

Infecciones de transmisión pre y perinatal

SILVIA ELENA GONZÁLEZ AYALA

CÁTEDRA DE INFECTOLOGÍA, FACULTAD CIENCIAS MÉDICAS (UNLP)

DIEGO MARTÍN CECCHINI

HELIOS SALUD SA

Resumen

Se seleccionaron algunas enfermedades de transmisión vertical de etiología parasitaria (enfermedad de Chagas, toxoplasmosis), viral (rubéola, varicela, citomegalovirus, parvovirus humana B19, sarampión, dengue, infección/enfermedad por virus zika, influenza, infección/enfermedad por SARS-CoV-2), bacteriana (infecciones por *S. agalactiae* o estreptococo del grupo B, listeriosis, tuberculosis) y micóticas (enfermedad producida por *Candida albicans*). El abordaje es realizado desde la epidemiología, la clínica, el diagnóstico y el tratamiento en la mujer; y la afectación del producto de la concepción (clínica), la metodología diagnóstica, el tratamiento y las medidas de prevención.

Palabras claves

Enfermedad de Chagas; *Trypanosoma cruzi*; toxoplasmosis; *Toxoplasma gondii*; rubéola; varicela; virus varicela-zóster; citomegalovirus; citomegalovirus; parvovirus humana B19; parvovirus humano B19; sarampión; virus sarampión; dengue; virus del complejo dengue; infección/enfermedad por virus zika; virus zika; influenza; gripe; virus influenza; infección/enfermedad por SARS-CoV-2; COVID-19; *Streptococcus agalactiae*; estreptococo del grupo B; listeriosis;

Listeria monocytogenes; tuberculosis; tuberculosis congénita; tuberculosis neonatal; *Mycobacterium tuberculosis*; *Candida albicans*.

Introducción

La patología infecciosa pre y perinatal es de interés debido al impacto producido en salud pública por la afectación del producto de la concepción durante la gesta, al nacimiento o en la lactancia por los distintos agentes causales (bacterias, virus, hongos, parásitos).

La primera descripción de la transmisión madre-hijo (TMH) es de la sífilis en el año 1497; en la primera mitad del siglo XX la citomegalovirus, el síndrome de rubéola prenatal y otras a partir de los años 60 (importante impacto del síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA]) y en el siglo XXI la COVID-19. Se han conocido las consecuencias (endocrinas, inmunológicas, sensoriales, cardiovasculares, neurológicas por afectación del sistema nervioso central [SNC]) en el mediano y largo plazo de las infecciones pre y perinatales.

Su importancia trasciende el equipo de salud por las implicancias familiares, socioeconómicas y legales, particularmente en los casos de lesión del producto concebido por técnicas de fertilización asistida. La asistencia integral es prolongada y los costos familiares, sociales y en salud son muy elevados.

El continuo progreso de las disciplinas asociadas a las ciencias biomédicas y la epidemiología ha permitido el conocimiento y la comprensión de las alteraciones resultantes de los distintos agentes causales según la edad gestacional. El riesgo de infección prenatal o perinatal es variable según la prevalencia del agente causal en la

comunidad (determinante de la susceptibilidad en la edad fértil), el estado inmunitario de la embarazada y la edad gestacional. Puede presentarse en forma de casos esporádicos o epidémicos. En ocasiones las alteraciones en el recién nacido han evidenciado una asociación temporal con la prevalencia de algunas infecciones en la población (influenza, parvovirus B19, infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [VIH], infección por virus zika [ZIKV]) y se demostró la TMH.

La frecuencia estimada de patología infecciosa prenatal y perinatal en los países centrales por cada mil nacidos vivos es para: citomegalovirus (CMV), 3-20; *T. gondii*, 0,8-7,8; *L. monocytogenes*, 0,1-4; virus varicela-zóster (VZV), 0,1; herpes simplex (HSV), 0,1-0,6; virus Epstein-Barr (EBV): 0,01-0,1. No se dispone de datos en Latinoamérica ni nuestro país.

En Argentina no se realiza la vigilancia epidemiológica de las enfermedades pre y perinatales excepto para sífilis del recién nacido/lactante, síndrome de rubéola congénita/prenatal, transmisión vertical de VIH, enfermedad de Chagas prenatal y tétanos neonatal.

Los factores predisponentes son: la edad materna (el embarazo de las niñas/adolescentes aumenta el riesgo por la susceptibilidad a enfermedades comunes de la infancia y de adquirir tempranamente infecciones de transmisión sexual); el estado inmunitario; la magnitud de la bacteriemia/viremia/fungemia/parasitemia en la gestante o el tiempo de exposición al agente en las infecciones adquiridas en el canal del parto/lactancia; la edad gestacional en que ocurre la infección/reactivación/reinfección en la madre; las características de la evolución de la infección en la embarazada y la respuesta inmune del fruto que varía de acuerdo a la edad gestacional.

Enfermedades parasitarias

Enfermedad de Chagas

Epidemiología

Es una de las enfermedades olvidadas o desatendidas o de la pobreza. La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que hay 6-7 millones de personas viviendo con la enfermedad, principalmente en América Latina.

