Infecciones perinatales. Infecciones congénitas

J. López Sastre, C. Moro Bayón, G.D. Coto Cotallo y M. De Alaiz Rojo

Introducción

Los procesos infecciosos que afectan al feto y al RN se pueden clasificar en infecciones congénitas, infecciones víricas de transmisión vertical, infecciones bacterianas o por hongos de transmisión vertical e infecciones de transmisión horizontal. **En las infecciones congénitas** la agresión infecciosa tiene lugar en el periodo embrionario o fetal y puede ser causa de malformaciones de órganos y/o sistemas (periodo embrionario) o de lesiones (periodo fetal). **En las infecciones víricas de transmisión vertical**, la infección tiene lugar en las últimas fases del embarazo o durante el parto y las más frecuentes son las debidas al virus de la hepatitis B (VHB) y C (VHC), al VIH, al virus herpes (VHS) y al de la varicela (VVZ). **Las infecciones bacterianas o por hongos de transmisión vertical** son muy diversas (sepsis, meningitis, neumonía, infecciones cutáneas, etc.) y la transmisión del agente infeccioso se realiza por vía ascendente (las bacterias u hongos localizados en el canal genital progresan hasta contaminar el líquido amniótico y, a través de él, contaminar e infectar al feto) o por contacto directo (el feto se contamina con secreciones infectadas al pasar por el canal del parto). **Las infecciones de transmisión horizontal**, más frecuentes y más importantes para la morbilidad y mortalidad neonatal, son **las infecciones nosocomiales**, que son causadas por microorganismos localizados en los Servicios de Neonatología (sobre todo en las UCI neonatales), que son transportados hasta el RN por el personal sanitario o por el material de diagnóstico y/o tratamiento y pueden ser causa de infecciones muy diversas (sepsis, meningitis, neumonía, infecciones urinarias, óseas, cutáneas, etc.). Las infecciones **transversales de la comunidad** son poco frecuentes y son causadas por microorganismos que contaminan al RN que está en su domicilio.

En este capítulo se analizarán únicamente las infecciones congénitas y no se incluirán las infecciones víricas de transmisión vertical.

Infecciones congénitas

Las infecciones congénitas pueden ocurrir en el periodo embrionario (hasta la 21 semanas de edad gestacional), en el cual tiene lugar la formación de órganos. Los microorganismos dan lugar a endoarteritis que pueden obstruir vasos sanguíneos, y al disminuir el flujo sanguíneo a los órganos en formación, se originan **malformaciones**. Después de la 21 semana de gestación (periodo fetal), los órganos ya están formados pero siguen desarrollándose y especializándose en diferentes funciones. En el periodo fetal la agresión infecciosa incide directamente sobre las células de los órganos que se están desarrollando, originando focos de necrosis celular **(lesiones parenquimatosas)** que posteriormente se infiltran de tejido fibroso y en ocasiones se calcifican.

Las infecciones congénitas pueden ser causadas por virus (citomegalovirus, VVZ, VHS-1, VHS-2, virus rubéola, parvovirus B19), por

protozoos *(Toxoplasma gondii)* o por bacterias (tuberculosis y sífilis congénitas). En general, cuando la infección tiene lugar en el 1er trimestre es más grave y origina múltiples malformaciones. Es destacable que hay microorganismos con mayor facilidad para causar la infección durante el periodo embrionario y otros durante el periodo fetal. En la infección de la madre por virus de la rubéola durante el primer trimestre, el riesgo de rubéola congénita grave es del 80%; si la infección ocurre durante el 2º o 3er trimestre el riesgo de infección baja al 50% y además serían rubéolas congénitas menos graves. En el caso de toxoplasmosis materna durante el 1er trimestre, el riesgo de infección para el embrión es del 17% y la toxoplasmosis congénita sería grave; si la toxoplasmosis materna tiene lugar en el 2º ó 3er trimestre, el riesgo de infección es del 65% y sería leve o inaparente.

La frecuencia no está bien establecida ya que muchas infecciones congénitas son asintomáticas en el periodo neonatal (90-95% de los casos en la infección por citomegalovirus, 70% en la rubéola y 50% en la toxoplasmosis) y aunque posteriormente pueden dar lugar a secuelas fundamentalmente auditivas, visuales o de retraso psicomotor, es muy difícil evaluar cuáles de estas alteraciones son originadas por infección congénita. No obstante hay datos bien establecidos, como que la infección por CMV es la más frecuente (± 1‰ de todos los RN), que la rubéola congénita ha disminuido con la introducción de la vacuna o que la tuberculosis y la sífilis congénita están siendo más frecuentes en los últimos años.

