	7%
2º trimestre	40%	<1%	<1%	<1%
3r trimestre	66%	<1%	0%	<1%

**Tabla 3:** Riesgo de transmisión vertical (TV) y de lesiones del SNC en el feto y recién nacido (RN) y riesgo de secuelas NL (neurológicas) y auditivas graves después de una infección materna primaria por CMV. Fuente: Chatzakis et al., AJOG 2020

### 3.2.3. Manifestaciones clínicas de la infección congénita:

Pueden ocurrir tanto en los recién nacidos que proceden de una infección materna primaria como no-primaria

#### 1) Recién nacidos sintomáticos:

- **Clínica neurológica o auditiva:** La mayoría proceden de infecciones en el primer trimestre o periodo perigestacional, y presentan sintomatología neurológica o auditiva, y anomalías de la neuroimagen. Pueden presentar también una restricción del crecimiento intrauterino (50-60%).

De estos niños, la mayoría presentarán secuelas:

- Retraso psicomotor, epilepsia, hipotonía (45-90%)
- Déficit auditivo neurosensorial y/o vestibular (30-65%) que pueden ser de aparición tardía
- Coriorretinitis (15%)
- **La infección por inclusiones citomegálicas**, que incluye afectación del sistema reticuloendotelial (plaquetopenia, anemia, ictericia, hepatoesplenomegalia) y a menudo prematuridad, también forma parte del espectro clínico de la infección congénita sintomática por CMV. En general aparece en casos de infección fetal más tardía y cercana al parto, y no necesariamente conlleva un mal pronóstico neurológico a largo plazo.

#### 2) Recién nacidos asintomáticos con exploración negativa y neuroimagen sin anomalías:

La mayoría van a proceder de infecciones maternas a partir de las 14 semanas, pero también cerca del 70% de los recién nacidos infectados en el primer trimestre o periodo perigestacional van a ser asintomáticos al nacimiento. Entre los infectados en el primer trimestre, aunque las pruebas de neuroimagen (incluida RM) sean normales, hasta 17% pueden presentar secuelas auditivas leves de aparición tardía. Entre los fetos infectados

## PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

---

a partir de las 14 semanas la gran mayoría no presentarán ningún tipo de secuela a largo plazo.

### 3.3. Diagnóstico de infección materna:

#### 3.3.1. Screening gestacional:

La mayoría de Sociedades Científicas no recomiendan aun el cribado serológico gestacional porque las consecuencias negativas de su implementación (ansiedad e interrupciones yatrogénicas de la gestación), superarían a la posibilidad de evitar secuelas importantes. No obstante esta recomendación se debe replantear a partir de los resultados de un estudio randomizado (Shahar-Nissan et al., The Lancet 2020) que demostró que la administración materna de valaciclovir a dosis elevadas después de una primoinfección durante el primer trimestre o en el periodo perigestacional disminuía la transmisión vertical del CMV en un 63% (11% vs 30%; RR 0,37). El beneficio del tratamiento era mayor cuanto menor tiempo había transcurrido desde la infección materna.

**En nuestro centro indicamos el cribado de CMV en todas las gestantes (IgG e IgM-CMV) coincidiendo con la analítica del primer trimestre** (entre las 7.6 y las 13.6 semanas) (*ver algoritmo Figura 1*). En las gestantes no inmunes no está indicado repetir la serología en los siguientes trimestres por el escaso riesgo fetal en infecciones a partir de las 14 semanas.

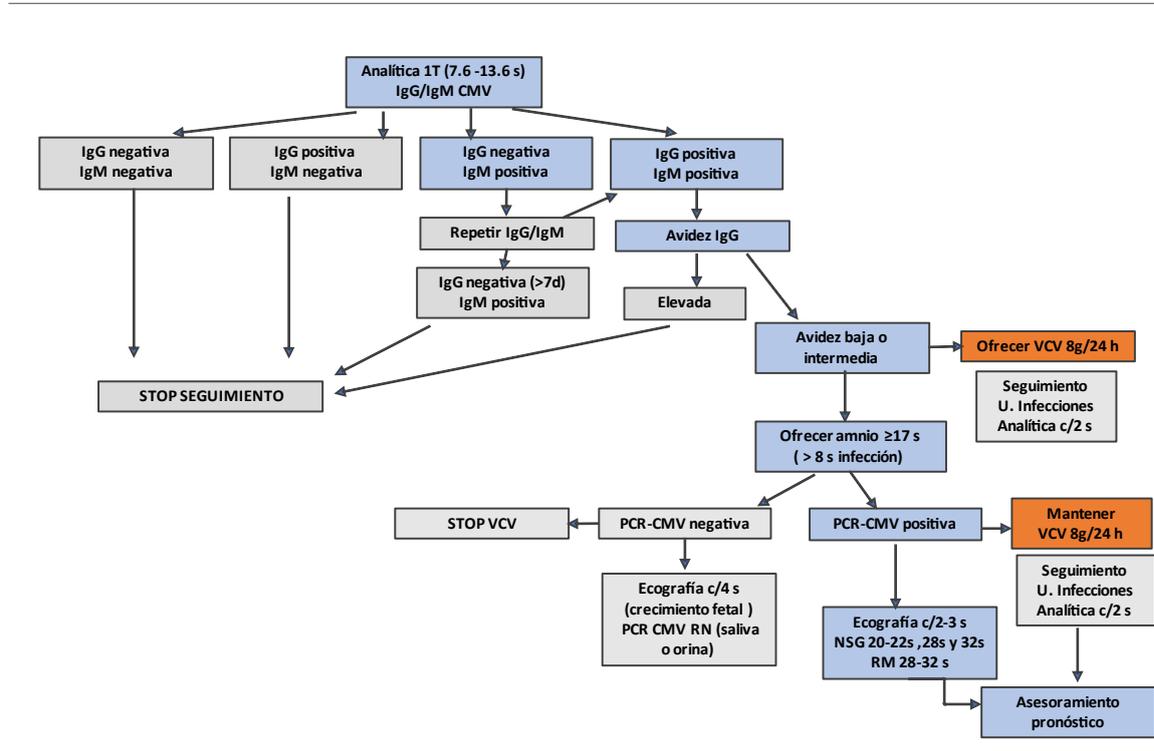
**En las gestantes en las que no se ha realizado cribado en el primer trimestre es desaconsejable realizarlo posteriormente** ya que no aportará ningún beneficio (tratamiento con VCV no indicado y posibles dificultades para datar el momento de la infección materna (si IgG/IgM positivas y avidéz de la IgG elevada).

**Circuito asistencial para la interpretación del resultado:** *en caso de IgM positiva el laboratorio de Microbiología genera automáticamente una determinación de avidéz-IgG y una alerta a la Unidad de Infecciones Perinatales para informar a la paciente y poder iniciar de forma precoz el tratamiento.*

Es importante considerar que con esta estrategia se puede prevenir la transmisión vertical de una parte importante de las infecciones maternas primarias de primer trimestre y perigestacionales, pero no se van a detectar ni prevenir las infecciones no-primarias (reactivaciones o reinfecciones).

**PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN**

**Figura 1: Algoritmo** de cribado de la infección CMV en el 1er trimestre. Manejo y seguimiento en casos de infección materna primaria sospechosa o confirmada



**3.3.2. Otras indicaciones para solicitar la determinación serológica durante la gestación (IgG y M):**

- Clínica compatible con infección materna
- Contacto de riesgo identificado
- Hallazgo de marcadores ecográficos compatibles con infección fetal (*ver apartado específico*)
- CIR precoz (PFE < p3 y < 28 semanas)
- Pliegue nucal aumentado (> p 99) persistente (>16s) con cariotipo/array-CGH normal

**3.3.3. Interpretación de la serología:**

▪ **Diagnóstico de infección materna primaria:**

- **Seroconversión** (si se dispone de una serología negativa previa reciente).
- **IgG e IgM de CMV positivas:** No confirma una infección primaria durante la gestación o en el periodo perigestacional. Puede tratarse de una infección primaria anterior ya que la IgM puede persistir positiva más de 12 meses (puede tener un patrón de descenso lento) y muy raramente puede corresponder a una infección no-primaria. Se solicitará la avidéz de la IgG, que ayudará a conocer el momento de la infección.

**Intrepretación avidéz IgG con el kit del Hospital Clínic/HSJD (VIDAS® bioMerieux)**

- **Avidéz elevada (> 0.65):** infección > 3 meses. En una serología cursada en el

## PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

primer trimestre permite descartar con bastante fiabilidad una infección gestacional o perigestacional

- **Avidez baja** (< 0.40): sospecha infección < 3 meses
- **Avidez intermedia** (0.40-0.65): infección de tiempo indeterminado
  
- Una IgG positiva e IgM negativa indica una infección primaria pasada  $\geq 3$  meses. **Hay que tener en cuenta que una IgG positiva con IgM negativa en el contexto de marcadores ecográficos sugestivos de infección no puede descartar una infección primaria al inicio de la gestación**

*La realización de la serología en laboratorios de referencia y una interpretación experta de los resultados tiene una elevada sensibilidad para identificar gestaciones con riesgo de infección fetal y a la vez disminuye de forma significativa la ansiedad materna y las interrupciones de la gestación de fetos no infectados*

### ▪ Diagnóstico de infección materna no-primaria:

La serología es poco útil porque la IgM se positiviza pocas veces y la viremia o la viruria, si se producen, son de corta duración. Por tanto, el diagnóstico de reinfección o reactivación es muy difícil. **Se ha de valorar también esta posibilidad en los casos de anomalía ecográfica compatible, en gestantes con IgG positiva e IgM negativa.**

### 3.4. Diagnóstico de infección fetal:

La amniocentesis con amplificación del DNA viral en LA (PCR) es el método de elección. Las técnicas de PCR a tiempo real (RT-PCR) tienen una sensibilidad (92%) y una especificidad (98-100%) muy elevadas si la amniocentesis se realiza por lo menos **8 semanas después de la infección materna y después de las 17 semanas de gestación. Los falsos negativos corresponden a transmisiones tardías del virus y no se han relacionado con secuelas neurológicas.**

Clásicamente se había considerado que la amniocentesis realizada antes de las 21 semanas perdía sensibilidad diagnóstica, pero estudios recientes han confirmado que la amniocentesis a partir de las 17 semanas tiene la misma sensibilidad siempre que hayan transcurrido por lo menos 8 semanas desde la infección materna. Por lo tanto, en casos de infección materna antes de las 9 semanas las 17 semanas se considera el momento de elección.

### Indicaciones de la amniocentesis:

- Sospecha serológica de infección materna durante la gestación o en periodo perigestacional
- Marcadores ecográficos de afectación fetal y serología materna positiva (IgG positiva con

## PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

IgM positiva o negativa)

### Interpretación del resultado:

- **DNA-CMV indetectable:** Descarta con gran probabilidad la infección fetal y permite tranquilizar a la paciente, pero no descarta la posibilidad de una transmisión vertical después de la amniocentesis (8-10%) sin casos descritos de recién nacidos sintomáticos ni con secuelas. Se recomienda realizar un control ecográfico de crecimiento fetal mensual por la posibilidad de infección placentaria. En todos los casos se debe confirmar la ausencia de infección congénita en el recién nacido con una determinación de DNA-CMV en orina/saliva antes de los 15 días de vida.
- **DNA-CMV positivo:** Demuestra que se ha producido infección fetal. El pronóstico dependerá del momento de la infección materna. La conducta posterior irá dirigida a la detección de marcadores de afectación fetal que puedan ayudar a determinar el pronóstico neonatal. Existe controversia sobre si la cuantificación de la carga viral en líquido amniótico guarda relación con el pronóstico fetal, ya que la carga viral aumenta con el tiempo transcurrido desde la infección, independientemente del grado de afectación fetal.

### **3.5. Diagnóstico de afectación fetal:**

#### **3.5.1. Anomalías ecográficas y en la RM:**

Aunque el daño fetal se produzca en el primer trimestre las anomalías ecográficas son progresivas, sobre todo la afectación del SNC, y pueden no aparecer hasta el tercer trimestre. La sensibilidad de la NSG dirigida para la detección de lesiones producidas por CMV es elevada y puede alcanzar un 80-85%. La RM intracraneal hacia las 32 semanas aporta información adicional, sobre todo de las lesiones corticales, cerebelosa, de la fosa posterior y de la sustancia blanca. Por tanto, la NSG y la RM son técnicas complementarias que utilizadas de forma conjunta pueden obtener una sensibilidad diagnóstica cercana al 100% en cuanto al nacimiento de un recién nacido con riesgo de secuelas, excepto las auditivas leves.