El desarrollo alcanzado por el Programa Nacional de Control de la Enfermedad de Chagas en Argentina permitió el control/eliminación de la transmisión vectorial en numerosas provincias así como también la eliminación, a través del tamizaje universal de los hemodonantes de la enfermedad transfusional. Ello ha limitado la ocurrencia de nuevos casos de infección. Sin embargo, persiste el problema de la TMH y la de segunda generación en especial en los centros urbanos por las corrientes migratorias de zonas endémicas.⁽¹⁾

La TMH es la primera causa de enfermedad de Chagas en nuestro medio. La prevalencia de la infección crónica por *T. cruzi* en mujeres es variable en el tiempo y las áreas estudiadas.

Las coinfecciones adquiridas por TMH de *T. cruzi* con virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C, CMV, virus papiloma humano (VPH), *Treponema pallidum* y/o VIH son problemas emergentes que implican un riesgo aumentado de morbimortalidad.

Clínica en la mujer

La enfermedad aguda es infrecuente debido a la eliminación/disminución de la transmisión vectorial en numerosas áreas. En general es asintomática (> 50 %). Puede evolucionar con un síndrome infeccioso leve e inespecífico. Cuando presenta manifestaciones clínicas

tiene un período de incubación de alrededor de dos semanas y en forma característica cursa con un síndrome local o de puerta de entrada:

- *Chagoma de inoculación*. Si está localizado en la cara es el signo de Chagas-Mazza-Romaña (edema bpalpebral eritematoso que se extiende a la región malar, conjuntivitis, adenitis pretrago) y en otras partes del cuerpo puede ser lupoiide, erisipelatoide, forunculoide o tumoroiide con adenitis satélite. Involuciona en algunas semanas.
- *Síndrome de afectación general*: síndrome infeccioso de intensidad variable, fiebre de cualquier tipo, chagomas metastáticos, lipochagomas, esquizotripánides o exantema (morbiliforme o roseoliforme o vesicular), hepatomegalia, diarrea (disenteriforme o coleriforme, 30 %). El edema es una manifestación constante de intensidad variable (facies abotagada); la anasarca con edema duro elástico que no deja signo de Godet se presenta en el 20 % de los casos. Las formas graves cursan con compromiso del SNC y corazón (miocarditis aguda) que pueden ser fatales.

Es seguido de la infección subaguda asintomática o indeterminada. En esta fase se encuentran la mayoría de las mujeres en edad fértil. Después de décadas se presentan las manifestaciones clínicas de la enfermedad crónica (indeterminada/determinada).

Diagnóstico

Es epidemiológico (área de residencia, características habitacionales, viaje/estadía en área endémica, uso de drogas intravenosas) y clínico.

Caso sospechoso: paciente con síndrome febril prolongado, más la presencia de otro síntoma específico o inespecífico (esplenomegalia o

chagoma) y que es residente o ha estado en zona endémica en los últimos seis meses; o tiene antecedentes de contacto con sangre (drogadicción intravenosa, accidente de trabajo) u otro material biológico y por métodos del laboratorio especializado.

Se confirma por estudios del laboratorio especializado.

Los métodos directos están indicados en la infección aguda: de concentración (Strout; microhematocrito o Micro-Strout); gota fresca/gruesa, hemocultivo, xenodiagnóstico de Brumpt, pruebas biológicas (inoculación en animales de laboratorio), técnicas de amplificación de ácidos nucleicos (NAAT) como la reacción de la polimerasa en cadena (PCR).⁽²⁾

Los últimos cuatro sólo están disponibles en los laboratorios de referencia/centros de investigación. Ante un primer estudio negativo, se debe repetir la técnica.

Las reacciones serológicas (método indirecto) disponibles para indicar en la mujer gestante son: hemaglutinación indirecta (HAI), aglutinación de partículas de gelatina (APG), aglutinación directa (AD), enzimoimmunoensayo (ELISA o EIA), inmunoperoxidasa (IP); inmunofluorescencia indirecta (IFI); fijación de complemento o reacción de Machado-Guerreiro (FC, disponible en centros de investigación). Se utilizan dos, una de las cuales debe ser IFI o EIA/ELISA.

Otros estudios: radiografía de tórax, electrocardiograma, análisis complementarios de laboratorio de rutina: a) sangre: hemograma, uremia, creatininemia, transaminasas glutámico-pirúvica y glutámico-oxalacética; b) orina: análisis orina completo. Otros estudios especializados eventuales.

Tratamiento

Las drogas para el tratamiento son benznidazol y nifurtimox (limitado su uso solo cuando ocurre la presentación de un efecto adverso grave al benznidazol).⁽³⁾

El tratamiento de las embarazadas con esas drogas tripanomicidas está formalmente contraindicado.⁽⁴⁾

Para el tratamiento de la puérpera con infección crónica con o sin parasitemia durante la lactancia, se procede como sigue: a) si el recién nacido/lactante es positivo se tratan la madre y el niño; b) si el niño es negativo se posterga el tratamiento en la madre, hasta el fin de la lactancia.