En relación a la **etiología**, las infecciones congénitas se conocen como infecciones TORCH (TO = toxoplasmosis; R = rubéola; C = citomegalovirus; H = VHS-1 y VHS-2) o infecciones TORCHS (cuando se incluye la sífilis congénita) o infecciones TORCH + VVZ cuando incluyen la varicela congénita.

La clínica de las infecciones TORCH + VVZ es muy variada y puede ser:

1. **Asintomática** en el periodo neonatal (90-95% de los casos de CMV, 90% con el VHS-1 y VHS-2, 70% en la rubéola congénita y 50% en la toxoplasmosis), aunque después pueda ser causa de alteraciones auditivas (hipoacusia, sordera), visuales (estrabismo, catarata, etc.) y/o retraso psicomotor.
2. **Manifestarse en el periodo neonatal debido a la existencia de malformaciones y/o lesiones.** En este sentido la infección TORCH + VVZ puede ser causa de prematuridad con bajo peso; de alteraciones del sistema nervioso central (microcefalia, hidrocefalia, convulsiones o calcificaciones intracraneales); de alteraciones oculares (microftalmía, coloboma, catarata, glaucoma congénito, coriorretinitis); de malformaciones cardiacas (ductus persistente, estenosis pulmonar) y de anomalías de las extremidades (quistes óseos en metáfisis, atrofias cutáneas de distribución metamérica, hipoplasia de extremidades o de dedos de manos y pies, etc.).
3. En ocasiones el agente infeccioso se replica de forma logarítmica poco antes del parto y el RN presenta una forma generalizada de la infección, con mal estado general, ictericia, frecuentemente petequias y/o equimosis, hepatosplenomegalia, y en análisis de sangre, anemia y plaquetopenia. En estos casos también se debe buscar la posible presencia de malformaciones y/o lesiones.

Dependiendo de la etiología, puede aparecer sintomatología más específica, y así en la **infección por citomegalovirus** es típica

la aparición de microcefalia y de calcificaciones intracerebrales de distribución periventricular; en la infección por VHS-1 y VHS-2, vesiculas cutáneas en racimos, queratoconjuntivitis con cicatrices corneales y calcificaciones amplias a nivel de ganglios basales, principalmente en el tálamo; en la infección por VVZ, cicatrices cutáneas atróficas y serpenteantes de distribución metamérica, hipoplasia de extremidades o dedos y calcificaciones puntiformes a nivel de ganglios basales; en la infección por parvovirus B_{19}, anemia intensa que origina insuficiencia cardiaca e hídrops fetal; en la rubéola congénita, coriorretinitis puntiforme (en sal y pimienta), catarata, glaucoma, cardiopatía congénita (ductus y estenosis pulmonar) y quistes óseos en metafisis de rodillas; en la toxoplasmosis, microcefalia con hidrocefalia y calcificaciones distribuidas por todo el cerebro.

El diagnóstico con frecuencia presenta serias dificultades y se basa: a) en el análisis de la anamnesis y serología materna; b) en el diagnóstico prenatal mediante ecografía, amniocentesis y cordonocentesis; c) en la serología en el niño, con la tipificación del virus en sangre mediante cultivo y/o detección de antígeno viral por técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

En ocasiones, la serología materna es determinante para el diagnóstico. Si previamente al embarazo se detectan anticuerpos frente a CMV, VHS-1, VHS-2, toxoplasma y rubéola, se puede descartar esta etiología ya que la reinfección, aunque posible, es muy pocas veces causa de infección congénita (1% en el caso de reinfección por citomegalovirus, 3% con VHS-1 y VHS-2, y prácticamente inexistente en rubéola y toxoplasmosis). Si la serología al principio del embarazo es negativa y luego se hace positiva, es indicativo de primoinfección y por tanto de riesgo elevado de infección congénita: (± 40% para VHS-1, VHS-2 y CMV; 80% para la rubéola en el 1er trimestre y ± 50% posteriormente; 17% para la toxoplasmosis en el 1er trimestre y ± 65% a partir del 2º trimestre, etc.). Se debe tener en cuenta al valorar la serología materna que los anticuerpos IgG comienzan a ser positivos a la 1-2 semanas de la infección, para alcanzar un máximo de concentración (> 1/1024) hacia las 6 semanas y luego permanecer con títulos altos (1/512-1/1024) de meses a años y con títulos bajos (1/4-1/64) toda la vida. En cuanto a los anticuerpos IgM, alcanzan niveles altos en 2-3 semanas después de la infección y se mantienen positivos sólo durante meses.

