

III. INFECCIONES PERINATALES VIRALES (II):

Citomegalovirus / Rubéola / Varicela zóster

Coordinadores:

Dra. Angela Gentile, Dra. Charlotte Russ y Dr. Alejandro Ellis

Participantes:

Dra. Nora Boucau, Dra. Elizabeth Asis, Dra. Carolina Cibau y Dra. Graciela Castro

1. INFECCION POR CITOMEGALOVIRUS

Agente etiológico

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

La transmisión vertical ocurre:

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

La transmisión horizontal ocurre:

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

Epidemiología

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

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

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

Manifestaciones clínicas

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

Infección congénita sintomática: Aproximadamente el 5% de los recién nacidos con infección congénita tiene enfermedad generalizada. La infección se caracteriza por el compromiso de múltiples órganos, principalmente el sistema reticuloendotelial y el sistema nervioso central. La hepatomegalia, esplenomegalia, microcefalia, ictericia y petequias son las manifestaciones más frecuentemente relacionadas con enfermedad por citomegalovirus. La coriorretinitis con o sin atrofia del nervio óptico es, a diferencia de la infección adquirida, menos frecuente. La neumonía intersticial se presenta en menos del 1% de los niños con infección congénita, a diferencia de la infección adquirida, en la que esta manifestación es más frecuente. La mortalidad puede ser del 30% en los niños

con manifestaciones graves y puede presentarse en el período neonatal o tardíamente. La microcefalia puede asociarse a discapacidad mental o alteraciones en el desarrollo psicomotor en el 70% de los niños, pudiendo también presentarse convulsiones, parálisis y alteraciones motoras. Además puede observarse hipoacusia sensoriomotora unilateral o bilateral grave en aproximadamente 50% y alteraciones oculares en el 15% de los casos, que pueden manifestarse tardíamente en el desarrollo. Es por ello que, aunque las manifestaciones no sean en el recién nacido, estos pacientes deben ser seguidos durante los primeros 6 años de vida.

Infección perinatal: Se presenta en el 25%-50% de los niños con contacto durante el parto con las

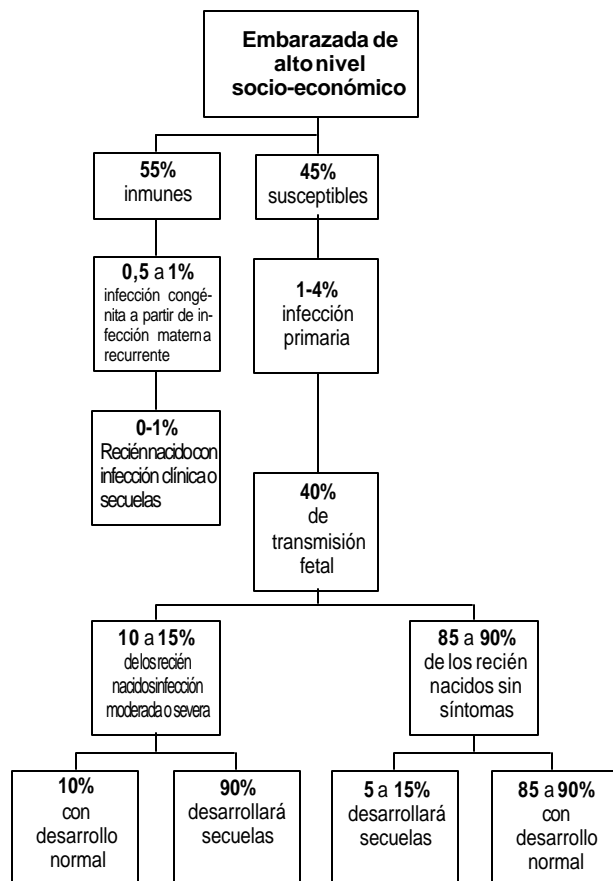


GRÁFICO 1
Probabilidad de infección neonatal y secuelas según nivel socioeconómico materno alto