Benznidazol (MR Abarax). Se presenta en comprimidos de 100 mg. Dosis: 5 mg/kg/día, por vía oral cada 12 horas durante 60 días.

Nifurtimox. Se presenta en comprimidos 120 mg. Dosis: 8 mg/kg/día por vía oral cada 8 horas durante 60 días. La dosis máxima es 700 mg/día.

Es fundamental la supervisión médica durante el tratamiento. Como el tratamiento está descentralizado, puede realizarse en el primer nivel de atención, es aconsejable contar con experiencia previa o solicitar el asesoramiento adecuado. En caso de presentación de manifestaciones de intolerancia (exantema, fiebre, neurotoxicidad, etc.) al benznidazol se recomienda la suspensión inmediata de la droga en uso y tratamiento sintomático e higiénicodietético de acuerdo al cuadro clínico. Se deben solicitar exámenes complementarios de laboratorio (hemograma, uremia, transaminasas, orina completa) en forma quincenal, desde el inicio y durante el tratamiento (0-15-30-45-60 días).

Afectación del producto de la concepción

Epidemiología

El tamizaje serológico con dos pruebas es obligatorio en las embarazadas. La tasa de infección materna descendió de 9,7 % en el año 1997 a 2,6 % en 2014.⁽⁵⁾ La TMH ocurre en el 1,98-23 % de las infectadas por *T. cruzi* y puede inducir enfermedad grave y letalidad significativa.⁽⁶⁾

En Argentina, mostró variaciones entre 1,8 y 8,2 %.^(7, 8)

Los factores de riesgo en la madre para la TMH son: edad, carga parasitaria, condición inmune, tipo/haplotipo de *T. cruzi*.^(9, 10)

No se observaron diferencias en la TMH según el tipo de *T. cruzi* infectante.⁽¹¹⁾

Las vías de infección son transplacentaria o hematógena a cualquier edad gestacional, aun durante el trabajo de parto y por lactancia (controvertida).^(12, 13)

El número de expuestos está estimado en promedio 1.500 casos/año. Sin embargo, se notifican alrededor de 140 casos/año por cuanto no se realizan los estudios específicos y el seguimiento en el recién nacido/lactante expuesto.

Se han comunicado: la infección de mellizos,⁽¹⁴⁾ y la transmisión durante la infección chagásica aguda de la gestante.⁽¹⁵⁾ La ocurrencia de más de un caso de TMH de la misma madre se observó en diferentes familias porque no fue tratada intergesta.^(16, 17)

Con referencia al impacto de la infección crónica en el resultado de la gestación en los productos no infectados, se ha registrado un riesgo aumentado de aborto, prematuridad, bajo peso en algunas series mientras que en otras no.

Clínica

La mayoría de los neonatos/lactantes infectados hijos nacidos de madres con serología positiva para *T. cruzi* son asintomáticos (33-90 %).

Pueden ocurrir nacimientos prematuros (28,4 %), recién nacidos de bajo peso para edad gestacional (hasta 80 %), mortinatos, hidrops fetal (4,9 %).

Las manifestaciones clínicas comprenden un amplio espectro: compromiso variable del estado general, hipotonía, hepatoesplenomegalia (8-42 %), ictericia, hepatitis (2,3 %), edema, alteraciones de la motilidad esofágica (disfagia, regurgitación), anemia (39,2 %). La hepatomegalia está presente al nacimiento o en los primeros días de vida y precede a la esplenomegalia. A veces hay distensión abdominal y circulación colateral.

La agresión del SNC se exterioriza con temblor fino generalizado, síndrome convulsivo (convulsión afebril/febril), meningoencefalitis a líquido cefalorraquídeo (LCR) claro (3,9 %). Es rara la presencia de microcefalia y/o calcificaciones cerebrales.

El compromiso cardíaco se manifiesta con alteraciones electrocardiográficas, taquicardia persistente, miocarditis (2,3 %), pericarditis, insuficiencia cardíaca.

Otras manifestaciones son: lesiones cutáneas (esquizotripánides), mucocutáneas (chagomas), orquiepididimitis, hidrocele, hipertrofia de la bola adiposa de Bichat, sepsis, neumonía intersticial, megavísceras (megaesófago, megavejiga).⁽³⁾

La meningoencefalitis a LCR claro, la insuficiencia cardíaca y las infecciones pulmonares agregadas son las determinantes de la letalidad.