- **Anomalías del SNC: aparecen casi exclusivamente después de infecciones del primer trimestre** (ver Tabla 4). Su identificación se ha asociado a secuelas en el RN. No obstante, debido a que la NSG y la RM detectan lesiones cada vez más sutiles, las anomalías se pueden clasificar en lesiones graves de mal pronóstico, y lesiones leves, de pronóstico incierto, que en general se asocian únicamente a secuelas auditivas y ocasionalmente vestibulares.
- **Anomalías extra-SNC.** Pueden aparecer también después de infecciones fetales del segundo y tercer trimestre. Excepto las anomalías graves (hídrops fetal), las anomalías ecográficas que no afectan al SNC tienen en general buen pronóstico en cuanto al nacimiento de un RN con secuelas neurológicas. No obstante, cuando aparecen de forma precoz en el segundo trimestre, a menudo preceden a anomalías graves del SNC

**PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN**

y el riesgo de secuelas moderadas/graves a largo plazo es de un 30%. Su evidencia obliga a un seguimiento exhaustivo (NSG y RM). Las anomalías extra-SNC más frecuentes son:

- PEG/CIR
- Hiperecogenicidad intestinal
- Hepatomegalia (*ver valores de normalidad en el Anexo 6*)
- Esplenomegalia
- Ascitis, hídrops
- Cardiomegalia
- Oligoamnios/Polihidramnios (menos frecuente)
- Placentomegalia (*ver puntos de corte en el Anexo 7*)
- Signos de anemia fetal (Doppler PVS-ACM > 1.5 MoM)

Lesiones graves	Lesiones leves
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ventriculomegalia severa (&gt;15 mm), hidrocefalia</li> <li>- Microcefalia (&lt;-3DS)</li> <li>- Aumento del espacio subaracnoideo (microencefalia)</li> <li>- Calcificaciones periventriculares extensas</li> <li>- Disgenesia del cuerpo calloso</li> <li>- Cerebelo hipoplásico</li> <li>- Lesiones destructivas y hemorrágicas. Quistes porencefálicos</li> <li>- Anomalías de la sulcación (típicamente polimicrogiria o simplificación del patrón de sulcación)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Ventriculomegalia leve</li> <li>- Calcificaciones puntiformes aisladas</li> <li>- Sinequias intraventriculares (típicamente occipitales)</li> <li>- Germinolisis del surco caudotalámico o quistes germinolíticos adyacentes a los ventrículos laterales (temporales, frontales).</li> <li>- Hemorragia de matriz germinal</li> <li>- Vasos hiperecogénicos en los tálamos (“en candelabro”)</li> <li>- Hiperecogenicidad periventricular. “Halo” (detectable por NSG)</li> <li>- Aumento de intensidad de señal en la sustancia blanca (RM)</li> </ul>

Tabla 4: Clasificación de las anomalías de imagen del SNC (NSG/RM) producidas por el CMV

**3.5.2. Marcadores biológicos y virológicos de afectación en sangre fetal:**

Los marcadores biológicos y virológicos que se encuentran alterados en el RN con enfermedad por inclusiones citomegálicas se han utilizado para hacer una predicción del pronóstico del feto infectado, sobre todo cuando no presenta marcadores ecográficos de afectación severa (SNC). El único marcador que se ha podido correlacionar (evidencia débil) con el nacimiento de un RN sintomático y con riesgo de secuelas neurológicas es la plaquetopenia (< 100 000/mm<sup>3</sup>) pero en el caso de una infección fetal del primer trimestre la determinación de las plaquetas ya no sería útil más allá de las 28 semanas. En nuestra experiencia los niveles elevados de gama-glutamil transferasa (GGT) (>183 UI/ml) podrían ser útiles para la predicción de daño cerebral grave a cualquier edad gestacional pero la evidencia es todavía escasa. Por tanto, la realización sistemática de una cordocentesis no parece estar justificada ya que la NSG/RM son mejores indicadores del pronóstico. Su indicación se debe realizar únicamente de forma individualizada discutiendo el beneficio/riesgo con los progenitores.

### **3.6. Asesoramiento, tratamiento y seguimiento en caso de sospecha de infección materna y/o de infección fetal confirmada:**

**3.6.1 Sospecha de infección materna:** Se requiere evaluación serológica por parte del equipo de la Unidad de Infecciones y en caso de cribado serológico de primer trimestre positivo o diagnóstico de infección materna en primer trimestre o periodo perigestacional se ofrecerá tratamiento con Valaciclovir, y amniocentesis a partir de las 17 semanas y > 8 semanas de la infección materna (*ver Algoritmo y apartado 3.4 “Diagnóstico de la infección fetal”*)

#### **Tratamiento para la prevención de la transmisión vertical:**

-**Valaciclovir** (ver punto 3.3.1 “Screening gestacional”)

**Perfil del fármaco:** Valaciclovir es un antiviral que presenta una elevada biodisponibilidad por vía oral y un buen perfil de seguridad durante el embarazo. La dosificación de 8g/24 h tiene licencia de uso y se utiliza en el adulto trasplantado para la prevención de la infección por CMV. Hay experiencia previa de su uso a estas dosis durante el embarazo para el tratamiento del feto infectado. La mejor pauta de dosificación para evitar complicaciones renales, poco frecuentes pero descritas (fallo renal agudo reversible secundario al acúmulo del fármaco y precipitación de cristales en el túbulo renal proximal), es la de 2g/6h (4 dosis)

**Contraindicaciones:** enfermedad hepática, enfermedad renal, alergia al valaciclovir, imposibilidad tragar las cápsulas, hiperémesis gravídica

**Valaciclovir es la opción que recomendamos para la prevención de la transmisión vertical en las gestantes con infección en el primer trimestre o periodo perigestacional.** Su administración se debe iniciar lo antes posible después del diagnóstico, y el tratamiento se debe mantener hasta el resultado de la amniocentesis (*ver Algoritmo*). En gestantes que acepten el tratamiento pero rechacen la amniocentesis el tratamiento se mantendría hasta la semana en que estuviera indicada la amniocentesis

**Previa a su prescripción:** dar información a la paciente sobre la evidencia disponible de sus beneficios y riesgo de efectos secundarios.

**Posología:** Valaciclovir 2g/6h VO. La prescripción se puede hacer mediante receta con financiación (prescripción electrónica). Recomendar ingesta hídrica abundante (2L/24 h)

**Seguimiento analítico post administración:** Hemograma, perfil hepático (transaminasas) y perfil renal la primera semana después del inicio, y posteriormente cada 2 semanas hasta la finalización del tratamiento.

**3.6.2 Infección fetal confirmada por PCR en LA:** Se requiere una evaluación y un seguimiento ecográfico dirigido, de preferencia en un centro especializado, para determinar el pronóstico fetal/neonatal. Así mismo en el momento del diagnóstico, y en ausencia de anomalías ecográficas evidenciables, el pronóstico y el riesgo de secuelas guardará relación con el trimestre en el que se produjo la infección materna, con un

## PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

riesgo casi exclusivo para las infecciones del primer trimestre. Se debe informar del elevado valor predictivo de la NSG pero también de que las anomalías ecográficas o de la RM pueden tener una aparición tardía. El seguimiento aconsejado es:

- Ecografía en la unidad de infecciones cada 2-3 semanas.
- Neurosonografía cada 4 semanas
- RM intracraneal a las 30-32 semanas.
- RM precoz a las 26-28 semanas. Tiene menor valor predictivo negativo pero puede aportar información en presencia de anomalías ecográficas en el segundo trimestre

La evidencia de lesiones severas (*ver Tabla 2*) tiene un valor predictivo positivo elevado en cuanto al nacimiento de un recién nacido con lesiones y riesgo de secuelas graves. En estos casos se debe informar de la posibilidad de una ILE. Por otro lado, en ausencia de marcadores de SNC en la NSG y la RM realizadas hacia las 32 semanas el valor predictivo negativo en cuanto a daño neurológico y secuelas, excepto las auditivas, es próximo al 100%. Queda por definir el pronóstico a largo plazo de las anomalías leves aisladas del SNC (*ver Tabla 2*) que podrían relacionarse sobre todo con secuelas auditivas y ocasionalmente vestibulares.

### Tratamiento del feto infectado:

Los antivirales que se administran en vida posnatal (ganciclovir, valganciclovir) están contraindicados durante el embarazo por su posible toxicidad fetal.

**Valaciclovir:** Un primer estudio piloto que valoró la administración de valaciclovir a dosis elevadas (8g/24 h), en un grupo de embarazadas con feto infectado evidenció que se conseguían niveles terapéuticos tanto en la gestante como en sangre fetal (*Jacquemard F et al. BJOG 2007*) y un estudio fase II y rama única posterior (*Leruez-Ville et al., AJOG 2016*), observó que la administración de valaciclovir a dosis de 8g/24 h a gestantes con feto infectado y afectación leve-moderada se asociaba a un aumento significativo de recién nacidos asintomáticos, en comparación con una cohorte histórica de fetos de características similares sin tratamiento (82% asintomáticos versus 43%).

Con la evidencia disponible **es recomendable ofrecer el tratamiento con valaciclovir** a las gestantes con infección fetal en el primer trimestre confirmada en líquido amniótico (PCR – CMV positiva), tanto a aquellas con evidencia de lesiones fetales leves (de pronóstico incierto), como a las que no presentan lesiones en el momento del diagnóstico, por la posibilidad de evolutividad y aparición tardía de las lesiones (***Ver perfil del fármaco y contraindicaciones de su administración en el apartado 3.6.1.1***). En fetos con afectación ecográfica grave de mal pronóstico, el tratamiento ya no tendría utilidad. En caso de aceptación, debido a su utilización fuera de indicación, la paciente debe firmar un consentimiento informado (disponible en la página de consentimientos del centro).

## PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

- **Posología:** Valaciclovir 2g/6h VO. La prescripción se puede hacer mediante receta con financiación (prescripción electrónica). Recomendar ingesta hídrica abundante (2L/24 h)
- **Seguimiento analítico post administración:** Hemograma, perfil hepático (transaminasas) y perfil renal la primera semana después del inicio, y posteriormente cada 2 semanas hasta el parto.
- **Seguimiento fetal:** ecografías dirigidas y RM según se especifica en el punto 3.6.2 “Asesoramiento y seguimiento en caso de infección fetal confirmada”

### 3.7. Diagnóstico de infección congénita en el recién nacido y seguimiento:

La sospecha o el diagnóstico de infección fetal por CMV ha de constar en la historia pediátrica ya que se ha de confirmar en el recién nacido durante las 2 primeras semanas de vida, (también cuando el LA fue negativo) mediante determinación de DNA-CMV en orina o saliva. Una primera detección del virus a partir de las 3 semanas de vida puede corresponder a una infección adquirida intraparto o postnatalmente.

La identificación de un recién nacido con infección congénita por CMV hace necesario un estudio inicial de sintomatología para valorar la necesidad de tratamiento, y también en los recién nacidos asintomáticos un seguimiento los primeros años de vida para detección de posibles secuelas auditivas, y hacer posible una intervención precoz. Los neonatólogos remitirán al niño para seguimiento en el dispensario específico de Infecciones Pediátricas de Sant Joan de Déu.

### 3.8 Prevención primaria de la infección por CMV:

Todas las mujeres, especialmente las seronegativas conocidas, pero también aquellas con inmunidad desconocida, deberían recibir en el periodo perigestacional o lo antes posible en el primer trimestre de embarazo información sobre las medidas higiénicas profilácticas para prevenir la infección por CMV. Los niños menores de 3 años son la principal fuente de contagio. El lavado de las manos con agua caliente y jabón después del contacto con saliva y orina (cambio de pañales, alimentación, tocar juguetes...) y evitar el contacto íntimo con niños pequeños (besos en la boca, compartir cubiertos y vasos...) son las medidas más efectivas.

### 3.9. Estudio de infección por CMV en el feto muerto:

Además de la determinación de la serología materna (IgG e IgM), en el estudio de la pérdida gestacional de segundo trimestre y del feto muerto anteparto, se obtendrá de preferencia líquido amniótico para estudio PCR de CMV. En caso de no obtención de líquido amniótico se obtendrá un fragmento placentario (1 cm<sup>3</sup>) para el estudio de CMV (DNA-PCR) de la zona placentaria próxima al cordón umbilical y que incluya membranas fetales. Debe remitirse la muestra a Microbiología en un bote de urinocultivo con suero fisiológico.

### 3.10. Consejo preconcepcional con el antecedente de infección por CMV:

~~Para minimizar riesgos se recomienda un tiempo de espera de 6 meses desde el diagnóstico~~

## PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

---

de la infección hasta intentar una gestación. En caso de parto previo con feto infectado, los 6 meses se calculan desde el momento del parto. En las pacientes que queden embarazadas antes de este periodo (especialmente durante los 3 primeros meses), una posibilidad que puede ser útil para la detección de posible infectividad materna y riesgo de transmisión vertical es la determinación de viremias seriadas hasta las 14 semanas. En caso de positividad se debería ofrecer una amniocentesis a partir de las 17 semanas.

El seguimiento de la IgM hasta su negativización no es una buena herramienta ya que puede tener un patrón de descenso muy variable (2-3 meses o > 1 año).