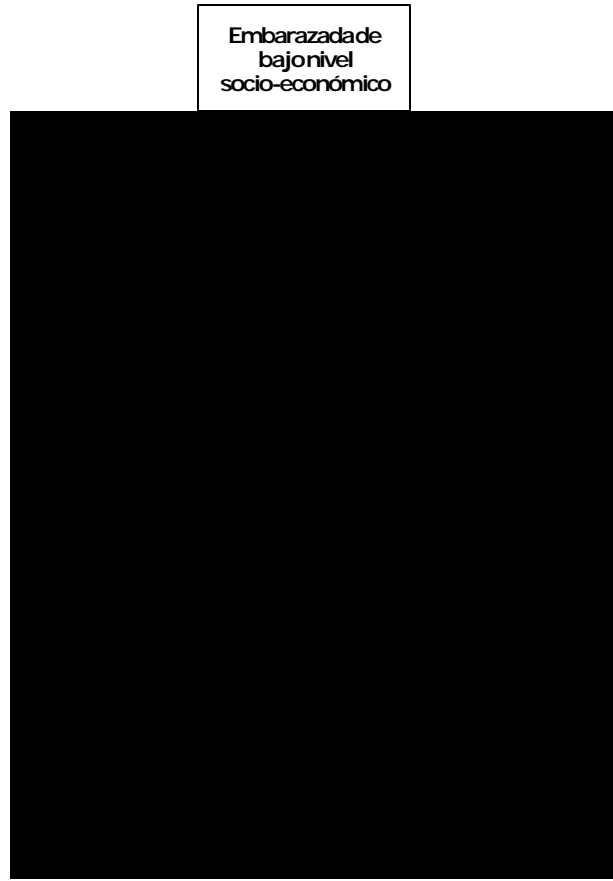


GRÁFICO 2
Probabilidad de infección neonatal y secuelas según nivel socioeconómico materno bajo

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

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

Diagnóstico

La enfermedad por citomegalovirus tiene una distribución generalizada. Cabe destacar que la oportunidad del diagnóstico debe realizarse dentro de las 3 semanas de recién nacido.

Si éste se realiza más allá de los 21 días de vida es difícil establecer el diagnóstico de infección congénita.

Método de elección

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

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

Pruebas serológicas

Son útiles en un número limitado de situacio-

nes. La detección de anticuerpos puede realizarse por inmunofluorescencia, hemaglutinación indirecta, radioinmunoensayo, aglutinación de látex y enzimoimmunoensayo (ELISA). La detección de anticuerpos puede realizarse con IF, HAI, RIA, aglutinación de látex, ELISA.

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

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

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

En el neonato la detección de IgM dentro de las 2 primeras semanas sugiere infección congénita, especialmente utilizando técnicas de captura y descartando factor reumatoideo.

Los niveles de anticuerpos IgG o totales en el cordón y los maternos son similares en el momento del nacimiento. Después del parto, los anticuerpos maternos descienden en el recién nacido no infectado.

Otros exámenes de laboratorio

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

TRATAMIENTO

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

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

Cabe destacar que los niños que nacen con afectaciones graves relacionadas con la infección congénita por CMV tienen un pronóstico vital limitado y muchos de ellos mueren por complicaciones agregadas a su condición en el curso del primer año de vida.

Medidas de aislamiento

Aislamiento del neonato hospitalizado: requiere medidas de cuidado universal.

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

MEDIDAS DE PREVENCIÓN Y CONTROL

Prevención de la transmisión por transfusiones sanguíneas

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

Prevención de la transmisión por leche humana

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

Vacuna

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

CONCLUSIONES GENERALES

- Debido a que la infección congénita puede ser adquirida tanto en mujeres susceptibles o inmunes y ante la falta de tratamiento efectivo en dicha situación, se aconseja no pedir en forma rutinaria la serología en la mujer embarazada.
- Las medidas para detectar una infección congénita por citomegalovirus tienen una oportunidad diagnóstica. Más allá de los 21 días de vida del recién nacido es difícil establecer el diagnóstico de infección congénita.
- Si se diagnostica en el recién nacido infección congénita por citomegalovirus, el seguimiento del paciente debe realizarse a largo plazo (6 años).
- El uso de filtro en la transfusión de sangre en el recién nacido evita la infección transfusional que acarrea graves consecuencias para el paciente.