En el **CUADRO 1** se presentan la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de las manifestaciones clínicas observadas en la enfermedad de Chagas prenatal.⁽¹⁸⁾

MANIFESTACIÓN CLÍNICA	SENSIBILIDAD (%)	ESPECIFICIDAD (%)	VALOR PREDICTIVO POSITIVO (%)
Bajo peso	26,8	90,5	2,8
Test Apgar < 7 a 1 minuto	18,3	91,0	2,0
Distrés respiratorio	25,3	94,6	4,5
Hepatomegalia	20,0	90,5	2,1
Esplenomegalia	14,3	99,5	22,4
Signos neurológicos	11,3	99,2	12,5
Anasarca	8,4	99,9	45,9
Petequias	8,4	99,9	45,9
Asociación de signos graves*	26,8	94,1	4,4

* INCLUYEN POR LO MENOS DOS SIGNOS FRECUENTEMENTE ASOCIADOS CON PREMATUREZ: BAJO PESO, APGAR <7 A 1 MINUTO, SÍNDROME DE DISTRÉS RESPIRATORIO O ANASARCA

CUADRO 1. SENSIBILIDAD, ESPECIFICIDAD Y VALOR PREDICTIVO POSITIVO DE LAS MANIFESTACIONES CLÍNICAS OBSERVADAS EN RECIÉN NACIDOS CON ENFERMEDAD DE CHAGAS CONGÉNITA⁽¹⁸⁾

En la evolución natural de la infección prenatal el pronóstico es desfavorable en vida y/o calidad (secuelas neurológicas, alteración del desarrollo) tal como fue descrito hasta finales de la década de 1960 en que no se disponía de drogas tripanomicidas.

Diagnóstico

Epidemiológico (antecedentes maternos, viaje/estadía en área endémica, serología en el embarazo), clínico (caso sospechoso: hijo de

madre con serología reactiva para enfermedad de Chagas) y por laboratorio especializado.

Puede realizarse el estudio histopatológico del cordón umbilical para la investigación del parásito, estudio macro y microscópico de la placenta/del material de aborto, mortinato, muerto perinatal expuesto in utero a *T. cruzi*.

Por la Ley Nacional de pesquisa neonatal 26.279, todos los recién nacidos vivos, hijos de madre chagásica, deben ser estudiados para descartar la infección prenatal por *T. cruzi*. La Ley Nacional 26.281 de control de la enfermedad de Chagas establece la obligatoriedad del seguimiento y estudio de todo niño de madre con infección por *T. cruzi*.⁽³⁾

En los recién nacidos y lactantes < 9 meses de madres serológicamente reactivas para enfermedad de Chagas se deben investigar parásitos en sangre venosa periférica o capilar, por método de Strout, microhematocrito, hemocultivo o xenodiagnóstico de Brumpt. Las pruebas de NAAT como la PCR cuantitativa mejoran la oportunidad del diagnóstico y seguimiento.^(3, 19-22)

A partir de los 9 meses de edad, se deben realizar pruebas serológicas convencionales en los hijos de madres chagásicas, en los que no se hubiere detectado el parásito. Se seguirá el esquema presentado en la

FIGURA 1.