### 4. VARICELA:

---

#### 4.1. Descripción del patógeno, clínica materna y epidemiología:

La varicela es una enfermedad exantemática producida por un DNA-virus de la familia *Herpesviridae* de elevada contagiosidad. Se transmite por vía respiratoria y principalmente a partir de las partículas virales presentes en las lesiones cutáneas. Varicela-zóster virus (VVZ) se puede transmitir por vía transplacentaria y está descrita la fetopatía por varicela. La transmisión perinatal cerca del momento del parto puede producir una infección neonatal muy grave.

La enfermedad se presenta en forma de brotes epidémicos preferentemente a finales de invierno y primavera y la seroprevalencia en mujeres de edad fértil es muy elevada (> 90%) pero puede ser más baja en gestantes procedentes de países tropicales y subtropicales (25-85%). Se calcula que la incidencia de varicela durante la gestación es de 2-3 por 1000.

#### 4.2. AFECTACIÓN MATERNA

##### 4.2.1. Clínica materna:

Produce una erupción cutánea máculo-pápulo-vesiculosa característica que se inicia preferentemente en la cara, y se extiende hacia el tronco y abdomen, acompañada de fiebre generalmente leve.

El periodo de incubación es de 13 a 17 días y produce 2 periodos de viremia: el primero a los 4-6 días del contagio y el segundo a los 10-14 días, 2 días antes de la aparición del exantema. El periodo de máxima contagiosidad (también intrauterina) va desde la 2ª viremia hasta la fase costrosa (desde 48h antes de la erupción hasta 5-7 días de su inicio).

**Herpes zóster:** A pesar de que el riesgo es bajo, el contacto con lesiones de herpes zóster, forma de reactivación del VVZ latente, también puede producir el contagio de la varicela en personas no inmunes. En gestantes inmunocompetentes, un episodio de herpes zóster durante la gestación no representa ningún riesgo de transmisión vertical.

Hay casos descritos de reinfección por varicela con erupción cutánea típica, pero el riesgo de enfermedad materna grave y afectación fetal es mucho menor.

## PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

---

### 4.2.2. Diagnóstico de infección materna:

La varicela en el adulto es sintomática y el diagnóstico es clínico, pero durante la gestación se recomienda obtener siempre una confirmación diagnóstica:

- **En presencia de lesiones activas:** PCR-VVZ (extracción y amplificación de DNA viral) de las lesiones de preferencia en fase vesicular con escobillón de nylon (envase de papel y plástico) y transporte del escobillón con medio de transporte para virus. Mantener la muestra en nevera (2-8°C).
- **Serología:** tanto la IgG como la IgM (es la 1ª que aparece) no se positivizan hasta los 3-5 días de la aparición del exantema. La IgG persiste toda la vida y la IgM acostumbra a desaparecer a los 2-3 meses.

### 4.2.3. Complicaciones maternas:

#### Neumonía por VVZ

Es la principal complicación en el adulto y afecta a 10-15% de los casos. La neumonía durante la gestación puede ser más grave principalmente a finales del 2º e inicio del 3er trimestre (27-32 s) con una mortalidad materna de hasta 3% a pesar del tratamiento. La neumonía acostumbra a producirse durante la 1ª semana del exantema y los síntomas iniciales son fiebre, tos seca y dificultad respiratoria.

Factores de riesgo de neumonía: tabaquismo; EPOC; inmunosupresión (por ej. pacientes bajo corticoterapia crónica); >100 lesiones cutáneas; 2º y 3er trimestre de la gestación.

- **Prevención de la neumonía:**
  - Aciclovir VO (800 mg 5 veces/día durante 5 días) o Valaciclovir vo (1g / 8 h). Indicado si inicio precoz (primeras 24-72 h de la aparición del exantema) en:
    - Gestantes > 20 semanas.
    - Gestantes con factores de riesgo de neumonía (descritos anteriormente) a cualquier edad gestacional.
  - Ingreso hospitalario (con aislamiento) y tratamiento con aciclovir EV en casos de:
    - Lesiones cutáneas muy extensas de > 6 días de evolución
    - Rash hemorrágico
    - Fiebre elevada persistente
    - Sintomatología respiratoria.
- **Tratamiento de la neumonía:** Ingreso hospitalario (con aislamiento de las otras gestantes) y aciclovir EV 10-15 mg/kg cada 8h durante 5-10 días y en casos graves (insuficiencia respiratoria) ingreso en la unidad de cuidados intensivos.

Otras complicaciones menos frecuentes de la varicela en el adulto pueden ser **hepatitis y encefalitis**.

### 4.2.4. Actuación ante la sospecha de gestante con varicela:

- Aislamiento de la paciente del resto de gestantes (box de urgencias individual minimizando el tiempo en la sala de espera). Colocación de mascarilla.

**PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN**

- Exploración clínica.
- Extracción de sangre para confirmación serológica.
- Valorar indicación de tratamiento con aciclovir/valaciclovir o de ingreso. En todas las gestantes con varicela se indicará tratamiento sintomático y medidas higiénicas de las lesiones para la prevención de sobreinfecciones bacterianas. Si no cumple criterios de ingreso, alta a domicilio lo antes posible con instrucciones de nueva consulta (fiebre elevada persistente, clínica respiratoria, rash hemorrágico)
- Citar en el dispensario de infecciones para asesoramiento y seguimiento, a partir de 15 días para evitar contagios.

**4.3. AFECTACIÓN FETAL: Síndrome de varicela congénita:**

El síndrome de varicela congénita incluye lesiones cicatriciales cutáneas siguiendo dermatomas, lesiones musculoesqueléticas (reducción de extremidades), afectación neurológica periférica, hipotonía, enfermedad ocular (microoftalmia, corioretinitis, catarata) y anomalías esfinterianas, intestinales y urinarias.

También puede producir otras anomalías graves menos específicas como CIR y defectos del SNC (atrofia cortical, retraso psicomotor, convulsiones) con una mortalidad del 30%.

Los hijos de madre con varicela durante la gestación, principalmente a partir de las 20 semanas, tienen riesgo de presentar algún episodio de **herpes-zoster** en los primeros 2 años de vida (3.8%).

**4.3.1. Riesgo de transmisión y de afectación fetal:**

La mayoría de los casos descritos de Sd.varicela congénita se producen en infecciones maternas antes de las 24 semanas, pero hay algún caso descrito hasta las 28 semanas. El riesgo de transmisión vertical aumenta con la edad gestacional y durante el periodo de riesgo fetal (<24 semanas) es del 10-15%. En la tabla 5 se muestra el riesgo de afectación fetal en función del momento de la infección materna.

VARICELA MATERNA	RIESGO DE AFECTACIÓN FETAL
< 12 semanas	0.5-1%
12-20 semanas	1.5-2%
21-24 semanas	< 0.5%
24-28 semanas	excepcional

Tabla 5: Riesgo de afectación fetal de varicela materna según edad gestacional

No está demostrado que la administración de aciclovir a la madre disminuya el riesgo de síndrome de varicela congénita.

**4.3.2. Seguimiento ecográfico y diagnóstico de infección fetal:**

## PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

Después de una **varicela materna antes de las 24 semanas** es importante un seguimiento ecográfico fetal dirigido que incluya una **neurosonografía a las 28 y 32 semanas**. También sería recomendable ofrecer una amniocentesis para el diagnóstico de infección fetal.

- **Amniocentesis:** La PCR- VVZ con cuantificación de la carga viral (RT-PCR) tiene una sensibilidad muy elevada en el LA siempre que se realicen al menos 5-6 semanas después de la infección materna y por encima de las 18 semanas de gestación. La amniocentesis está contraindicada en presencia de lesiones cutáneas maternas por riesgo de transmisión vertical durante la punción.

### Valorar realizar amniocentesis después de informar a la paciente si:

- Varicela materna  $\leq$  24 semanas.
- Varicela materna entre 24-28 semanas. En varicela materna a esta edad gestacional el riesgo del procedimiento invasivo supera al riesgo de afectación fetal por la infección.

### Interpretación del resultado:

- **DNA-VVZ indetectable:** Bajo riesgo de infección y de afectación fetal. No obstante, se recomienda añadir algún control ecográfico suplementario (por ej. a las 28 y 32 semanas).
- **DNA-VVZ positivo\*:** indica transmisión e infección fetal pero no necesariamente afectación fetal. En ausencia de marcadores ecográficos en el momento de obtener el resultado, el riesgo de varicela congénita es poco probable, pero se debe tener en cuenta que estos marcadores pueden ser de aparición tardía y ocasionalmente no aparecer. Existe poca información sobre el pronóstico fetal en caso de LA positivo pero el riesgo de algún tipo de secuela (incluyendo secuelas leves) podría ser de hasta un 20%. Los médicos de la Unidad de Infecciones darán a la paciente un asesoramiento detallado sobre los riesgos y el seguimiento a realizar.

El seguimiento en estos casos incluye además de las **ecografías específicas cada 2-3 semanas**, una **NSG mensual** y una **RM intracraneal y ocular** (30-32 semanas).

*\*A pesar de que con las técnicas de RT-PCR es muy infrecuente, se han descrito falsos positivos de PCR-VVZ en LA. Por este motivo, siempre que se obtenga un resultado positivo en ausencia de marcadores ecográficos específicos, es importante valorar la carga viral y/o confirmar el resultado con una 2ª muestra antes de decidir ninguna conducta.*

### 4.3.3. Marcadores ecográficos de afectación fetal:

- Defectos de extremidades, malposiciones, amputaciones parciales o acortamientos
- Calcificaciones de tejidos blandos

## PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

---

- Microcefalia (<-3DS)
- Hidrocefalia
- Porencefalia
- Anomalías del córtex cerebral (polimicrogiria)
- Focos ecogénicos: SNC, intestino, pulmones
- CIR
- Polihidramnios
- Placentomegalia

La **eco 3D** puede ayudar en el diagnóstico de defectos de extremidades y de partes blandas.

La **RM** intracraneal y ocular, principalmente a partir de las 32 semanas, complementa el diagnóstico de defectos de SNC sobre todo las anomalías corticales y los defectos oculares (microoftalmia, catarata).

### 4.4. Varicela materna en el momento del parto y varicela neonatal:

Cuando la varicela materna aparece en los 5 días previos al parto o en los 2 días subsiguientes (inicio de la viremia), el riesgo de varicela neonatal grave es muy elevado ya que la transmisión vertical es elevada (>50%) y el recién nacido puede no tener todavía anticuerpos protectores de origen materno, que van apareciendo progresivamente a partir de los 3-7 días del inicio del exantema.

Por este motivo debe intentarse frenar el parto durante los 7 días posteriores a la aparición del exantema:

- Ingreso con medidas de aislamiento
- Tratamiento tocolítico
- Aciclovir VO (800 mg 5 veces/día) o valaciclovir (1g/8h VO) para prevención de la neumonía. No está demostrado que la administración de aciclovir prevenga la transmisión ni la gravedad de la infección neonatal.
- Aciclovir EV (10-15 mg/kg cada 8h) en caso de varicela grave o neumonía varicelosa. En estos casos, el parto representa también un riesgo materno muy importante (trombocitopenia, hemorragia, CID y hepatitis). Debe tenerse en cuenta para aplicar las medidas de soporte necesarias.

En la fase de elevada contagiosidad (primeros 5-7 días del rash), la anestesia loco-regional está contraindicada por el riesgo de transmisión viral al SNC (la anestesia intratecal presenta mayor riesgo que la anestesia peridural). En la fase regresiva de la infección (>5-7 días des de la aparición del rash) la anestesia loco-regional en zonas cutáneas libres de lesiones ya no está contraindicada.

#### 4.4.1. Medidas de aislamiento en el momento del parto y en el puerperio:

La madre mantendrá el aislamiento del resto de gestantes hasta la fase costrosa de todas las lesiones. El recién nacido requiere aislamiento del resto de recién nacidos, pero no requiere aislamiento de la madre.

**La lactancia materna no está contraindicada**

## PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

### 4.5. Tratamiento neonatal:

La administración profiláctica precoz de IG-VVZ (uso compasivo) o en su defecto de IG polivalente EV a los recién nacidos con parto en los 2 días previos o 7 días posteriores a la aparición del rash materno, disminuye la mortalidad y la gravedad del cuadro. Deben monitorizarse los signos de infección en el recién nacido hasta los 28 días de vida para poder iniciar de forma precoz el tratamiento con Aciclovir EV.

### 4.6. Seguimiento de los hijos de madre con varicela durante la gestación:

Se derivará al dispensario específico de Infecciones Pediátricas de St Joan de Deu a todos los hijos de madre con antecedente de VZ durante la gestación (< 28 semanas) para confirmar/descartar la transmisión intrauterina y permitir detección de posibles lesiones oculares. La evidencia de IgM-VVZ en sangre del recién nacido (baja sensibilidad, alrededor del 25%), la persistencia de IgG-VVZ más allá de los 7 meses de vida, o la aparición de herpes zoster en los 2 primeros años de vida confirman el diagnóstico de transmisión intrauterina. La negativización de la IgG materna a los 7 meses de vida permitirá descartar la infección congénita.