BIBLIOGRAFIA

- Adler SP, Hempling SH, Starr SE, Plotkin SA, Riddell S. Safety and immunogenicity of the Towne strain cytomegalovirus vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17:200-6.
- Alford C et al. Congenital and Perinatal Cytomegalovirus Infections. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (Sup 7): S745.
- Litwin C, Hill H. Diagnostic Test for Perinatal Infection. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 1166-75.
- Comité de Enfermedades Infecciosas. Academia Americana de Pediatría. Red Book. Enfermedades Infecciosas en Pediatría. 24 ed. Buenos Aires: Panamericana, 1999: 172-177.
- Stagno S. Cytomegalovirus. En: Remington & Klein. *Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995; 312-353.
- Sunwen Ch. Cytomegalovirus infection. *Newer Methods for Diagnosis of Cytomegalovirus Infection*. *Rev Infect Dis* 1990; 12 (Sup 7): S727.
- Vochem M, Hamprencht K, Janhn G, Speer C. Transmission of cytomegalovirus to preterm infants through breast milk. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 53-8.

2. RUBEOLA

Epidemiología

El hombre es el único huésped conocido para el virus de la rubéola. Esta se manifiesta como una enfermedad clínica autolimitada a fines de invierno

y primavera principalmente, aunque ocurre en menor proporción durante todo el año. En los países donde no existen programas de vacunación obligatorios se producen epidemias cada 6 a 9

años, produciéndose al mismo tiempo un aumento de casos de rubéola en el embarazo con mayor cantidad de casos de rubéola congénita. En la actualidad, en países como los escandinavos y Estados Unidos, la aplicación de la vacuna logró disminuir cerca del 99% la incidencia de rubéola en la población.

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

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

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

Datos clínicos

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

Aquirida: Las manifestaciones son en general leves, aunque suelen ser más severas en adultos. Los

primeros síntomas aparecen luego de 16 a 18 días de incubación, con un rango de 14-21 días. En los niños, el primer signo detectado es la erupción. En adultos, 1 a 5 días antes puede manifestarse con febrícula, cefaleas, malestar general, anorexia, conjuntivitis, coriza, faringitis, tos y linfadenomegalias.

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

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

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

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

- a) Manifestaciones transitorias: serían el reflejo de la infección viral persistente. Algunas de ellas incluyen la hepatoesplenomegalia, hepatitis, ictericia, púrpura trombocitopénica, lesiones dérmicas, erupción crónica, adenomegalias, neumonía intersticial, diarrea, miocarditis y meningoencefalitis. Son autolimitadas y ceden en días o semanas, aunque la mortalidad en los pacientes con trombocitopenia puede ser elevada, pues contribuyen a ello factores asociados: prematuridad y cardiopatías, entre otros.
- b) Manifestaciones permanentes: dependen de defectos en la organogénesis o destrucción de tejidos. La más frecuente de ellas en los pacientes que adquirieron la rubéola en los 2 primeros meses de embarazo es la cardiopatía congénita en el 50% de los casos: ductus arterioso, estenosis de la válvula pulmonar, estenosis de la arteria pulmonar. En ocasiones puede ocurrir estenosis aórtica y tetralogía de Fallot.

La retinopatía es el hallazgo ocular más importante; también se encuentran cataratas, microftalmía y glaucoma. En el sistema nervioso central, la microcefalia, el retraso motor y la

discapacidad mental están asociados a la meningoencefalitis presente en el recién nacido. Se pueden manifestar trastornos psiquiátricos y autismo, incluso se han descrito casos de encefalitis crónica en niños y panencefalitis crónica en adolescentes.