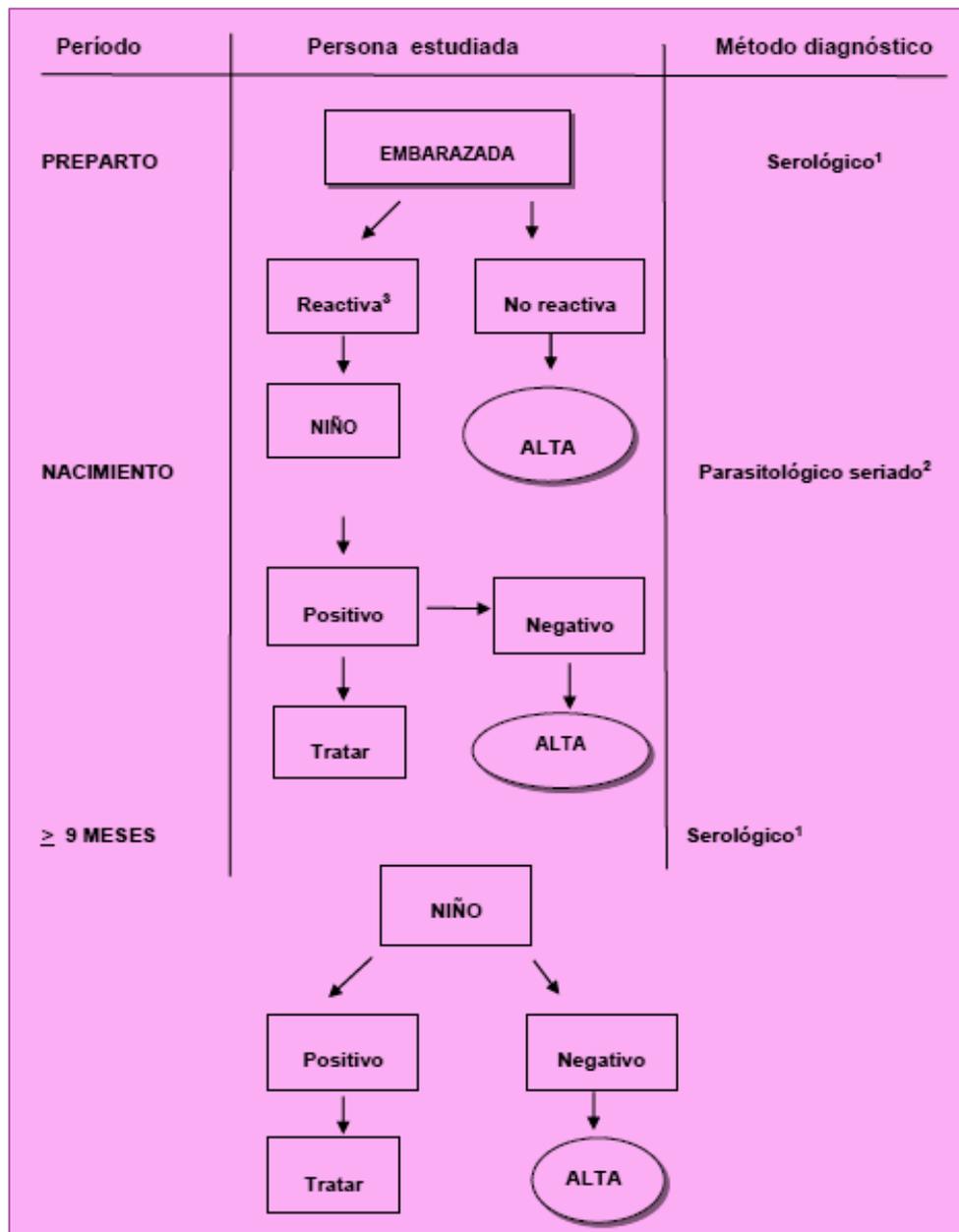


FIGURA 1. ALGORITMO DE SEGUIMIENTO DEL RECIÉN NACIDO EXPUESTO *IN UTERO*

1. POR MÉTODOS ESTANDARIZADOS
2. BÚSQUEDA DE PARÁSITOS POR TÉCNICAS DE STROUT, MICROHEMATOCRITO U OTROS MÉTODOS PARASITOLÓGICOS
3. OFRECER TRATAMIENTO TRIPANOMICIDA EN EL POSTPARTO (OPORTUNIDAD SEGÚN CONDICIÓN [INFECTADO-NO INFECTADO])

Caso confirmado de enfermedad congénita. Hijo de madre con serología reactiva para la enfermedad de Chagas y hasta los 9 meses de edad con

observación directa del parásito y a partir de esa edad con dos técnicas serológicas diferentes positivas y que una de ellas sea ELISA o IFI.⁽²³⁾

Tratamiento

Las drogas disponibles para el tratamiento son benznidazol y nifurtimox.⁽³⁾

Es posible tratar recién nacidos/lactantes y niños infectados con una expectativa de curación (negativización parasitológica y serológica) de 90-95% hasta los 3 años de vida.

Benznidazol (MR Abarax). Se presenta en comprimidos de 50 y 100 mg. Dosis: recién nacidos y lactantes 8-10 mg/kg/día y niños, 7-10 mg/kg/día por vía oral durante 60 días.

Nifurtimox. La dosis en recién nacidos y lactantes hasta los 2 meses de edad es de 10-12 mg/kg/día por vía oral dos veces por día; > 2 meses hasta 12 años, 10-12 mg/kg/día por vía oral tres veces por día; y, adolescentes 8-10 mg/kg/día por vía oral tres veces por día

Las precauciones son las descritas en el manejo de la mujer.

Prevención

- Rociamiento de la casa y sus alrededores con insecticidas de acción residual
- Mejora de las viviendas y su limpieza para prevenir la infestación por el vector
- Medidas preventivas personales, como el empleo de mosquiteros, adecuadas prácticas higiénicas en la preparación, el transporte, el almacenamiento y el consumo de los alimentos
- Desarrollo de actividades de información, educación y comunicación contextualizadas para los diferentes actores y

escenarios sobre las medidas preventivas y los instrumentos de vigilancia

- Tamizaje o cribado de los hemodonantes
- Pruebas de cribado en órganos, tejidos o células donados y en los receptores de éstos
- Acceso al diagnóstico y el tratamiento para las personas en las que esté indicado el tratamiento antiparasitario, especialmente los niños y las mujeres en edad fértil antes del embarazo
- Estudio de los recién nacidos y otros hijos de madres infectadas que no hayan recibido antes tratamiento antiparasitario para diagnosticarlos y tratarlos oportunamente.

Infección por *Toxoplasma gondii*

Epidemiología

La toxoplasmosis es una zoonosis parasitaria con distribución universal y ampliamente difundida. Se estima que el 30 % de la población mundial está infectada.

Son reservorios de *T. gondii* los mamíferos y aves en los que los quistes tisulares permanecen viables durante períodos prolongados y probablemente durante toda la vida. El gato es el huésped definitivo y con primoinfección (transmite la infección durante 7-20 días).⁽²⁴⁾

De los tres linajes de *T. gondii* en Argentina se han detectado en los reservorios animales los tipos clonales III (ToxoDB PCR-RFLP genotipo #2) y II (genotipos ToxoDB #1 y #3).⁽²⁵⁾

La primoinfección comienza comúnmente a partir del segundo año de vida y es tanto más frecuente cuanto más bajo es el nivel socioeconómico-cultural de la comunidad.

La infección es adquirida por la mujer mediante la ingesta de alimentos/agua contaminados (carne cruda o insuficientemente cocida generalmente de mamíferos intermediarios). Otras vías son: percutánea, TMH, transfusional, transplante de órganos, accidente de laboratorio.