Ante la sospecha de infección congénita, bien por la serología materna o porque la embarazada tiene una enfermedad sugestiva de etiología TORCH + VVZ, se debe intentar el diagnóstico prenatal de infección congénita y para ello es esencial la ecografía para detectar retraso en el crecimiento intrauterino y malformaciones fetales. Cuando la ecografía es anormal o no orientativa, se puede realizar amniocentesis y cordonocentesis. La amniocentesis se puede realizar a partir de las 15 semanas de gestación y el riesgo de pérdida fetal es inferior al 1%; con el cultivo de líquido amniótico es posible diagnosticar infección congénita por citomegalovirus, rubéola y toxoplasmosis. La cordonocentesis se puede realizar a partir de la 15 semana de gestación y el riesgo de perdida fetal es de ± el 2%. En la sangre fetal obtenida por cordonocentesis se puede hacer cultivo viral, replicación de ADN viral mediante PCR y detección de IgG e IgM fetales frente a las infecciones TORCH + VVZ (cultivo viral positivo en CMV; IgM específica elevada en fetopatía por varicela y en la rubéola congénita, detección de DNA de parvovirus B19

por técnicas de PCR, cultivo positivo y detección de IgM específica en la toxoplasmosis, etc.).

En el periodo neonatal la sospecha diagnóstica de infección TORCH + VVZ se fundamenta en la objetivación de la clínica anteriormente comentada y se ha de tener en cuenta que puede haber datos clínicos que orienten hacia una etiología determinada (calcificaciones periventriculares con CMV, vesículas cutáneas en racimos y queratoconjuntivitis con úlceras corneales en VHS-1 y VHS-2, cicatrices cutáneas atróficas e hipoplasia de extremidades con VVZ, anemia con hídrops con parvovirus B19, coriorretinitis en "sal y pimienta" y ductus permeable o estenosis pulmonar con rubéola, hidrocefalia con calcificaciones en diversas áreas cerebrales en toxoplasmosis, etc.). Para la confirmación diagnóstica tiene mucha importancia la serología neonatal. En el caso de anticuerpos IgG, para ser diagnósticos tienen que repetirse en el 1er año de vida y comprobar su aumento (única manera de descartar que los anticuerpos sean de procedencia materna). Si los anticuerpos son IgM (Ac IgM), su positividad es generalmente diagnóstica (no atraviesan la placenta y son de procedencia fetal); no obstante, hay que tener en cuenta la posibilidad de que la infección haya ocurrido en el 1er trimestre de embarazo y como el ascenso de Ac. IgM es temporal (semanas a pocos meses), puede ocurrir que en el RN sean negativos aunque sea una infección congénita.

Según la sospecha diagnóstica, se puede dirigir el estudio en el RN (cultivo, detección de antígeno con anticuerpos monoclonales, replicación de DNA viral con técnicas de PCR, etc.), y así ante la sospecha de CMV se debe intentar el cultivo del virus en orina y saliva y de forma rápida la detección precoz del antígeno con anticuerpos monoclonales; en caso de sospecha de VHS-1 o VHS-2 se debe intentar cultivar el virus en líquido de las vesículas cutáneas en exudado faríngeo y exudado conjuntival, y como técnica rápida detectar el antígeno con IgG monoclonal conjugada con fluoresceína; en la rubéola se puede cultivar el virus en la orina; en la toxoplasmosis es posible detectar IgG e IgM específicas frente a toxoplasma en LCR y el parásito en sangre y en LCR.