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

- c) Manifestaciones tardías en el desarrollo: incluye la sordera progresiva en el tiempo, endocrinopatías (hay mayor incidencia de diabetes, hipertiroidismo e hipotiroidismo), daño ocular y progresión del daño en el sistema nervioso central (*Tabla 1*).

Diagnóstico

El diagnóstico de infección por el virus de la rubéola se realizaba por inhibición de la hemaglutinación (IH) y fijación de complemento. Debido a que la fijación de complemento no es útil como método de pesquisa y no detecta la aparición temprana de anticuerpos en la infección aguda, no se utiliza. Hoy en día métodos más sensibles reemplazaron en parte a la IH: uno de los más utilizados en nuestro medio es el enzimoimmunoensayo. Han sido desarrollados métodos rápidos que en pocos minutos pueden ser utilizados con fines diagnósticos o de pesquisa, como aglutinación de látex y hemaglutinación pasiva. El patrón de comparación se realiza con la

prueba de inhibición de la hemaglutinación.

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

- 1) Infección materna: ante la sospecha de la posibilidad de adquisición de la rubéola durante el embarazo debe procederse como explica el *Gráfico 1*.
- 2) Infección congénita: el diagnóstico debe realizarse en toda madre que haya padecido rubéola durante el embarazo o en el recién nacido con algún estigma de la enfermedad aun sin historia en el embarazo. El virus puede aislarse de nasofaringe y, en menor proporción, de conjuntivas, líquido cefalorraquídeo u orina.

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

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

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

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

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

Medidas de control

A) *Calendario Nacional*

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

TABLA 1
Riesgos de adquisición de defectos congénitos según semana de embarazo

Semanas del embarazo % de transmisión	Defectos frecuentes
Semanas 1 a 12 > 85%	Sordera profunda Cardiopatía congénita Retraso de crecimiento intrauterino Hepatoesplenomegalía Encefalitis (activa)
Semanas 13 a 16 35%	Sordera
Semanas 17 a 40	Evaluar seguimiento a largo plazo*

* El seguimiento a largo plazo del paciente que tiene infección congénita por rubéola es indispensable para detectar alteraciones tales como sordera y discapacidad mental.

dieron resultados en varios países. En la Argentina las propuestas figuran en el Consenso de Vacunas de la Sociedad Argentina de Pediatría publicadas en 1995 cuyas conclusiones fueron:

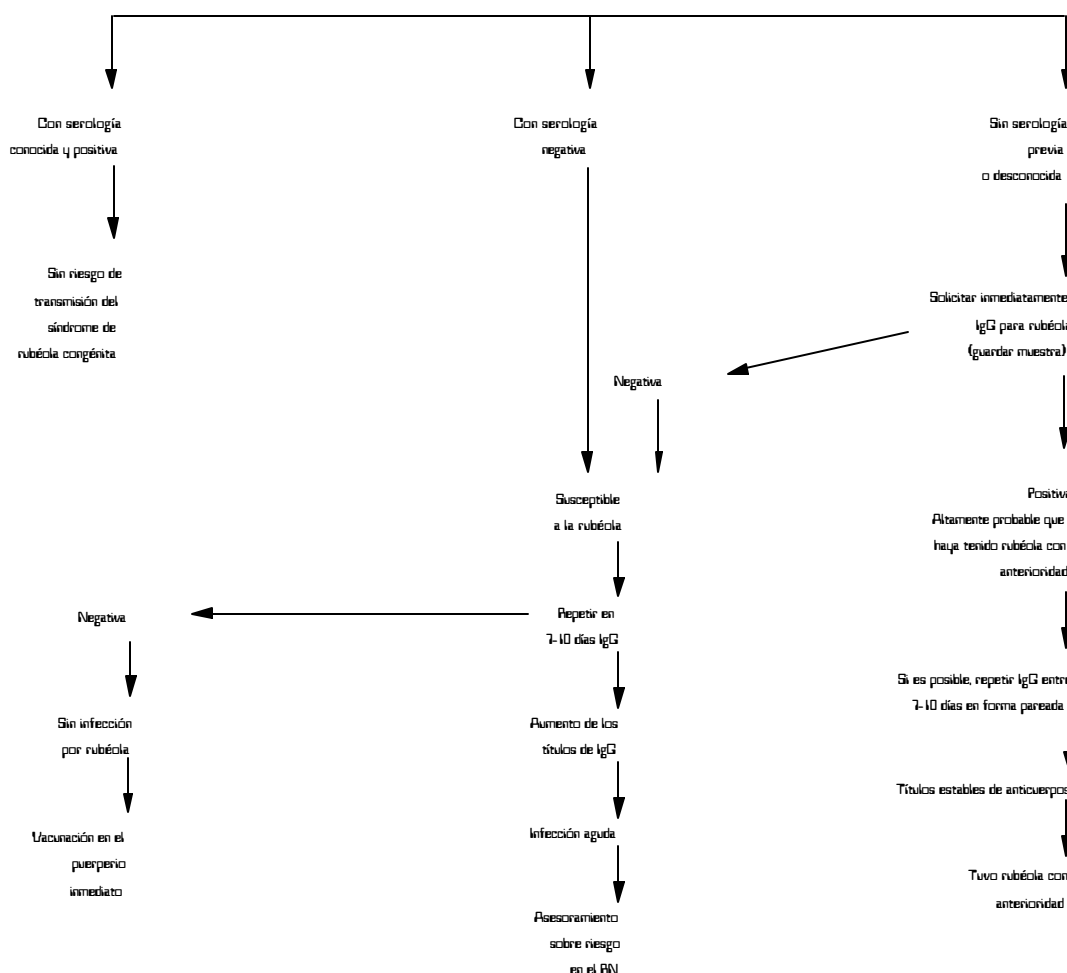
1. Reemplazar la vacuna antisarampionosa del Calendario Nacional a los 12 meses de edad por triple viral (antisarampionosa, antirrubéola, antiparotiditis) teniendo en cuenta:
 - a) La oportunidad: vacunas simultáneas en un único acto y con el mismo material.
 - b) El impacto sobre la morbilidad: reduciendo la morbilidad de otras enfermedades, como rubéola y parotiditis, que también pueden tener complicaciones.
 - c) La optimización de los recursos: todos

los recursos destinados al control del sarampión –información, entrenamiento del personal, almacenamiento, distribución y aplicación de la vacuna– se aplicarán a la vacunación triple viral.

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

B) Recomendaciones particulares para el adolescente

Es función de todo pediatra recomendar la vacuna antirrubéolica al comienzo de la adolescencia, en aquellas niñas que no hayan recibido 2



* Si el diagnóstico serológico se hace después del 7º día del contacto, los resultados son difíciles de interpretar.

GRÁFICO 1
Conducta frente a una mujer embarazada en contacto con paciente con rubéola*

dosis de triple viral después del año de vida.

C) Brotes en la comunidad

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

El niño con rubéola adquirida debe aislarse durante 7 días; *con el recién nacido con rubéola*

congénita deben tomarse precauciones durante 1 año.

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

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

TABLA 2
Crterios para la clasificacin del sndrome de rubéola congénita

1. Rubéola congénita confirmada

Presencia de malformaciones congénitas y uno de los siguientes ítem o más:

- A. Aislamiento del virus de la rubéola.
- B. Inmunoglobulina M específica para rubéola positiva.
- C. Anticuerpos antirrubéola (IgG) que persisten elevados mas allá de los 6 a 12 meses.

2. Síndrome de rubéola compatible

Datos de laboratorio insuficientes para confirmar el caso y dos complicaciones señaladas en A, o una complicación señalada en A y, al menos, una de las señaladas en la lista B.