### 4.7. Profilaxis post-exposición materna:

En gestantes no inmunes, después de una **exposición significativa** a varicela (*contacto doméstico, contacto "cara a cara" con caso índice o misma habitación > 15 min*) en cualquier trimestre de la gestación, es recomendable **administrar inmunoglobulina (IG) profiláctica durante las primeras 72-96 h** del contacto (la administración de IG tiene algún efecto hasta 10 días después del contacto).

Debido a que hay muy pocas gestantes susceptibles (< 10%), antes de la administración de IG, se debe **confirmar la ausencia de inmunidad solicitando una IgG-VVZ urgente** (resultado en 24-48h previo contacto con el Servicio de Microbiología) a todas aquellas gestantes que no recuerden haber pasado la infección ni estar vacunadas. **No solicitar la IgM ya que podría retrasar el circuito y no aporta ningún beneficio en el contexto de un contacto.** El circuito de actuación y la pauta de tratamiento está disponible en el **Anexo 3**.

La IG específica de VZ no está disponible en nuestro medio y la profilaxis se efectúa con IG polivalente que tiene una efectividad del 50-65%.

En caso de fracaso de la profilaxis, el periodo de incubación puede ser más largo, de hasta 28 días, y la varicela cursa de forma más leve.

El efecto de la IG tiene una **duración de 3 semanas**. En caso de nuevo contacto de riesgo a partir de este periodo de tiempo, es conveniente administrar una nueva dosis.

### 4.8. Vacunación de la varicela:

Al tratarse de una vacuna con virus atenuados, su administración está contraindicada durante la gestación. Después de su administración se debe recomendar evitar la gestación durante 1 mes. No obstante, no hay casos descritos de afectación congénita y en ningún caso está justificada una interrupción de la gestación después de una administración accidental durante el primer

## PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

---

trimestre.

La vacunación en el adulto (2 dosis separadas por un intervalo de 6 a 8 semanas) proporciona una protección del 99%. La vacunación no está contraindicada durante la lactancia materna.

**Sería conveniente garantizar la inmunidad de la varicela a toda mujer antes de quedar gestante.**

### 5. HERPES SIMPLE VIRUS:

---

#### 5.1. Descripción del patógeno, clínica materna y epidemiología:

HSV-1 y HSV-2 son DNA-virus de la familia *Herpeviridae*, con antígenos comunes y provocan en el huésped la producción de anticuerpos heterólogos con cierta capacidad para neutralizar los 2 virus. La transmisión del virus requiere un contacto directo e íntimo de persona a persona. HSV tiene un periodo de incubación variable, de entre 2 y 12 días. El contacto inicial suele ser con el HSV-1 durante la primera infancia, produciendo una infección subclínica en el 90% de los casos, o gingivostomatitis y herpes labial en el 10% restante. A partir del inicio de la actividad sexual, sobre todo HSV-2 (pero también HSV-1) producen la infección genital que se transmite, en la mayoría de las ocasiones, a partir de un portador asintomático.

La seroprevalencia en el adulto es de 60-75% para HSV-1 y de 11-30% para HSV-2.

La transmisión vertical del virus en el momento del parto puede producir una infección neonatal muy grave.

En función de la existencia de anticuerpos previos, el herpes genital se puede presentar en 3 estadios diferentes:

- **Herpes genital primario:** se produce en ausencia de anticuerpos HSV-1 o HSV-2. Puede ser una infección asintomática o estar asociada a sintomatología severa con lesiones herpéticas, sintomatología sistémica y adenopatías inguinales. La excreción del virus por el tracto genital puede persistir durante 3 meses.
- **Primer episodio de herpes genital no primario:** primer episodio de lesiones genitales en paciente con anticuerpos previos HSV-1. La sintomatología suele ser menos intensa y de menor duración, sin manifestaciones sistémicas y con excreción genital del virus más breve.
- **Infección recurrente:** HSV queda latente y tiene una elevada capacidad de reactivación. Las lesiones acostumbran a ser confinadas y de duración más corta. Durante los episodios subclínicos se produce también excreción viral y posible contagio.

## 5.2. Transmisión perinatal:

El herpes neonatal es una infección sistémica grave con elevada morbi-mortalidad e incidencia variable (1.6-20 /100.000 nacimientos). La mayoría de las infecciones se adquieren en el canal del parto a partir de secreciones maternas infectadas, pero el herpes neonatal también puede adquirirse postnatalmente. Está también descrita la transmisión por vía hematogena. Por tanto, las **3 formas de transmisión perinatal** son:

- **Infección congénita por HSV (5% de las infecciones neonatales):** transmisión intrauterina a partir de la vía hematogena en fase de viremia materna, o ascendente con membranas íntegras. La transmisión intrauterina de HSV es extremadamente infrecuente y sólo se produce en < 5% de las infecciones herpéticas primarias (pueden ser asintomáticas). Si se produce la transmisión existe un mayor riesgo de aborto y de parto prematuro. HSV tiene escasa capacidad teratógena, pero hay casos aislados descritos de defectos después de infección materna en el 1º y 2º trimestre. Produce una infección diseminada con predominio de lesiones cutáneas, oculares y de SNC. HSV-2 tiene más capacidad de afectación del SNC.

**Marcadores ecográficos descritos:** Microcefalia, hidranencefalia, calcificaciones intracraneales, microoftalmia, lesiones cutáneas (engrosamiento de la piel, hiperecogenicidad cutánea), CIR, hidrops fetal

- **Infección neonatal por transmisión ascendente durante el trabajo de parto:** es la forma más frecuente (**85% de las infecciones neonatales**). Se produce a partir de secreciones maternas infectadas y tras la amniorraxis (más frecuente HSV-2). El riesgo de adquirir la infección durante el parto es variable y depende del tipo de enfermedad materna:
  - Herpes genital primario: 50% transmisión vertical
  - Primer episodio de herpes genital no primario: 33% transmisión vertical (presencia de Ac heterólogos)
  - Herpes recurrente: 1-3% transmisión vertical
- **Infección postnatal: (10% de las infecciones neonatales).** El RN adquiere la infección postparto por vía horizontal (más frecuente HSV-1)

Hay que tener en cuenta que el 70% de neonatos infectados proceden de madres con infección asintomática o no reconocida.

## 5.3. Diagnóstico de infección por HSV:

### 5.3.1. Cultivo celular/PCR de las lesiones genitales:

En presencia de lesiones compatibles se debe obtener el material de la base de las lesiones para cultivo viral o PCR. La sensibilidad de las técnicas de PCR (extracción y amplificación de DNA viral) es más elevada sobre todo en ausencia de lesiones o en lesiones recurrentes (>90%)

## PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

---

y es la técnica de elección en nuestro centro. La toma de la muestra se realiza con una torunda (escobillón de nylon envase de papel y plástico), preferentemente del líquido que contienen las vesículas que se introduce en un tubo con medio de transporte de virus. Mantener la muestra a 4°C (NO congelar).

Tanto las técnicas de cultivo celular como de PCR son tipo viral específicas (HSV-1 i 2).

### 5.3.2. Diagnóstico serológico:

Los test disponibles en general no son tipo-viral específico y no distinguen entre HSV-1 y 2. Son positivos en el 70-80% de las gestantes. Por lo tanto, no está indicada la determinación serológica en pacientes con lesiones compatibles, ni tampoco tiene ninguna utilidad en las gestaciones con feto CIR, marcadores ecográficos compatibles con infección congénita, ni en el protocolo de estudio del feto muerto. La **serología tipo-viral específico** está disponible en el laboratorio del Hospital Clínic y se reserva para casos seleccionados como el de gestante con primer episodio de herpes genital en las últimas semanas de embarazo (diagnóstico por PCR o cultivo) para confirmar la ausencia de anticuerpos homólogos antes de indicar una cesárea electiva.

La determinación de IgM de HSV no está validada y no se utiliza.

### 5.3.3. DNA-HSV en LA:

La detección de DNA-viral en LA (PCR) tiene una sensibilidad y especificidad elevadas para el diagnóstico de infección congénita por HSV-1 y 2. Forma parte del estudio que debemos realizar en LA cuando existen anomalías ecográficas compatibles con infección fetal (*ver **anexo 1 al final del protocolo***) y, en particular, si hay afectación del SNC o hidrops fetal.

En gestantes con sospecha de primoinfección herpética durante el 1er y 2º trimestre, no hay indicación de amniocentesis para estudio de DNA-HSV en LA. Se puede individualizar la realización del procedimiento sólo en caso de infección materna con afectación clínica sistémica (riesgo de viremia y ausencia de anticuerpos protectores maternos) y siempre pasadas 5-6 semanas de la infección materna y a partir de las 18 semanas de gestación.

### 5.4. Tratamiento del herpes genital durante la gestación, conducta intraparto y vía del parto (*ver Tabla*):

El principal objetivo del tratamiento del herpes genital es la prevención de la transmisión vertical en el momento del parto. La realización de una **cesárea en presencia de lesiones herpéticas al inicio del trabajo de parto** (sobre todo lesiones primarias), y la disminución de la excreción viral asintomática administrando **aciclovir/valaciclovir a gestantes seleccionadas**, son las mejores medidas profilácticas de las que se dispone. Las dosis supresoras de aciclovir y valaciclovir recomendadas durante la gestación son más elevadas que las que se administran a pacientes no gestantes con herpes recurrente. Han demostrado disminuir las recurrencias (RR 0.25) y la necesidad de cesárea (RR 0.27).

---

## PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

### 5.4.1. Infección materna primaria durante la gestación:

- **Aciclovir VO 400mg/8h** (aciclovir 200, 2comp/8h) o **valaciclovir VO 1g /12 h** durante 7-10 días en el momento del diagnóstico clínico en cualquier trimestre de la gestación. El tratamiento reduce el tiempo de curación de las lesiones y la duración de la excreción viral. En episodios graves de herpes materno o en herpes diseminado se administrará aciclovir EV (5-10 mg/kg ev cada 8h de 2 a 7 días y seguir con tratamiento oral hasta completar 10 días).
- A todas las gestantes con primoinfección durante la gestación, se recomienda **pauta supresora con aciclovir VO 400 mg/8h** (Aciclovir 200 mg, 2 comp/8h) o **valaciclovir VO 500mg/12h a partir de las 36s, y hasta el día del parto**, para evitar la excreción viral y la aparición de lesiones en el momento del parto.
- Siempre que se diagnostique un primer episodio de herpes genital en el momento del parto, se realizará una cesárea tan pronto como sea posible independientemente del tiempo de amniorraxis. Se realizará también una cesárea electiva a todas las gestantes que hayan presentado **una primoinfección de herpes genital en las 6 semanas previas al parto en ausencia de anticuerpos homólogos o si la determinación de anticuerpos homólogos no ha sido realizada** (riesgo alto de excreción viral en ausencia de anticuerpos maternos). En caso de no aceptación materna de cesárea (riesgo de transmisión vertical en parto vaginal > 40%) estaría indicado administrar aciclovir EV (10 mg/kg cada 8 h) a la madre durante el parto.
- Los neonatólogos deben conocer el antecedente de la primoinfección materna para realizar cultivos, seguimiento neonatal y valorar la administración de aciclovir EV para prevenir una infección neonatal grave.

### 5.4.2. Infección materna recurrente durante la gestación (Tabla 6):

- Las lesiones recurrentes suelen ser más leves y suelen desaparecer en menos de 7 días. Se recomienda la administración precoz de aciclovir 400 mg VO/ 8h durante 5 días. (Aciclovir 200 mg, 2 comp/8h) o de valaciclovir VO 500 mg /12 h durante 3 días. En casos muy leves o si la paciente no consulta al inicio del brote se puede obviar el tratamiento.
- En gestantes con recurrencia clínica durante la gestación, se recomienda **pauta supresora con aciclovir VO 400 mg/8h** (Aciclovir 200, 2 comp/8h) o **valaciclovir VO 500 mg /12h a partir de las 36 semanas**, para evitar un episodio en el momento del parto.
- La **cesárea** electiva sólo está indicada cuando la paciente presenta un **brote en el momento del parto** o síntomas prodrómicos (dolor vulvar, quemazón) independientemente del tiempo de amniorraxis. Un episodio de herpes en cualquier otro momento de la gestación no es indicativo de realizar una cesárea. El parto vaginal en presencia de lesiones de herpes genital recurrente representa un riesgo de herpes

**PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN**

neonatal muy bajo (1-3%). En caso de parto vaginal inevitable o preferencia de parto vaginal (con información de riesgo neonatal y consentimiento informado firmado), deben evitarse procedimientos invasivos (monitorización de FCF invasiva, microtoma de sangre fetal) y una amniorrexis prolongada. En esta situación y en el caso de RPM  $\geq$  35 s se indicaría una finalización activa de la gestación sin optar por una conducta expectante.