El tratamiento es con frecuencia sintomático y según la etiología se ha de programar tratamiento específico. **En infección congénita por CMV** se aconseja utilizar ganciclovir intravenoso (6 mg/kg/12 horas durante 6 semanas), y tener en cuenta que puede ser causa de supresión medular (neutropenia y con menor frecuencia trombopenia). La inmunoglobulina y el plasma hiperinmune es poco probable que sean de utilidad, y se está evaluando la posible eficacia de anticuerpos monoclonales humanos anti-CMV en niños con infección sintomática sin compromiso neurológico. **En fetopatía por VHS-1 y VHS-2** se puede utilizar aciclovir intravenoso (10 mg/8 horas, durante 14 días), teniendo en cuenta que puede ser causa de nefropatía por precipitación de cristales de aciclovir (controlar secuencialmente la creatinina).También se puede utilizar arabinósido de adenosina (15 mg/kg/12 horas, durante 14 días) y las lesiones oculares se deben tratar con solución tópica de yodouridina al 1% o pomada de aciclovir al 3-5%. **En la toxoplasmosis congénita** se utiliza pirimetamina oral (1 mg/kg/24 horas, durante 2 meses, y después 1 mg/kg/24 horas, 3 días por semana, 4 meses), más sulfadiacina oral (50 mg/kg/12 horas, durante 6 meses) y leucovorin cálcico oral (10 mg 3 días por semana, durante 6 meses). Después de los 6 meses, algunos autores aconsejan repetir el tratamiento a meses alternos. En el caso de toxoplasmosis con > 1000 mg de proteínas en LCR o de coriorreti-

nitis que afecta la mácula se debe hacer tratamiento oral con metilprednisolona (1 mg/kg/24 horas).

La prevención de las infecciones congénitas se fundamenta en la recomendación de cesárea en madres con herpes genital comprobado; en recomendar la vacuna de varicela en mujeres jóvenes no inmunes; en vacunar de rubéola a los 15 meses de edad y revacunar a los 3-5 años; en evitar comer carne poco hecha y el contacto con gatos en zonas endémicas de toxoplasmosis, y en caso de diagnóstico de toxoplasmosis durante el embarazo realizar tratamiento con espiramicina oral (1 g/8 horas durante el 1er trimestre de embarazo), seguido de terapéutica con pirimetamina (25-50 mg/24 h, vía oral) + sulfadiacina (100 mg/24 h con un máximo de 4 g, vía oral), hasta el final del embarazo, con lo que se reduce en el 60% la posibilidad de infección fetal.

El pronóstico de la infección congénita depende de la causa etiológica. En las formas graves por CMV, la mortalidad es ± del 12% y en los supervivientes se puede detectar retraso psicomotor, convulsiones, defectos auditivos y visuales; las formas graves de toxoplasmosis tienen mortalidad de ± 15% y el 80% de los supervivientes van a tener retraso sico-motor, convulsiones o defectos visuales; en las formas graves de rubéola ± el 80% de los supervivientes tendrán retraso psicomotor, alteraciones visuales (incluso ceguera) y óticas.

Sífilis congénita

En la actualidad está aumentando la incidencia de la enfermedad y como consecuencia se pueden diagnosticar más casos de sífilis congénita. La posibilidad de infección fetal depende del tipo de sífilis de la embarazada (más posibilidad en la forma primaria y en la latente temprana), de su situación inmunológica (más posibilidad de infección congénita si la embarazada tiene también SIDA) y de la edad gestacional (más posibilidad de infección después de las 16-20 semanas).

La clínica siempre se manifiesta en mayor o menor medida en el primer mes de la vida y pueden existir formas localizadas con lesiones cutáneas (pénfigo palmo-plantar); fisuras perianales y peribucales; lesiones nasales (rinitis serohemorrágica) y lesiones óseas (osteocondritis sifilítica). En ocasiones tiene lugar una replicación treponémica próxima al parto, y como consecuencia, además de las lesiones focales, existirá una generalización de la enfermedad y el niño presentará sensación de gravedad con petequias y equimosis, hepatosplenomegalia y grandes lesiones cutáneas. En estas formas graves es casi constante la participación del SNC (aumento de proteínas en LCR, sintomatología neurológica, convulsiones) y del pulmón (neumonía alba).

El diagnóstico durante el embarazo se fundamentará en la anamnesis (estrato social, antecedentes de contagio, sintomatología de enfermedad) y la serología materna basada en la cuantificación de Ac. no treponémicos (VDRL, RPR), que si son positivos se deben confirmar con técnicas para detectar Ac. treponémicos (FTA-absorbida, FTA IgM). En el RN, para considerar como confirmada la sífilis congénita, se ha de identificar el treponema por microscopio de campo oscuro o fluorescencia bien en sangre, en placenta, en cordón umbilical o material de autopsia. La infección se debe considerar como probable en los siguientes casos:

1. Madre diagnosticada durante el embarazo pero que no ha sido tratada o lo ha sido de forma inadecuada.

2. Cuando a pesar de haber sido tratada, el niño tiene positivos los test treponémicos y además alguno de los datos clínicos anteriormente señalados.
3. Cuando hay en LCR aumento de células, proteínas y VDRL positivo.
4. Cuando los test serológicos no treponémicos son cuantitativamente 4 veces superiores a los de la madre.