- A. Catarata congénita o glaucoma, cardiopatía congénita, sordera, retinitis pigmentaria.
- B. Púrpura, esplenomegalia, ictericia, microcefalia, discapacidad mental, meningoencefalitis y alteraciones óseas.

3. Síndrome de rubéola congénita posible

Algunos datos clínicos compatibles que no llenan los criterios anteriores (señalados en 2).

4. Infección de rubéola congénita

Ausencia de malformaciones pero evidencia de infección por laboratorio (generalmente las adquiridas en el último trimestre del embarazo).

5. Ausencia de rubéola congénita

Uno de los siguientes datos de laboratorio en el niño o más son evidencia de inmunodeficiencia.

- A. Título de rubéola negativo (IgG) en niño >24 meses.
- B. Ausencia de anticuerpos en la madre (IgG negativo) luego del parto.
- C. Disminución de los anticuerpos (IgG) en el niño en forma marcada antes de los 12 meses.

BIBLIOGRAFIA

- Cooper LZ, Preblud SR, Alford CA. Rubella. En: Remington & Klein. Infectious Diseases of Fetus and Newborn Infant. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995; 268-311.
- Bart KJ, Orenstein WA, Preblud SR, Hinman AR. Universal immunization to interrupt rubella. Rev Infect Dis 1985; 7 (S 1): S177-S183, .
- Dowdle WR, Ferreira W, Gómez LFD, et al. WHO collaborative study on the seroepidemiology of rubella in Caribbean and Middle and South American populations in 1968. Bull WHO 1970; 42:419.
- Comité Nacional de Infectología. Consenso de vacunas. Propuesta para la incorporación de nuevas vacunas al Calendario Nacional. Arch.argent.pediatr 1995; 93: 3-15 (Separata).
- Ellis A, Gentile A, Barral MF, Sabbag D, et al. Programa de Prevención de Rubéola en el personal femenino de un hospital pediátrico. Arch.argent.pediatr 1993; 91: 7-11.
- Centers for Disease Control. Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). Rubella prevention. MMWR 1990; 39(15):1 .
- Bart KJ, Orenstein WA, Preblud SR, et al. Elimination of rubella and congenital rubella from the United States. Pediatr Infect Dis 1985; 4: 14-21.
- Cooper LZ. The history and the medical consequences of rubella. Rev Infect Dis 1985; 7 (S 1): S1-S10.
- Ellis A, Man C, R de Fernández N, Bakir J, del Valle E, Miñambres E, Sosa E, Gentile A. Continuous prevention programme on congenital rubella in female staff in a pediatric hospital in Argentina. 8th International Congress on Infectious Diseases, Boston USA, May 1998. Abstract N° 60.039.
- Altcheh J, Bilkis M, Hualde G, Grinstein S. Rubéola congénita: un problema aún no resuelto en Argentina. Arch.argent.pediatr 1999; 97:8-12

3. VARICELA ZOSTER

Epidemiología

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Diagnóstico de laboratorio

El virus varicela zóster es un virus ADN que pertenece a la familia de los virus herpes.

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

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

Varicela en la mujer embarazada

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

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

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

nistración de esta droga en el embarazo.

Exposición prenatal

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

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

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

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

Los niños con infección posnatal adquirida por vía respiratoria no corren mayor riesgo que los niños mayores, aunque algunos neonatos a término seronegativos pueden presentar una infección grave en el primer mes de vida. Los prematuros están más expuestos, ya que la IgG materna atraviesa la placenta a finales del tercer trimestre. Por consiguiente, muchos pre-

maturos carecen de IgG protectora frente al virus.

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

c) Herpes zóster en el primer año de vida:

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

Medidas de control

A) Profilaxis preexposición

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

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

La historia previa de exposición en niños y adolescentes no es demasiado difícil de rescatar. Si ésta fuera negativa para varicela, la recomendación es vacunar con el siguiente esquema:

Edad < 13 años	1 dosis.
Edad ≥ 13 años	2 dosis con intervalo de 4 a 8 semanas.