- La realización de cultivos seriados para identificar a las gestantes con excreción asintomática del HSV no está indicada.
- Los neonatólogos deberán conocer el antecedente de herpes genital recurrente materno para realizar cultivos y seguimiento del recién nacido.

	<b>PRIMOINFECCIÓN</b> durante la gestación	<b>RECURRENCIA</b> durante la gestación
<b>TRATAMIENTO BROTE AGUDO</b> - Aciclovir oral 400mg/8h - Valaciclovir 500mg-1g/12h	Sí  7-10 días	¿?  3-5 días
<b>PAUTA SUPRESORA</b> - Aciclovir oral 400mg/8h - Valaciclovir 500mg/12h	Sí  > 36 sem < Parto	Sí  > 36 sem < Parto
<b>RIESGO TV INTRAPARTO</b>	40-50%	1-3%
<b>CESÁREA</b>	Si infección en el momento del parto o 6 semanas previas con ausencia (o no determinación) de IgG homóloga	Si brote en el momento del parto.

Tabla 6. Tratamiento del herpes genital durante la gestación y vía del parto

**5.4.3. RPM pretérmino (< 34.6s) en gestantes con infección activa por HSV:**

- En **primoinfecciones maternas** en el momento de la RPM, el riesgo de transmisión vertical es muy elevado (>40%). Se individualizará el caso en función de la edad gestacional, valorando de acuerdo con Neonatología, el momento más adecuado para la finalización. Si se decide conducta expectante, se administrará tratamiento con aciclovir EV (5-10 mg/kg cada 8 h) para disminuir el riesgo de transmisión vertical antes del parto. La duración del tratamiento con aciclovir EV dependerá de la edad gestacional y se administrará hasta un máximo de 7-10 días valorando posteriormente de forma individualizada la terapia supresora VO hasta el momento del parto. Si el periodo transcurrido desde la aparición del herpes hasta el parto es superior a 6 semanas (o si se confirma la presencia de IgG tipo-viral específico homóloga) y en ausencia de lesiones en el momento del parto, podrá optarse por un parto vaginal.
- En gestaciones con **infección materna recurrente** en el momento de la RPM, se administrará la pauta de tratamiento habitual con aciclovir VO o valaciclovir VO y el

## PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

---

seguimiento de la gestación será el mismo que el de toda gestante con RPM (*ver guía clínica específica*). Si persisten las lesiones en el momento de indicar la finalización, se realizará una cesárea electiva.

### 5.5. Riesgo de procedimientos invasivos en gestantes con infección por HSV:

En gestantes con episodios de herpes recurrente no está contraindicado realizar un procedimiento invasivo transabdominal (amniocentesis, biopsia corial o cordocentesis) en presencia de lesiones genitales activas. Se recomienda evitar los procedimientos invasivos transcervicales (biopsia corial) hasta la resolución de las lesiones genitales.

### 5.6. Aspectos neonatales:

Los recién nacidos hijos de madre con herpes genital o sospecha de infección herpética, deben permanecer aislados (excepto de la madre) para evitar la infección de otros neonatos. En caso de sospecha clínica de infección neonatal se debe iniciar tratamiento con Aciclovir ev de forma inmediata.

**La lactancia materna no está contraindicada**

## 6. SÍFILIS:

---

### 6.1. Descripción del patógeno y epidemiología:

La sífilis es una infección sistémica producida por una espiroqueta *Treponema Pallidum* que tiene dos vías de transmisión: sexual y transplacentaria.

En los últimos años se ha asistido a un incremento importante de los casos de sífilis y es fundamental que el cribado gestacional permita su detección para evitar un incremento de sífilis congénita. En nuestro entorno los factores epidemiológicos asociados a un riesgo elevado de exposición son: consumo de tóxicos, promiscuidad sexual, infección VIH, antecedente de otras ETS, gestantes adolescentes, gestantes procedentes de áreas con prevalencia elevada de la infección (Sudamérica, Europa del este, África subsahariana).

Es importante recalcar que la sífilis no confiere inmunidad duradera y las reinfecciones son posibles.

### 6.2. Clínica de la infección materna:

El curso clínico de la enfermedad engloba varias etapas:

- **Sífilis primaria:** el chancro aparece en el lugar de inoculación tras un periodo de incubación de 21 días de media (puede variar de 10-90 días). Se trata de una úlcera indolora asociada a adenopatías regionales y puede estar oculta en la mucosa vaginal, rectal u oral. Sin tratamiento médico, las úlceras desaparecen en 3-6semanas.

## PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

- **Sífilis secundaria:** resulta de la diseminación del *T. Pallidum* y es el periodo de máximo contagio. Aparece a las 3-8 semanas de la lesión primaria. Cursa con rash cutáneo maculopapuloso, papuloescamosos o pustuloso con afectación característica palmo-plantar o con afectación de mucosas. Ocasionalmente pueden aparecer síntomas constitucionales tales como anorexia, fiebre y artralgias. La clínica de esta etapa se resuelve sin tratamiento en 2-6 semanas, pasando a una fase latente.
- **Sífilis latente:** periodo subclínico sólo diagnosticable por serología. Se divide en:
  - Sífilis latente precoz: < 1 año de la primoinfección.
  - Sífilis latente tardía: > 1 año o fecha de la primoinfección desconocida.
- **Sífilis terciaria y cuaternaria:** puede aparecer tras años de sífilis latente, incluye gomas sífilíticas, alteraciones cardíacas, auditivas y neurosífilis. Es poco frecuente desde la introducción de la penicilina pero puede darse hasta en 1/3 de los pacientes nunca expuestos al tratamiento.

### 6.3. Diagnóstico de infección materna:

#### 6.3.1. Diagnóstico clínico:

Se deberá sospechar la infección ante cualquier úlcera genital indolora o ante una úlcera, independientemente de su localización, que no cura en 2 semanas.

**Ante cualquier rash cutáneo generalizado en una gestante, se deberá realizar una serología de sífilis** para descartar un secundarismo.

La sospecha diagnóstica deberá ser siempre confirmada mediante estudio serológico (pruebas reagínicas y treponémicas) y en caso de lesión visible también con estudio microbiológico.

#### 6.3.2. Diagnóstico microbiológico de las lesiones (PCR):

En caso de úlcera genital o lesión sospechosa, se debe obtener una muestra del exudado de la lesión con escobillón habitual en medio de transporte (Amies). Conservar en nevera a 2-8 °. En el laboratorio de Microbiología se cursa un estudio de PCR múltiple (*T. Pallidum*, *H. Dukrey* y *Chlamydia T*).

#### 6.3.3. Diagnóstico serológico (Tabla 7):

##### Tests no treponémicos o reagínicos: VDRL y RPR

Detectan anticuerpos no específicos y reflejan el grado de actividad de la enfermedad en títulos. Son útiles para evaluar la respuesta al tratamiento y evolución de la infección. Se pueden negativizar con el tiempo, incluso sin tratamiento, sobre todo en fases avanzadas. En hasta 50% de pacientes correctamente tratados pueden persistir títulos positivos bajos sin que ello signifique un fracaso terapéutico.

**Falsos positivos:** en algunas situaciones y en ausencia de infección luética pueden aparecer títulos positivos bajos (en general  $\leq 1:8$ ): gestación, usuarios de drogas por vía parenteral,

**PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN**

enfermedades autoinmunes, neoplasias, infecciones bacterianas, víricas (VIH, VEB, virus hepatotropos) o por micobacterias, paludismo, vacunaciones.

**Falsos negativos:** periodo inicial de la enfermedad (25%), infección VIH, fenómeno prozona por exceso de anticuerpos (2% en sífilis secundaria).

**Tests treponémicos: ELISA, TPHA, FTA-Abs**

Consiste en la determinación de anticuerpos específicos antitreponema. Presentan una alta sensibilidad y especificidad. Los tests TPHA y ELISA IgG son equivalentes. Actualmente se está generalizando el uso de las técnicas de ELISA por su automatización. Si las IgG son positivas, el laboratorio determina las IgM. Se positivizan en la primoinfección antes que las pruebas reagínicas, sobre todo las IgM (90% treponémicas vs 75% VDRL). Las IgM persisten 2-3 meses y las IgG pueden persistir positivas toda la vida en el 85% de pacientes correctamente tratados.

**6.4. Cribado durante la gestación:**

Se deberá solicitar a toda embarazada en la primera visita obstétrica ELISA IgG treponémico (o TPHA). En caso de resultado positivo, el laboratorio determinará directamente el VDRL o RPR (valoración de actividad) y en caso de ELISA las IgM treponémicas (valoración temporal).

En caso de VDRL negativo y sin historia previa de tratamiento, se realizará una 2ª prueba treponémica confirmatoria, que en nuestro centro será un inmunoensayo en línea (line immunoassay, LIA).

Si la paciente pertenece a un grupo de riesgo, se repetirá el cribado en el tercer trimestre.

En gestantes no controladas se deberá realizar la serología en el momento del parto.

REAGÍNICAS	TREPONÉMICAS	INTERPRETACIÓN	CONDUCTA
-	-	- No infección - Infección muy reciente	Si clínica sugestiva o sospecha de contagio, repetir en 2-3 sem
+	+	- Infección confirmada o tratada recientemente	Tratamiento si no tto previo
+	-	- Probable falso positivo (títulos <1/8)	Repetir en 3 sem para confirmar
-	+	- Infección antigua (tratada o tratamiento incompleto) - Infección reciente si IgM positiva	Confirmación del resultado (LIA) si no antecedentes de tratamiento Tratamiento si no tto previo o sospecha de tto incompleto

Tabla 7. Interpretación serológica de la sífilis.

Se remitirá a la/s parejas sexuales al **Hospital de Día ITS H.Clínic (Ext 5526)** o al CAP de referencia para estudio.

En caso de sífilis confirmada se realizarán cultivos genitales para descartar otras ITS (*ver cultivos detallados en anexo 5*).

**PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN**

La sífilis es una **enfermedad de declaración obligatoria**. La declaración la realiza el servicio de Microbiología

**6.5. Transmisión intrauterina y afectación fetal:**

La transmisión intrauterina del *T. Pallidum* puede ocurrir a partir de las 14 semanas con un incremento a medida que avanza la gestación y que es proporcional al grado de espiroquetemia. El riesgo de transmisión los primeros 4 años de la infección es elevado por espiroquetemias frecuentes. En ausencia de tratamiento el riesgo de transmisión intrauterina se detalla en la Tabla 8:

Sífilis materna	Transmisión vertical
Primaria/Secundaria	60-100%
Latente precoz (<1 año)	40%
Latente tardía(>1 año)	10%
Terciaria/Neurosífilis	10%

Tabla 8. Riesgo de transmisión vertical de la sífilis materna

**6.6. Sífilis congénita:**

Si la gestante infectada no recibe tratamiento con penicilina durante la gestación y se produce la transmisión intrauterina, la asociación a resultados perinatales adversos es elevada e incluye:

- 40% aborto espontáneo o muerte perinatal (más frecuente en sífilis primaria y secundaria)
- 40% sífilis congénita neonatal con riesgo elevado de parto prematuro, CIR y anomalías congénitas sobre todo a nivel musculoesquelético y neurológico

**Los marcadores ecográficos de sífilis congénita** pueden aparecer y son secundarios a los efectos de la propia infección y a la reacción inmunológica fetal. No suelen aparecer antes de las 18-20 semanas. Los más frecuentes son:

- Hepatoesplenomegalia (80%) (*ver valores de normalidad en Anexo 6*)
- Signos de anemia (33%) (Doppler PVS-ACM > 1.5 MoM)
- Placentomegalia (30%). Se define como grosor placentario máximo > 4 cm
- Polihidramnios (12%)
- Ascitis/Hidrops fetal (10%)

**Clínica neonatal:** La mayoría de los signos guía aparecen después de la primera semana de vida. Si después del nacimiento no se diagnostica la infección congénita (rinitis, ~~hepatoesplenomegalia, ictericia, rash, linfadenopatía, lesiones óseas...~~) y no se realiza el

## PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

tratamiento adecuado, 40% de los neonatos desarrollarán sífilis congénita tardía que representa la expresión evolutiva de la noxa intraútero y es irreversible a pesar del tratamiento.