La seroprevalencia es variable según el área, estilo de vida y alimentación; y aumenta con la edad. Los datos referidos a infección aguda en la gestante y la incidencia de toxoplasmosis congénita /1.000 nacidos vivos difieren por región.

En las últimas dos décadas, se ha observado una disminución de la seroprevalencia,⁽²⁶⁾ lo cual resulta en un aumento del riesgo de presentar la infección aguda durante la gestación. Pero, no se ha registrado un aumento en la tasa de incidencia de toxoplasmosis prenatal. La seroprevalencia en gestantes en Argentina es > 20 %.^(27, 28)

Son de interés la infección/enfermedad aguda en la gestante por el riesgo potencial para el producto y en las inmunocomprometidas en quienes también la reactivación puede cursar en forma moderada-grave.

La incidencia de la infección primaria en la embarazada tiene un rango de 1 -> 15/10.000 embarazos. La incidencia de toxoplasmosis congénita se estima en 1-6,6/10.000.

Clínica

La infección en la gestante puede ser: aguda, crónica o reactivada.

Período de incubación: difícil de determinar; entre 5 y 20 días en brotes.

La infección en las inmunocompetentes es habitualmente asintomática (90 %).

Las manifestaciones clínicas son infrecuentes (forma ganglionar, exantemoganglionar, ocular, sistémica (con/sin localizaciones metastáticas)).⁽²⁹⁾

Las dos últimas son raras.

- *Formas ganglionares (toxoplasmosis linfoganglionar):* el síndrome mononucleósico se observa habitualmente en adolescentes y adultas jóvenes. Es de comienzo insidioso, con leve malestar, subfebril durante varios días, con hallazgo la mayoría de las veces casual, de adenomegalias cervicales y esplenomegalia. Rara vez tiene iniciación brusca, con fiebre, adenomegalias y faringoamigdalitis, pudiendo acompañarse de cefalea y polialgias. Es excepcional la presentación de exantema máculo-papular eritematoso en la fase inicial de la enfermedad. Pueden comprometerse varios grupos linfáticos; las adenopatías son discretas, no sensibles al tacto, en general < 3 cm de diámetro, sin periadenitis ni fistulización. En la gestante inmunocompetente el curso clínico es benigno y autolimitado. Si presenta síntomas y/o signos, éstos se resuelven habitualmente en algunas semanas persistiendo rara vez más de un año. Las linfadenopatías pueden oscilar de tamaño durante la evolución.
- *Formas sintomáticas localizadas:* a) nerviosa: meningoencefalitis a líquido claro y síndrome de Guillain Barré; b) cardíaca (miocardiopatía); c) ocular: coriorretinitis (es habitual la afectación del polo posterior, en general reagudización de un proceso previo prenatal); d) respiratoria (neumonía intersticial); e) hepática (disfunción hepática/hepatitis); f) musculoesqueléticas (miositis, polimiositis, paresia); g) abdominal (dolor abdominal por adenopatías mesentéricas o retroperitoneales); h)

hematológica (púrpura trombocitopénica). Cualquiera de estas localizaciones puede acompañar al cuadro linfoganglionar. Se ha asociado con desorden obsesivo-compulsivo, esquizofrenia y aumento de la latencia de los reflejos.

Diagnóstico

Epidemiológico (antecedentes referidos a hábitos alimentarios, contacto con gatos, actividad); clínico (enfermedad febril inespecífica, síndrome mononucleósico, enfermedad sistémica) y por métodos auxiliares del laboratorio especializado. Los exámenes del laboratorio de rutina no aportan datos de orientación (en el recuento y fórmula leucocitaria, normopenia y linfocitosis; en < 10 % de los casos se observan linfocitos atípicos y en ocasiones eosinofilia moderada, monocitosis).⁽²⁹⁾

Determinación de IgG (técnicas sensibles y tempranas: IFI, EIA/ELISA, AD y Sabin-Feldman) e IgM (técnica de inmunocaptura absorbente [ISAGA] o ELISA doble sandwich [DS-ELISA]) de rutina (si no presenta determinaciones previas) en la primera consulta por gestación. La detección de anticuerpos IgG específicos indican la inmunidad de la gestante. Los títulos elevados se observan en la infección reciente y persisten durante meses; mientras que en las infecciones pasadas predominan los títulos bajos (< 1024). Debe considerarse que un título bajo puede ser el inicio de la curva ascendente de la IgG en una primoinfección. El hallazgo de un ascenso significativo (mínimo, aumento al cuádruple) de títulos de IgG en muestras pareadas obtenidas con 14-21 días de diferencia señalan la infección aguda. Es infrecuente su detección porque el aumento es rápido y los títulos ya están elevados en la primera muestra.^(28, 29)

La IgM específica se encuentra solamente en la infección aguda a partir de la 1ª-2ª semana y persiste hasta 24 meses. Una determinación IgM negativa con una técnica de inmunocaptura (ISAGA o DS-ELISA) asociada a

la presencia de IgG en baja concentración, prácticamente excluye la infección aguda durante el primero y segundo trimestre y permite considerar a estas embarazadas como previamente inmunes. En el tercer trimestre una determinación de IgM negativa no descarta completamente la posibilidad de una primoinfección temprana durante el embarazo. ^(28, 29)