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

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

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

B) Profilaxis posexposición

1) En la mujer embarazada

Toda mujer embarazada susceptible se encuentra en alto riesgo de presentar un cuadro clínico grave. Si la exposición es en el primero o segundo trimestres del embarazo es necesario tener en cuenta la posibilidad de que el recién nacido tenga un síndrome de varicela congénita, aunque ésta es baja. En este caso, es útil la administración de gammaglobulina, tal como se expuso previamente. La mujer embarazada no debe recibir vacuna antivariela por ser ésta una

vacuna viral atenuada. Cuando una mujer recibe esta vacuna debe evitar el embarazo por lo menos durante un mes. Por otra parte, el embarazo no contraindica la utilización de esta vacuna en niños a partir del primer año de vida, ya que no se comprobó transmisión del virus varicela vaccinal.

2) Perinatal

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

- RN de término cuya madre presentó varicela entre los 5 días previos y los 2 días posteriores al parto. Aproximadamente la mitad de estos niños desarrollarán varicela a pesar de la gammaglobulina, pero la enfermedad se presenta modificada.
- RN prematuros de 28 semanas de gestación o más cuya madre tiene historia negativa de varicela.
- RN prematuros de menos de 28 semanas o peso menor de 1.000 g sin importar la historia materna de la varicela (debido a la baja transferencia de anticuerpos por vía transplacentaria).

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

Esta gammaglobulina debe ser indicada en las primeras 96 horas del contacto (recordar que el virus contagia 48 hs antes de la aparición de la erupción), aunque en realidad para que su acción tenga máxima efectividad debe ser dada tan pronto como sea posible después de la exposición. No se conoce con certeza el tiempo de duración de la

protección de la gammaglobulina. Si ocurre una segunda exposición más allá de las tres semanas de su administración en un paciente que no desarrolló varicela, es aconsejable repetir la dosis.

3) Varicela nosocomial

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

- a. Identificación del personal expuesto susceptible a varicela y de los recién nacidos de riesgo.
- b. Administración de gammaglobulina a:
 - Recién nacidos según lo indicado en el punto anterior.
 - Algunos trabajos aconsejan el uso de gammaglobulina en recién nacidos susceptibles con severas infecciones en piel.
 - Mujer embarazada susceptible aunque no se conoce exactamente su prevención a nivel fetal.
- c. Todos los pacientes susceptibles expuestos deben ser dados de alta lo más pronto posible.
- d. Todos los expuestos susceptibles que no puedan ser dados de alta deben ser ubicados en aislamiento estricto entre los días 8 y 21 luego de la exposición al caso índice.

En aquellos que han recibido gammaglobulina específica, el aislamiento estricto debe continuar hasta el día 28.
- e. Todos los trabajadores de salud susceptibles deben ser excluidos del contacto con pacientes entre los días 8 al 21 (28 días

Historia previa
fehaciente

Historia dudosa
o no tuvo varicela

Pedir serología
en forma inmediata

No se recomiendan
medidas preventivas
pues tiene inmunidad

Gammaglobulina IV
dentro de las 96 hs.

Contacto de una mujer embarazada con caso de varicela

en caso de recibir gammaglobulina). Si algún personal del equipo de salud tiene antecedentes de haber recibido vacuna antivariela con esquema completo (dos dosis con intervalo de 4 a 8 semanas) no es

necesario excluirlo de la atención de los pacientes ya que la vacuna es altamente efectiva. Es importante recordar que todo trabajador de la salud, susceptible a la varicela, debe ser vacunado. En el caso del

Medidas preventivas para la madre y el recién nacido luego de la exposición a varicela