### 6.7. Tratamiento materno:

El tratamiento con penicilina es muy efectivo, sobre todo cuando se administra en el 1º y 2º trimestre. Es importante tratar lo antes posible los casos sintomáticos y también los asintomáticos diagnosticados a partir del cribado serológico gestacional (independientemente de los títulos serológicos), siempre que no exista seguridad de que la paciente haya realizado un tratamiento correcto previamente. En los casos de diagnóstico de **sífilis < 1 año** (primaria, secundaria y latente precoz) durante el embarazo es recomendable administrar una **2ª dosis de penicilina G Benzatina** siguiendo la pauta detallada en la Tabla 9:

<b>Sífilis primaria, secundaria o latente precoz (&lt;1año)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Penicilina G Benzatina 2,4 M U IM y repetir a los 7 días (<b>2 dosis</b>) (ingreso para administrar 1ª dosis si EG &gt; 24 semanas)</li></ul>
<b>Sífilis latente tardía (&gt; 1año) o imposibilidad de datar la infección</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Penicilina G Benzatina 2,4 M U IM/semana, durante 3 semanas (<b>3 dosis</b>)</li></ul>

Tabla 9. Tratamiento de la sífilis durante la gestación

Debido a que los niveles de penicilina presentan un descenso significativo en el suero materno a partir de los 7 días es importante respetar el intervalo entre dosis para evitar descensos del nivel terapéutico en el feto. En caso de retraso en la administración entre dosis >2 días (intervalo >9 días entre dosis) es recomendable repetir nuevamente la pauta completa (*CDC recommendation 2021*).

#### 6.7.1. Reacción de JARISCH-HERXHEIMER:

Cuadro clínico de fiebre, cefalea y mialgias en las primeras 24 h del tratamiento debido a la destrucción treponémica. Es frecuente en gestantes tratadas por sífilis primaria ó secundaria a partir del segundo trimestre de gestación (40%).

Pueden aparecer amenaza de parto prematuro, pérdida de bienestar fetal y se han descrito casos de muerte fetal intraútero, pero el beneficio del tratamiento supera a los riesgos. Debe recomendarse a la gestante que consulte a urgencias en caso de fiebre, dinámica uterina o disminución de movimientos fetales. En casos de infección primaria y secundaria > 24 semanas se ingresará a la paciente en observación durante 24 h para la administración de la 1ª dosis de penicilina. El tratamiento de la reacción de Jarisch-Herxheimer es sintomático con hidratación EV, antitérmicos, tocolítics, control del bienestar fetal y en casos graves con corticosteroides.

## PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

---

### 6.7.2. Eficacia del tratamiento y control de la respuesta:

**A. Materno:** Se deberá realizar una nueva determinación de títulos VDRL/RPR a los 3, 6 meses y en el momento del parto. El tratamiento se considera efectivo si a los 6 meses hay una disminución de 4 veces en los títulos de VDRL/RPR (equivalente a disminución en 2 diluciones, por ejemplo, de 1:16 a 1:4 o de 1:32 a 1:8). Si no es así, se debe realizar nueva serología VIH y considerar el diagnóstico de neurosífilis.

Durante la gestación puede no dar tiempo a valorar la evolución serológica antes del parto. Por ese motivo, se considera indicado repetir la misma pauta de tratamiento si los títulos VDRL a los 3 meses de finalización del tratamiento no han disminuido.

En caso de lúes activa, o cuando no se haya comprobado la respuesta serológica durante la gestación por tiempo transcurrido insuficiente, se remitirá a la paciente al **Hospital de Día ITS H.Clínica (Ext 5526)** para posterior seguimiento.

**B. Fetal:** El tratamiento durante la gestación con penicilina consigue el tratamiento de la infección fetal en la mayoría de los casos. Existen situaciones de mayor riesgo de afectación fetal a pesar del tratamiento:

- Parto antes de 30 días de finalizar el tratamiento
- Diagnóstico y tratamiento en el 3er trimestre
- Evolución desfavorable del título de anticuerpos
- Tratamiento tras aparición de anomalías ecográficas

### 6.7.3. Alergia a penicilina:

Se recomienda desensibilización oral o endovenosa en ambiente hospitalario. Las pautas antibióticas alternativas no contraindicadas durante la gestación no son suficientemente eficaces para tratar la infección materna y prevenir la sífilis congénita (eritromicina, azitromicina) o bien no han estado suficientemente probadas (ceftriaxona).

### La lactancia materna no está contraindicada

### 6.8. Seguimiento neonatal:

Siempre que haya habido una sospecha de sífilis materna durante la gestación, debe constar en la historia pediátrica para que los neonatólogos hagan una valoración adecuada del recién nacido y un seguimiento clínico y serológico en el dispensario específico de Infecciones Pediátricas de Sant Joan de Déu.

## 7. PARVOVIRUS B19:

### 7.1. Descripción del patógeno, clínica y epidemiología:

Parvovirus B19 es un DNA virus de transmisión respiratoria que pertenece a la familia *Parvoviridae* y produce el megaeritema epidémico, también llamado eritema infeccioso o quinta enfermedad. Aparece en forma de brotes epidémicos al final del invierno e inicio de la primavera, afectando de forma predominante a niños de escuela primaria.

Entre 6 y 12 días después del contagio, se produce una viremia acompañada de un cuadro febril leve. Es el periodo de mayor contagiosidad con una duración de entre 4 y 7 días. Debido al especial tropismo del virus por las células precursoras eritroides, produce, en grado variable, una anemia aplásica transitoria que sólo es grave en pacientes con trastornos hemolíticos crónicos. Finalizada la fase de viremia, aparece el exantema macular característico, que se inicia y predomina en las mejillas, extendiéndose posteriormente hacia el tronco y parte proximal de las extremidades.

En el adulto, es una infección generalmente asintomática, pero puede causar febrícula, artralgias o artritis (sobre todo en mujeres: 60%) afectando rodillas, muñecas, tobillos y articulaciones interfalángicas proximales.

La seroprevalencia en mujeres gestantes es del 35-65%. El riesgo de infección en gestantes no inmunes es elevado: 50% después de una exposición doméstica y 20-30% después de una exposición laboral (maestros).

La incidencia de infección durante la gestación es del 1-2%, pero puede llegar a ser del 10-15% en periodos de epidemia (sobre todo al final del invierno e inicio de primavera).

Parvovirus B19 confiere inmunidad persistente y no se han descrito reinfecciones.

### 7.2. Transmisión intrauterina y repercusión fetal:

#### 7.2.1. Transmisión fetal:

Es elevada, del 30-40%, con un ligero incremento en el 2º trimestre (55%), pero el riesgo de afectación fetal es bajo y no se ha descrito teratogénesis (*ver Tabla*)

#### 7.2.2. Afectación fetal:

PV B19 puede producir en el feto: anemia aplásica severa por interferencia con la eritropoyesis en la médula ósea e hígado, plaquetopenia, miocarditis, miocardiopatía dilatada, insuficiencia cardíaca congestiva, hídrops, abortos y muerte intrauterina. El riesgo de afectación fetal depende del trimestre de la gestación (Tabla 10). El riesgo global puede llegar al 20% en infecciones maternas antes de las 20 semanas, pero es mucho menor posteriormente.

- **Hídrops fetal:** es la complicación más frecuente, y es secundario a anemia fetal. La miocarditis también puede intervenir en su patogénesis. Globalmente aparece en el 4% de las infecciones gestacionales pero puede llegar al 10-12% en infecciones aparecidas entre las 9 y 20 semanas que es el periodo de eritropoyesis fetal predominantemente hepática y con una vida media de los hematíes más corta. El hídrops aparece en el 75% de los casos

**PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN**

durante las 8 primeras semanas después de la infección materna (entre 2-8 semanas) y en el 20% de los casos entre las 8 y las 12 semanas. No obstante, hay algún caso descrito hasta 20 semanas después de la infección. El pico de incidencia de aparición del hídrops es entre las 17 y las 24 semanas de gestación.

En ausencia de tratamiento, la supervivencia fetal es del 30% (resolución espontánea del hídrops) pero con tratamiento de la anemia, la supervivencia puede llegar al 80-85%. Se han descrito casos de retraso del neurodesarrollo posterior y anomalías de la maduración cortical (sobre todo polimicrogiria) después de hídrops fetal por PVB19, probablemente debido a fenómenos hipóxicos.

- **Muerte intrauterina:** una infección materna antes de la semana 20 puede producir también muerte fetal intrauterina en ausencia de hídrops, hasta en 10-15% de los casos. El periodo de mayor riesgo es en infecciones maternas entre las semanas 9 y 16. A pesar de que en la literatura se hayan descrito casos de muerte intrauterina en infecciones maternas > 20 semanas, los estudios más recientes no lo han podido demostrar.

En el estudio del hídrops fetal no inmune y en el de la pérdida gestacional de segundo trimestre y de la muerte fetal anteparto (*se remite a los protocolos específicos*) está indicado solicitar una serología materna de PVB19 y un estudio molecular (PCR -PVB19) en líquido amniótico, sangre fetal o tejidos placentarios y/o fetales.

Semanas infección materna	Hídrops fetal	Muerte intraútero sin hídrops
< 9	<1%	4%
9-12	7%	11%
13-16	12%	9%
17-20	12%	2%
>20	<5%	<1%

Tabla 10: Probabilidad de hídrops y de muerte fetal (en ausencia de hídrops) en función de la edad gestacional en la infección materna por PVB19

**7.3. Diagnóstico de infección materna:**

Se trata de una infección generalmente asintomática. El cribado gestacional sistemático del PVB19 no está indicado.

**7.3.1. Diagnóstico serológico y viremia materna:**

- IgM: aparece 3-4 días después del inicio de la viremia (10-14 días después del contagio) y puede perdurar 3-4 meses.
- IgG se positiviza a los 7-14 días y persiste toda la vida.
- La DNA-emia persiste después de la infección durante varias semanas (hasta 4 meses en el 91% de los pacientes)

**7.3.2. Indicaciones de petición de serología durante la gestación (IgG e IgM):**

## PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

- Clínica materna compatible. Es **preceptivo solicitar la serología en caso de enfermedad materna exantemática no-vesicular.**
- Marcadores ecográficos compatibles (*ver apartado siguiente*)
- Contacto de riesgo: Se considera contacto de riesgo cualquier contacto doméstico, contacto “cara a cara” con caso índice o misma habitación > 15 min
- Pliegue nuchal engrosado persistente (> 16 semanas) en fetos con cariotipo/array normal.

Es frecuente la **consulta por antecedente de contacto con niño afecto. Interpretación de la serología:**

- Si IgG + e IgM negativa: infección pasada. Ausencia de riesgo.
- Si IgG e IgM negativas: repetir a las 2-3 semanas del contacto de riesgo
- Si IgG e IgM positivas o seroconversión en 2ª determinación (IgM es la 1ª que positiviza): indica infección actual. En estos casos se deberá hacer un seguimiento ecográfico fetal para descartar anemia o signos de hidrops (*ver punto 7.5*).

*En gestantes seronegativas (o con serología desconocida) e hijo afecto no es necesario el aislamiento del caso índice ya que la transmisión probablemente ya se habrá producido en el momento de la consulta. En gestantes seronegativas que trabajan en contacto con niños*

*(profesoras, guarderías...) es prudente alejarlas del lugar de trabajo durante el brote de la infección.*

### 7.4. Diagnóstico de infección intraútero:

El diagnóstico o la sospecha serológica de infección materna por PVB19, en ausencia de marcadores ecográficos compatibles con afectación fetal o anemia, no justifican la realización de una amniocentesis para la detección de DNA-viral en LA.

En el contexto del **estudio del hídrops fetal no inmune** (25% de los hídrops con anatomía fetal normal son por PVB19) debe solicitarse la PCR en sangre fetal y también en LA.

Preferentemente se debería disponer de una serología materna previa al procedimiento, y solicitar el estudio de PCR en caso de IgG materna positiva aunque la IgM sea negativa, ya que cuando aparece el hídrops fetal, la IgM se puede haber negativizado en el 15-30% de las gestantes. La realización de una amniocentesis para el diagnóstico de infección fetal, también se podría plantear en casos seleccionados con evidencia de marcadores ecográficos dudosos (por ej. signos de disfunción cardíaca) y también en los casos con dificultad para el seguimiento Doppler. Como en las demás infecciones fetales, para obtener la máxima sensibilidad diagnóstica, la amniocentesis se realizará a partir de 4-6 s después de la infección materna y siempre a partir de las 18 semanas de gestación.

En infecciones fetales por PVB19 la IgM en sangre fetal aparece a partir de las 22 semanas sólo en el 30% de los casos.

## PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

### 7.5. Diagnóstico de afectación fetal y terapia intraútero:

En infección por PV B19 durante la gestación, lo más importante es el diagnóstico precoz ecográfico de **anemia fetal**, de preferencia en fase pre-hídrops.

#### 7.5.1. Seguimiento ecográfico:

El **Doppler** de la velocidad sistólica de la arteria cerebral media (**VS-ACM**) es el método principal de control y seguimiento. Es un marcador sensible y específico de anemia fetal que permite una intervención precoz en caso de sospecha diagnóstica. La periodicidad del control será:

- Infección materna entre 9-24 semanas: Control semanal a partir de las 16 semanas y hasta que hayan transcurrido 12 semanas desde la infección materna. Posteriormente, control quincenal.
- Infección materna > 24 semanas: Control quincenal, ya que el riesgo de anemia fetal es mínimo.

Se debe valorar ecográficamente también la presencia de signos de hídrops (exceso de líquido en 2 o más cavidades y/o edema subcutáneo). En general predomina la ascitis.