Otras pruebas. Los resultados positivos deben ser complementados mediante reacciones de Sabin Feldman o Dye-test, IFI IgG, el test de Remington, la determinación de IgE e IgA específicas por técnicas de inmunocaptura y la prueba de avidéz) permiten confirmar/descartar la infección aguda. La prueba más accesible es el test de avidéz IgG; los anticuerpos de baja avidéz (< 30 % o < 0,3) se observan en los primeros 3-5 meses de infección. ^(28, 29)

Las embarazadas susceptibles (pruebas serológicas específicas IgG e IgM negativas) deben ser evaluadas mensualmente durante el embarazo para detectar oportunamente una posible seroconversión; una de las recomendaciones es realizar sólo la prueba de avidéz IgG (costo-efectiva). ^(28, 29)

La **FIGURA 2** muestra la respuesta de anticuerpos IgA, IgG e IgM anti-*T. gondii*.

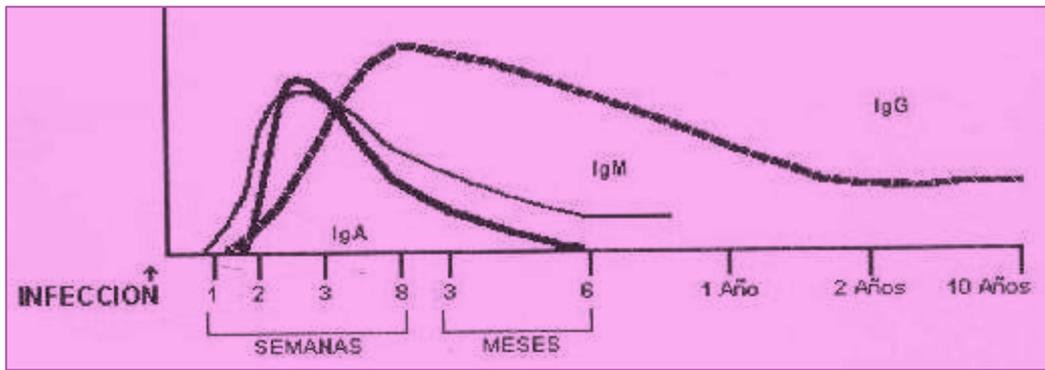


FIGURA 2. ANTICUERPOS IgA, IgM E IgG EN RESPUESTA A LA INFECCIÓN POR *T. GONDII*⁽²⁸⁾

En el **CUADRO 2** se reseña la interpretación de las combinaciones posibles de los estudios serológicos.⁽³⁰⁾

IgG	IgM	AVIDEZ	INTERPRETACIÓN
Negativa	Negativa	-	Sin evidencia de infección (no inmune)
Negativa	Positiva	-	Infección aguda probable o resultado falso positivo Solicitar nueva muestra
Positiva	Negativa	-	Infección pasada por <i>T. gondii</i>
Positiva	Indeterminada	Baja	Probable infección por <i>T. gondii</i> > 1 año o reacción positiva falsa. Dye-test, repetir test de avides, IgM EIA, IgA EIA, IgE EIA/ISAGA
Positiva	Positiva	Alta	Infección en los últimos 18 meses, más probablemente > 12 semanas. Gestación > 1 trimestre enviar muestra al laboratorio de referencia, Dye-test, repetir test de avides, IgM EIA, IgA EIA, IgE EIA/ISAGA
Indeterminado	Negativa	-	Nueva muestra con diferente técnica
Indeterminado	Indeterminada	-	Nueva muestra con diferente técnica

IgG	IgM	AVIDEZ	INTERPRETACIÓN
Indeterminado	Positiva	-	<p>Infección aguda o falso positivo. Nueva muestra</p> <p>Si hay viraje de IgG o permanece indeterminada, enviar a laboratorio de referencia, Dye-test, test de avidéz, IgM EIA, IgA EIA, IgE EIA/ISAGA</p>

CUADRO 2. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DE LOS ESTUDIOS SEROLÓGICOS⁽³⁰⁾

Caso confirmado: mediante las pruebas específicas del laboratorio, seroconversión por IgG (aumento como mínimo al cuádruple de los títulos), IgM reactiva con anticuerpos IgG de baja avidéz, con/sin manifestaciones clínicas.

Tratamiento

El tratamiento sólo está indicado en la ⁽²⁸⁻³¹⁾

- *Coriorretinitis aguda/reactivación.* Pirimetamina 2 mg/kg/día durante dos días y continuar con 1 mg/kg/día + sulfadiazina 75-100 mg/kg día (máximo 4 g/día) dividido en dos tomas hasta 4-6 semanas después de la mejoría de las lesiones + ácido folínico (leucovorina cálcica) 5-20 mg tres veces por semana. Puede indicarse corticoide sistémico (prednisona 1 mg/kg/día)/intravítreo. Se ha propuesto el tratamiento quimioproláctico para evitar recurrencias.
- *Inmunocomprometida.* Pirimetamina 2 mg/kg/día durante 2 días y continuar con 1 mg/kg/día + sulfadiazina 75-100 mg/kg día (máximo 4 g/día) dividido en dos tomas hasta 4-6 semanas después de la resolución de las manifestaciones + ácido folínico (leucovorina cálcica) 5-20 mg tres veces por semana.