	Presencia de lesiones en madre	Presencia de lesiones en recién nacido	Medidas de control
Hermanos en la casa con varicela en período de contagio al alta del recién nacido	No	No	<ul style="list-style-type: none"> Historia fehaciente de varicela: volver a la casa junto con el RN. Sin historia o dudosa Ac IgG(+) volver a la casa. Ac IgG(-) volver a la casa y aislamiento
Madre sin antecedentes de varicela y expuesta entre 6 y 20 días previos al parto	No	No	<p>Enviar lo antes posible al domicilio a la madre y recién nacido. Otros niños internados no requieren medidas de control especial. Personal hospitalario:</p> <ul style="list-style-type: none"> Historia fehaciente de varicela: no requiere medidas. Antecedentes dudosos: Ac IgG(+): no requiere medidas preventivas. Ac IgG(-): vacunar
Aparición clínica de varicela entre 5 días previos al parto y 48 horas después	Sí	No	<p>En la madre: tratamiento. En el recién nacido: aplicación de gammaglobulina IV específica 1 ml/kg</p>
Varicela en la madre previa al parto y en período costroso	No costroso no contagiante	No	<p>La madre no requiere aislamiento. El recién nacido requiere aislamiento de otros niños, pero no de la madre</p>
Varicela congénita	No	Sí	<p>La madre no requiere aislamiento. El recién nacido requiere aislamiento de otros niños, pero no de la madre</p>

contacto nosocomial, si éste no desarrolla varicela luego de la exposición, debe comenzar el esquema de vacunación.

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

BIBLIOGRAFIA

- Alkalay A, Pomerance J, Rimoin D. Fetal varicella syndrome. *J Pediatr* 1987; 111:320-323.
- Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy. Prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994; 343: 1547-1550.
- Pastuszak A, Levy M, Schick B, et al. Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med* 1994; 330: 901-905.
- Chapman S. Varicella in pregnancy. *Sem Perinatal* 1998; 22:339-346.
- Weller TH. Varicella-herpes zoster virus. In: Evans AS, Kaslow RA. *Viral infections of humans*. 4th ed. Plenum Medical, 1997; 865.
- Paryani SG, Arvin AM. Intrauterine infection with varicella-zoster virus after maternal varicella. *N Engl J Med* 1986; 314:1542-6.
- American Academy of Pediatrics. Varicella-zoster infections. In: Peter G, ed. 1997, Red Book; Report of the Committee on Infectious Diseases. 24th ed. Elk Grove Village. IL: American Academy of Pediatrics, 1997; 573-595.
- Comité Nacional de Infectología. Consenso sobre actualidad en vacunas. *Arch.argent.pediatr* 1998; 96 (Separata).
- Gentile A, Fay O, Manterola A, Tregnaghi M, et al. Varicella-zoster virus prevalence in argentine children. 8th International Congress on Infectious Diseases, Boston, USA, mayo 1998. Abstract N° 60019, pág. 208.
- Plotkin S, Orenstein W. *Vaccines*. 3rd ed. Philadelphia: WB Saunders; 1999.
- Comité Nacional de Infectología Pediátrica. Sociedad Argentina de Pediatría. Libro Azul de Infectología Pediátrica. Buenos Aires: SAP, 1998: 361.

IV. INFECCIONES PERINATALES PARASITARIAS

Toxoplasmosis / Chagas

Coordinadores:

Dr. Jaime Altchey y Dra. Rina Moreno

Participantes:

Dr. Héctor Freilij, Dr. Gonzalo Mariani, Dra. Ana María De Rissio, Dr. Manuel Alvarez, Dra. Adelina Riarte, Dra. Mirta Delia Higa, Dra. Alicia Pennisi, Dra. Diana Bulstein, Dra. Marcela Ortiz de Zárate, Dr. Sergio O. Angel, Dr. Eduardo Guarnera, Dr. Claudio Fritsches y Dr. Juan Hirt

1. TOXOPLASMOSIS

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

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

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

Otras vías de adquirir esta parasitosis son: el

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

EPIDEMIOLOGIA

La toxoplasmosis es una zoonosis de distribución mundial.

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

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