**Otros signos ecográficos descritos** menos específicos son:

- Hiperecogenicidad intestinal aislada o de aparición previa a peritonitis meconial
- Cardiomegalia o signos de disfunción cardiaca. Se solicitará una **ecocardiografía fetal**
- Alteración del líquido amniótico (oligoamnios o polihidramnios)
- Placentomegalia (grosor placentario máximo > 4 cm).

En los fetos hídricos supervivientes se solicitará una **neurosonografía** y a partir de las 30-32 semanas una **RM intracraneal** para descartar anomalías del desarrollo cortical.

#### 7.5.2. Terapia fetal:

El incremento de la VS-ACM >1.5 MoM o los signos de hídrops fetal indicarán la realización de una cordocentesis en gestaciones de más de 18-20 s para valorar el grado de anemia e indicar transfusión intraútero si el Hto < 30% (< - 2 SD) (*ver guías clínicas específicas: "Procedimientos invasivos" e "Isoinmunización"*). Puede ser necesaria más de una transfusión antes de que se resuelva la anemia. Hay casos descritos de anemia aplásica congénita persistente tipo Diamond-Blackfan.

En casos seleccionados de hídrops antes de las 18-20 semanas con imposibilidad de cordocentesis, se puede valorar realizar una transfusión intraperitoneal sin comprobar el grado de anemia.

**La lactancia materna no está contraindicada**

### 7.6. Seguimiento neonatal:

Cuando ha habido sospecha o diagnóstico de infección intrauterina por PV B19 es aconsejable realizar una analítica del recién nacido que incluya: hemograma, IgG, IgM y PCR de PVB19.

En casos con antecedente de anemia o hídrops fetal es aconsejable hacer un seguimiento ~~neuroológico que se realizará en el dispensario específico de Infecciones Pediátricas de St Joan~~

PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

de Deu.

**7.7. Estudio de PVB19 en el feto muerto:**

Además de determinar la serología materna (IgG i IgM), en el estudio de la pérdida gestacional de segundo trimestre y de la muerte fetal anteparto, se obtendrá de preferencia líquido amniótico para estudio PCR de PVB19. En caso de no obtención de líquido amniótico se remitirá un fragmento placentario (1 cm<sup>3</sup>) para estudio PVB19 (DNA-PCR) de la zona placentaria próxima al cordón umbilical y que incluya membranas fetales. Debe remitirse la muestra a Microbiología en un bote de urinocultivo con suero fisiológico.

<b>Responsables del protocolo:</b>	A. Goncé, M. López, L. Guirado, L Salazar
<b>Fecha del protocolo y actualizaciones:</b>	15/10/07,15/03/10,15/01/11,20/10/13,10/06/2015,01/02/2018, 5/02/2019, 8/3/2021, 5/2023, 25/11/2021
<b>Última actualización:</b>	15/10/2023
<b>Próxima actualización:</b>	15/10/2027
<b>Código Hospital Clínic:</b>	MMF-47-2007
<b>Código Sant Joan de Deu:</b>	A-OBS-PC-0006-07

PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

**Anexo 1: ESTUDIO SEROLÓGICO MATERNO EN CASO DE MARCADORES ECOGRÁFICOS SUGESTIVOS DE INFECCIÓN FETAL**

Se solicitará el estudio serológico materno en presencia de marcadores ecográficos asociados a infección fetal:

(ej: Hidrops fetal, ascitis, hiperecogenicidad intestinal, calcificaciones intrahepáticas o intracraneales, microcefalia, hidrocefalia, lesiones destructivas del SNC, Doppler VS-ACM sugestivo de anemia fetal, polihidramnios de causa desconocida (ILA > 25), o placenta engrosada (> 4 cm)).

Serologías a solicitar:

- Toxoplasmosis (IgG e IgM)
- CMV (IgG e IgM) (también si oligoamnios (ILA < 5) de causa desconocida)
- Rubéola (sólo en ausencia de serología materna previa o si era no inmune)
- Sífilis (VDRL/RPR y Elisa treponema / TPHA)
- PV B19 (IgG e IgM) (sobre todo en los casos de sospecha de anemia fetal, ascitis, hidrops fetal)
- Virus ZIKA (IgG e IgM) (si existe antecedente de viaje a zona endémica durante la gestación o en las 8 semanas previas, o si existe riesgo de transmisión por vía sexual.  
*Se remite a protocolo específico*)

NO PEDIR:

*Herpes virus 1-2*

*Epstein-Barr*

*Enterovirus.* (sólo Coxsackie en casos seleccionados de miocardiopatía fetal)

En caso de obtener una confirmación o sospecha de infección (serología positiva sífilis o IgG e IgM positivas de cualquier infección) remitir a la paciente a la Unidad de Infecciones. Si IgG/IgM positivas para toxoplasma o CMV solicitar avidéz de IgG para datar el momento de la infección.

Si indicación de amniocentesis para estudio genético solicitar PCR microbiológica específica en LA en función de los hallazgos ecográficos y si la IgG materna es positiva (independientemente de la IgM). En caso de positividad en LA □ remitir a la paciente a la Unidad de Infecciones

## Anexo 2: ESTUDIO DE INFECCIONES EN DIFERENTES PATOLOGÍAS

### A. Estudio de infecciones en el hidrops fetal:

#### 1. Serología materna:

- Toxoplasmosis (IgG e IgM)
- Sífilis (VDRL/RPR y Elisa treponémico/TPHA)
- Rubéola (IgG e IgM) *sólo si serología previa negativa o desconocida*
- CMV (IgG e IgM)
- PV B19 (IgG e IgM)

#### 2. Estudio DNA viral/parásito en LA (PCR): (excepto cuando se haya podido obtener la serología materna previamente y alguna de estas infecciones sea negativa, tanto la IgG como la IgM)

- Toxoplasmosis
- CMV
- HSV-1 y 2
- PV B19
- Virus de la coriomeningitis linfocitaria (previo contacto con Laboratorio de Microbiología/Virología)
- Treponema Pallidum

### B. Estudio de infecciones en la pérdida gestacional de segundo trimestre y la muerte fetal anteparto:

#### 1. Serología materna:

- Toxoplasmosis (IgG e IgM)
- Sífilis (VDRL/RPR y Elisa treponema/TPHA)
- CMV (IgG e IgM)
- PV B19 (IgG e IgM)
- Rubéola (IgG e IgM) *sólo si serología previa negativa o desconocida*

#### 2. Estudio DNA viral/parásito en LA, placenta y tejidos fetales (PCR):

**El medio de elección para el estudio de las infecciones fetales es el LA.** Siempre que sea posible se mandarán 5-10 cc a Microbiología **para estudio de CMV y PVB19 (DNA- PCR).** Durante episodios COVID mandar muestra para RNA-PCR COVID-19.

Si no se dispone de líquido amniótico, se remitirá un **fragmento de placenta (1 cm<sup>3</sup>)** a Microbiología para estudio de **CMV y PVB19 (PCR) (y COVID-19 durante episodios COVID** por un especial tropismo placentario) de zona placentaria próxima al cordón

## PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN

---

incluyendo corion frondoso y membranas fetales. Remitir la muestra en bote de urinocultivo con suero fisiológico.

En casos seleccionados con antecedente de marcadores ecográficos específicos de alguna de las infecciones, o de clínica materna compatible, o antecedente de exposición de riesgo **debe constar en la petición de la necropsia** la sospecha de infección. Los tejidos los remitirá el patólogo directamente a Microbiología para estudio.

- CMV
- HSV1-2
- VVZ
- Toxoplasmosis
- PV B19
- Sífilis
- ZIKV (*ver protocolo específico*)
- COVID-19

### C. Estudio de infecciones en el feto con defecto de crecimiento:

#### 1. Serología materna:

- Rubéola (IgG e IgM) en ausencia de serología previa o inmunidad negativa en 1er trimestre
- Sífilis (VDRL/RPR y Elisa treponema/TPHA) en CIR (excluye PEG)
- Estudio de malaria: si población de riesgo y CIR (excluye PEG)

#### 2. Estudio de CMV:

- Si técnica invasiva para estudio genético indicada: realizar PCR CMV en líquido amniótico
- Si técnica invasiva para estudio genético no indicada: solicitar serología materna (IgG e IgM) sólo en CIR (excluye PEG)
  - IgG e IgM negativas: se descarta infección
  - IgG e IgM positivas: realizar amniocentesis para PCR CMV
  - IgG positiva con IgM negativa: no descarta infección fetal. Realizar amniocentesis sólo si presenta algún otro marcador ecográfico de infección por CMV (SNC o extra-SNC) excepto oligoamnios aislado

### D. Estudio de infecciones en el polihidramnios:

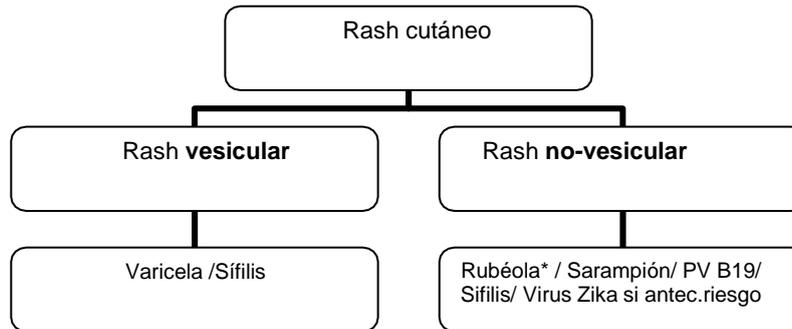
#### 1. Serología materna:

- CMV (IgG e IgM)
- Toxoplasmosis (IgG e IgM)
- PV B19 (IgG e IgM)
- Sífilis (VDRL/RPR y Elisa treponémico/TPHA)

## 2. Estudio de DNA viral en LA (PCR):

En ausencia de otros marcadores ecográficos, la escasa asociación de polihidramnios aislado a las infecciones fetales no justifica este estudio.

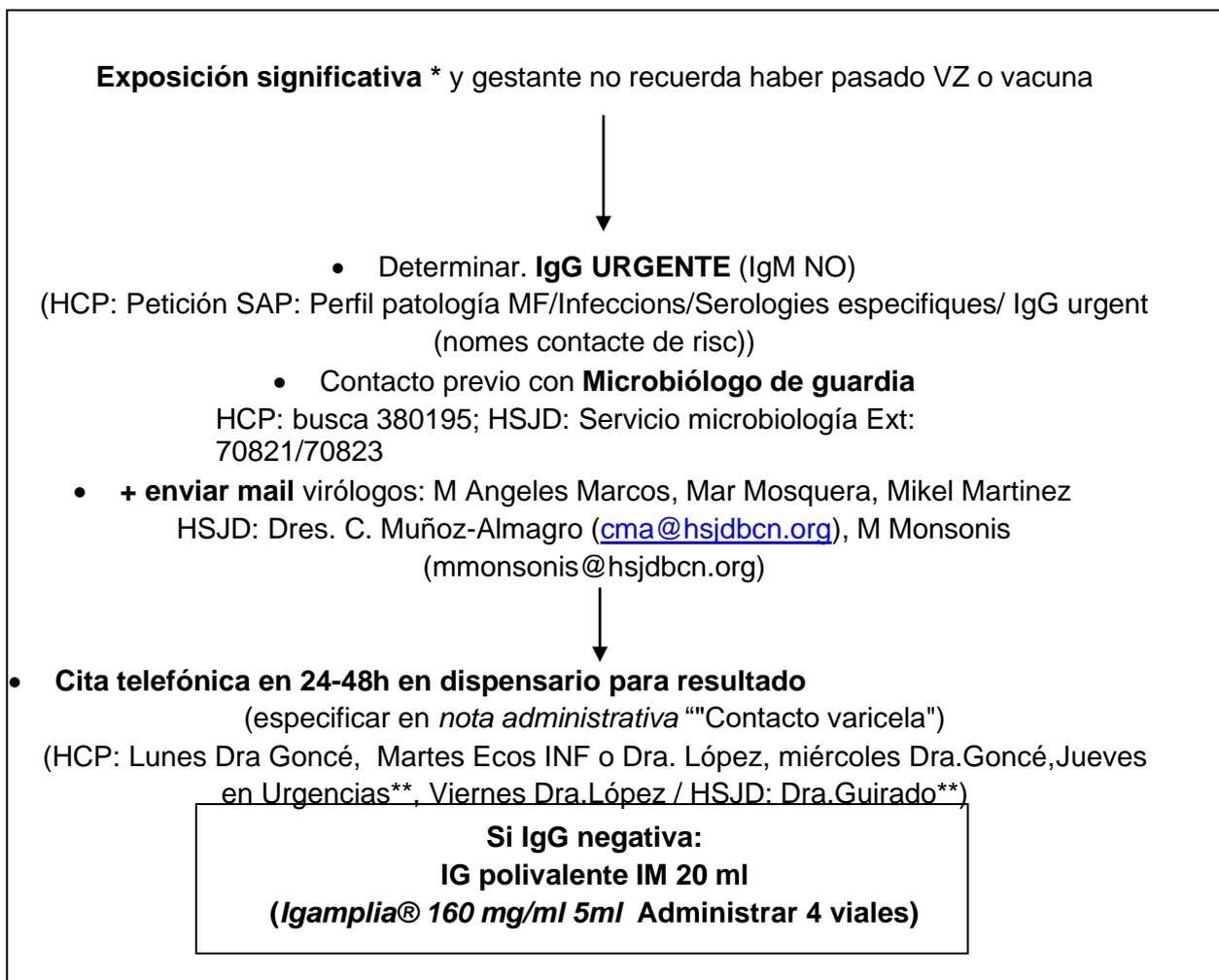
## E. Estudio serológico materno en presencia de rash cutáneo:



\*Solicitar serología también si inmunidad previa conocida

Para rubeola, varicela y PVB19: solicitar IgG e IgM, en sífilis: reagínicas y treponémicas, y en Zika: IgG, IgM y PCR específica en sangre y orina materna (*ver protocolo específico*)

**Anexo 3.- CIRCUITO GESTANTES CON ANTECEDENTE DE CONTACTO CON VARICELA**



\*Se considera exposición significativa: contacto doméstico, contacto "cara a cara" con caso índice o misma habitación > 15 min.