El tratamiento de la sífilis congénita confirmada o probable se ha de realizar con penicilina G sódica intravenosa (50.000 UI/kg/12 horas, durante 14 días) o con penicilina G procaína intramuscular (50.000 UI/kg/día, durante 14 días).

Tuberculosis congénita

La tuberculosis congénita es poco frecuente, pero es posible que vaya en aumento al producirse en los últimos años una mayor incidencia de la infección tuberculosa en la población general debido, entre otros factores, a la existencia de portadores del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) y a una mayor resistencia a los tuberculostáticos.

El feto y el recién nacido pueden infectarse por el *Mycobacterium tuberculosis* bien a través de la placenta con foco primario en el hígado y linfáticos portales, o más raramente eludiendo la vía hepática y llegando al pulmón, o bien por aspiración de líquido amniótico.

La infección uterina puede ser causa de abortos espontáneos, mortinatos o recién nacidos de bajo peso.

Los síntomas y signos se inician en los primeros días o semanas de vida (media de 2-4 semanas), siendo los más frecuentes la dificultad respiratoria, fiebre, hepatomegalia, esplenomegalia, desmedro, letargia o irritabilidad y adenopatías. Menos comunes son las lesiones cutáneas, otorrea, ictericia, distensión abdominal y convulsiones. La auscultación pulmonar suele ser normal o poco específica y la Rx de tórax puede no presentar alteraciones u observarse imágenes de neumonitis o de tuberculosis miliar.

El diagnóstico se basa en antecedentes, estado clínico y factores de riesgo materno y estudio histológico y bacteriológico de la placenta.

En el niño deberá realizarse una prueba de la tuberculina (5 U de PPD) que al principio suele ser negativa y tardar en positivizarse de 3 a 6 meses.

Son criterios de tuberculosis congénita:

1. Aislamiento del *Mycobacterium tuberculosis* (aspirado gástrico, LCR, orina, líquido peritoneal, aspirado endotraqueal, exudado ótico).
2. Demostración de complejo primario en el hígado.
3. Hallazgos histopatológicos compatibles con tuberculosis extrahepática (ganglios linfáticos, piel, pulmón, etc.).

Otras técnicas diagnósticas para tipificar la bacteria serían la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), pruebas de ADN y radioinmunoensayo.

El tratamiento debe iniciarse precozmente con isoniacida (10-15 mg/kg/día), rifampicina (10-20 mg/kg/día) y piracinamida (20-40 mg/kg/día), siendo aconsejable añadir streptomicina (20-40 mg/kg/día) por el riesgo de tuberculosis miliar y meningitis. La piracinamida y estreptomicina se administrarán durante 1 ó 2 meses, continuando con isoniacida y rifampicina durante 6-9 meses.

Bibliografía

1. Delgado Rubio A, Pérez-Legorburu A. Infecciones víricas de transmisión vertical. En: Grandes Síndromes en Pediatría. Infecciones Perinatales II. Delgado A, López Sastre J. (eds.). Imprenta BOAN SA, Bilbao, 1999; 29-62.
2. Hageman JR. Congenital and Perinatal Tuberculosis. Discusion of difficult issues in Diagnosis and Management. J Perinatol 1998; 18: 389-394.
3. Isaacs D, Moxon ER. Congenital infections. En: Neonatal Infections. Butterworth-Heinemann Ltd., Oxford, 1991; 173-190.
4. Keyserling HL. Other viral agents of perinatal importance. Clinics in Perinatology 1997; 24: 193-211.
5. Michaels MG. Toxoplasmosis. En: Current Pediatric therapy. 16 Ed. Gellis and Kagan's. (eds.). WB Saunders Company, Philadelphia, 1999; 176-177.
6. Nelson CT, Demmler GJ. Citomegalovirus infection in the prenant mother, fetus and newborn infant. Clinics in Perinatology 1997; 24: 151-160.
7. Zenker PN, Berman S. Congenital syphilis: Trends and recommendations for evaluation and management. Pediatr Infect Dis J 1991; 10: 516-522.

NOTAS