\*\*Si coincide con días festivos o Unidad cerrada, citar a la paciente en Urgencias para resultado, y en caso de seronegatividad, hacer receta Cat Salut de IG polivalente IM 20 ml disponible en la farmacia de C/Sabino de Arana y administrar en Urgencias. Derivar posteriormente a la paciente al Dispensario de Infecciones para seguimiento.

La administración de IG debe administrarse preferentemente en las primeras **72-96h**, pero tiene utilidad hasta **10 días post-exposición**.

El efecto de la IG tiene una duración de **3 semanas**. En caso de nuevo contacto de riesgo a partir de este período de tiempo, es conveniente administrar una nueva dosis.

#### Anexo 4. CIRCUITO GESTANTES CON ANTECEDENTE DE CONTACTO CON SARAMPIÓN

El contacto con el virus del sarampión es muy poco frecuente en nuestro medio, dónde la vacuna tripe vírica se administra de forma sistemática desde hace muchos años (actualmente a los 12 meses y a los 4 años). No obstante, debido a los cambios de los flujos migratorios de los últimos años, han sido notificados casos aislados y pequeñas epidemias. El sarampión es una infección de **notificación obligatoria**. La notificación del caso índice se hace desde el Servei de Microbiologia de l'Hospital Clínic.

**Exposición significativa \*** y gestante no recuerda haber pasado SP o vacuna TV



- Determinar. **IgG URGENTE** (IgM NO)  
(HCP: Petición SAP: Unitat Lab Central Clínic/Microbiología/Virología)
  - Contacto previo con **Microbiólogo de guardia**  
HCP: busca 380195; HSJD: Servicio microbiología Ext: 70821/70823
- **+ enviar mail** virólogos: M Angeles Marcos, Mar Mosquera, Mikel Martinez  
HSJD: Dres. C. Muñoz-Almagro ([cma@hsjdbcn.org](mailto:cma@hsjdbcn.org)), M Monsonis ([mmonsonis@hsjdbcn.org](mailto:mmonsonis@hsjdbcn.org))



- **Cita telefónica en 24-48h en dispensario para resultado**  
(especificar en *nota administrativa* "Contacto sarampión")  
(HCP: Lunes Dra Goncé, Martes Ecos INF o Dra. López, miércoles Dra. Goncé, Jueves en Urgencias\*\*, Viernes Dra. López / HSJD: Dra. Guirado\*\*)

**Si IgG negativa y contacto ≤ 6 días:**  
**IG polivalente 0.25 ml/kg IM hasta a un max 15 ml**  
**(Igampia® 160 mg/ml 1 vial = de 5 ml)**

\*Se considera exposición significativa: contacto doméstico, contacto "cara a cara" con caso índice o misma habitación > 15 min.

\*\*Si coincide con días festivos o Unidad cerrada, citar a la paciente en Urgencias para resultado, y en caso de seronegatividad, hacer receta Cat Salut de IG polivalente IM 20 ml disponible en la farmacia de C/Sabino de Arana y administrar en Urgencias.

Derivar posteriormente a la paciente al Dispensario de Infecciones para seguimiento.

El efecto de la IG tiene una duración de **3 semanas**. En caso de nuevo contacto de riesgo a partir de este período de tiempo, es conveniente administrar una nueva dosis.

**PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN**

**Anexo 5. CULTIVOS ITS Y GESTACIÓN**

<b>Tipo de muestra</b>	<b>Prueba</b>	<b>Material</b>	<b>Medio de transporte</b>	<b>Conservación</b>
Frotis endocervical Frotis vaginal	Cultivo ITS bacterias y hongos	Escobillón con medio transporte Amies líquido	No	Temperatura ambiente
Frotis endocervical (o exudado úlceras sugestivas de herpes genital)	PCR de HSV 1/2	Escobillón nylon grueso sin medio de transporte (envase de papel y plástico)	Para PCR (o cultivo) virus: tubo con medio de transporte virus <sup>1</sup>	Nevera 2-8°C
Frotis endocervical	PCR de Chlamydia, gonococo y Mycoplasma genitalium	Escobillón con medio transporte Amies líquido	No	Nevera 2-8°C
Frotis vaginal	Gram vaginal estudio vaginosis	Extensión de muestra vaginal en porta	No	Temperatura ambiente
Frotis vaginal	Examen Trichomonas	Escobillón con medio transporte Amies líquido	No	Temperatura ambiente
Si úlceras sugestivas de chancro, chancroide o LGV realizar frotis de exudado	PCR de T. pallidum, H. ducreyi y LGV-C. trachomatis	Escobillón con medio transporte Amies líquido	No	Nevera 2-8°

<sup>1</sup> Una vez obtenida la muestra se recorta la parte distal del escobillón y se introduce en el tubo con medio de transporte para virus. Los medios de transporte para virus se deben solicitar al laboratorio y conservar en nevera.

**Anexo 6. MEDICIÓN ECOGRÁFICA HÍGADO FETAL A PARTIR DE LAS 20 S**

(Vintzileos et al., Obstet Gynecol 1985; 66:177-80)

Gestational age (wk)	No. of measurements	Arithmetic mean (mm)	$\pm 2$ SD (mm)
20	8	27.3	6.4
21	2	28.0	1.5
22	4	30.6	6.7
23	13	30.9	4.5
24	10	32.9	6.7
25	14	33.6	5.3
26	10	35.7	6.3
27	20	36.6	3.3
28	14	38.4	4.0
29	13	39.1	5.0
30	10	38.7	5.0
31	13	39.6	5.7
32	11	42.7	7.5
33	14	43.8	6.6
34	11	44.8	7.1
35	14	47.8	9.1
36	10	49.0	8.4
37	10	52.0	6.8
38	12	52.9	4.2
39	5	55.4	6.7
40	1	59.0	
41	2	49.3	2.4

SD = standard deviation.  
 \* Mean length  $\pm 2$  SD.

**PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN**

**Anexo 7. MEDICIÓN ECOGRÁFICA GROSOR PLACENTARIO**

Punto de corte para definir grosor placentario de riesgo en infección por CMV

(Adaptado de: La Torre et al, Clin Infect Dis 2006;43:994-1000)

**Table 4. Cutoff values for maximal placental thickness, by week of gestation.**

Comparison group, week of gestation	Cutoff value, mm	Area under ROC	Sensitivity (95% CI); no. of women	Specificity (95% CI); no. of women	PPV (95% CI); no. of women	NPV (95% CI); no. of women
Women with primary CMV infection with fetuses or neonates without disease vs. women with primary CMV infection with fetuses or neonates with disease						
16	≥32	0.83	0.86 (0.42–1.00); 7	0.86 (0.65–0.97); 22	0.67 (0.30–0.92); 9	0.95 (0.75–1.00); 20
20	≥40	0.84	0.69 (0.39–0.91); 13	0.88 (0.73–0.96); 40	0.64 (0.35–0.87); 14	0.90 (0.76–0.97); 39
24	≥40	0.90	0.86 (0.42–1.00); 7	0.81 (0.64–0.92); 36	0.46 (0.19–0.75); 13	0.97 (0.83–1.00); 30
28	≥51	0.77	0.71 (0.29–0.96); 7	0.89 (0.73–0.97); 35	0.55 (0.21–0.86); 9	0.94 (0.80–0.99); 33
32	≥54	0.86	0.80 (0.28–1.00); 5	0.92 (0.78–0.98); 37	0.57 (0.18–0.90); 7	0.97 (0.85–1.00); 35
36	≥61	0.94	1.00 (0.29–1.00); 3	0.82 (0.69–0.95); 22	0.43 (0.10–0.82); 7	1.00 (0.82–1.00); 18

**NOTE.** NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; ROC, receiver operating characteristic curve.

**PROTOCOLO: INFECCIONES TORCH Y GESTACIÓN**

**Anexo 8: TABLA RESUMEN CRIBADO SEROLÓGICO EN EL EMBARAZO**

Determinación	1 <sup>er</sup> trimestre (8-14 sem)	2 <sup>o</sup> trimestre (24-28 sem)	3 <sup>er</sup> trimestre (33-36 sem)	Comentarios
<b>VHB (HbsAg)</b>	X		X Si factores de riesgo y no vacunación	En caso de positividad solicitar perfil de actividad (HBeAg, DNA VHB cuantitativo) Si factores de riesgo y anti HBs y anti Hbc neg → iniciar vacunación después del 1r T (ver Protocolo específico)
<b>VHC (Ac antiVHC)</b>	X			En caso de positividad, solicitar RNA-VHC
<b>VIH</b>	X	X Si factores de riesgo	X	Parejas serodiscordantes con uso irregular del preservativo y pacientes con serología VIH desconocida durante gestación: solicitar serología VIH urgente (testrápido o ELISA inmediato) en el momento del parto
<b>CMV (IgG y IgM. Si IgM positiva avidez IgG)</b>	x			Cribado universal coincidiendo con analítica 1T. En caso de IgM positiva se generará alerta a Unidad Infecciones y laboratorio con la misma muestra realizará avidez IgG. Si avidez baja o intermedia recomendar VCV preventivo hasta amniocentesis. Si IgG neg e IgM positiva repetir a las 2 semanas para diferenciar entre infección precoz o FP IgM. En gestantes seronegativas no repetir serología en 2 <sup>o</sup> ni 3 <sup>r</sup> trimestre
<b>Sífilis (Test treponémicos)</b>	X		X Si factores de riesgo	Si ELISA IgG treponémico (o TPHA) positivo, el laboratorio determinará directamente VDRL o RPR (valoración de actividad) y se solicitará determinación de IgM treponémica (valoración temporal)  Si Elisa positivo y VDRL negativo y sin historia previa de tratamiento, se realizará una 2 <sup>a</sup> prueba treponémica confirmatoria (inmunoensayo en línea-LIA)
<b>Rubeola (IgG)</b>	X			Si títulos protectores (≥ 10UI/ml) no necesario solicitar IgM  Si títulos no protectores (<10/ml) no necesario repetir la serología durante la gestación. Iniciar vacunación en el puerperio antes del alta domiciliaria (1 <sup>a</sup> dosis) con administración de la 2 <sup>a</sup> dosis al cabo de 1-2 meses en el CVAC del Clínic o CAP de referencia (excepto en pacientes con 3 dosis previas confirmadas).
<b>CHAGAS (IgG anti-Trypanosoma cruzi)</b>	X			Población diana: gestantes de origen latinoamericano, madre de la gestante de origen latinoamericano o estancia > 1 mes en cualquier país latinoamericano (excepto islas del Caribe).  En caso de primer ELISA positivo, el laboratorio con la misma muestra realizará automáticamente una prueba confirmatoria (ELISA recombinante). En caso de resultado discordante, el laboratorio realizará una tercera prueba de desempate (IFI).
<b>ZIKA</b>				-Gestantes asintomáticas con antecedente de viaje a zona endémica (Centro-América, Sudamérica) en las últimas 12 semanas (escasísima actividad actual de la infección): solicitar IgM/PCR en sangre excepto si se dispone de serología previa positiva (gestantes inmunes). En gestantes sin ningún antecedente de exposición previa (primer viaje) valorar solicitar también IgG  - Gestantes con sintomatología (fiebre con exantema, artralgias) durante el embarazo mientras estaban en zona endémica (Centro-América, Sudamérica) o en las 2 semanas siguientes al regreso: Solicitar IgG/IgM/PCR ZIKV sangre y orina (junto con IgG/IgM y PCR en sangre para DENV y Chikungunya)  <i>Una IgG o una IgM positivas se deben confirmar con un test de neutralización</i>