- *Gestante.* Espiromicina 3 g/día en dos tomas alejadas de las comidas, hasta que la infección del producto de la concepción sea excluida a las 21 semanas. Si está infectado se rota a pirimetamina 100 mg/día dividido en dos tomas durante 2 días y continuar con una dosis de 50 mg/día + sulfadiazina + ácido fólico (en las dosis citadas en el apartado anterior) hasta el parto.

Afectación del producto de la concepción

Epidemiología

La tasa estimada de infección del producto en la primoinfección de la madre oscila entre 1-30 %. Es excepcional que ocurra en la reinfección.^(28,30) Depende de: la duración de la parasitemia materna, la carga parasitaria, la virulencia/linaje del agente, la edad gestacional en la que se produce la infección, el tiempo durante el cual la placenta es permeable al parásito, la respuesta inmune materna, la transferencia placentaria de anticuerpos y la capacidad de respuesta inmune propia.

Clínica

En el Cuadro 3 se presenta la frecuencia porcentual del riesgo y daño del producto en la infección toxoplásmica según edad gestacional.

EDAD GESTACIONAL/TRIMESTRE			
	I	II	III
Riesgo	17 %	25 %	65 %
Daño	14 %	9 %	0 %

CUADRO 3. INFECCIÓN TOXOPLÁSMICA DURANTE LA GESTACIÓN, RIESGO Y DAÑO SEGÚN TRIMESTRE

Las formas de presentación son^(28, 32-34)

- Asintomática
- Enfermedad neonatal temprana: hepatoesplenomegalia, adenomegalias, ictericia, neumonía intersticial, exantema eritemato-máculo-papular, miocarditis
- Enfermedad moderada-grave (primeros meses de vida): síndrome febril, sintomatología/signos meníngeos (rigidez de nuca, hipertensión de fontanela, signos de foco), alteraciones oculares (estrabismo, enturbiamiento del humor vítreo, iridociclitis, coriorretinitis)
- Enfermedad secuelar o con manifestaciones tardías: coriorretinitis, convulsiones, macrocefalia por hidrocefalia, calcificaciones cerebrales diseminadas, parálisis espástica, retardo psicomotor, micro-oftalmia, estrabismo, nistagmus, coriorretinitis, sordera

La tríada clásica de Sabin: hidrocefalia, calcificaciones cerebrales y coriorretinitis se observa en ocasiones.

Diagnóstico

En la vida intrauterina. La obtención del líquido amniótico se realiza en situaciones particulares. Se investiga la presencia del parásito mediante la técnica de NAAT por PCR fluorescente con análisis de fragmentos de DNA/q-PCR (con la primera técnica el límite de detección oscila entre 10-100 parásitos y con la segunda es de 1.000 parásitos) o el aislamiento del parásito por prueba biológica (inoculación al ratón).

Investigación del parásito en placenta por técnica de PCR, inoculación al ratón. La sensibilidad de estos métodos es de 52-71 % y 67 %, respectivamente, mientras que la especificidad alcanza el 97-99 % y 100 %.

Investigación de *T. gondii* en sangre de cordón por técnica PCR.

En el recién nacido/lactante/niño.^(28, 32-34) determinaciones de IgG, IgM, IgA e IgE específicas. La primera atraviesa la placenta y el título obtenido al nacimiento generalmente coincide con el materno. Los títulos de IgG mayores o la presencia de IgM y/o IgA que no atraviesan la placenta, son indicadoras de infección prenatal. Para la detección de IgM e IgA las técnicas de inmunocaptura son las más adecuadas por su sensibilidad y especificidad. Es importante la determinación de ambas inmunoglobulinas porque en algunos niños infectados solo se detecta una. La técnica de ISAGA para IgM tiene una sensibilidad del 80 % y para IgA del 83 %; la realización de ambas determinaciones incrementa la sensibilidad al 91,4 %.

Aún con estas pruebas negativas el niño será considerado no infectado cuando la IgG se haya negativizado. La persistencia de IgG al año de vida confirma la infección prenatal.

Otros estudios.^(28, 32-34) Imágenes. a) Formulado el diagnóstico de infección aguda materna, la evolución fetal se controla con ultrasonografía tridimensional. A nivel del SNC pueden observarse dilatación ventricular simétrica, zonas hiperecoicas cerebrales y raramente calcificaciones. Otros signos ecográficos son: engrosamiento de la placenta, hepatoesplenomegalia y ascitis. Se encuentran en el 65 % de las infecciones en el primer trimestre y en el 20 % de las ocurridas en el segundo trimestre. B) En el recién nacido: ultrasonografía transfontanelar cerebral, ocular, abdominal, oftalmoscopia indirecta.

En la **FIGURA 3** se presenta el algoritmo de estudio en el recién nacido.

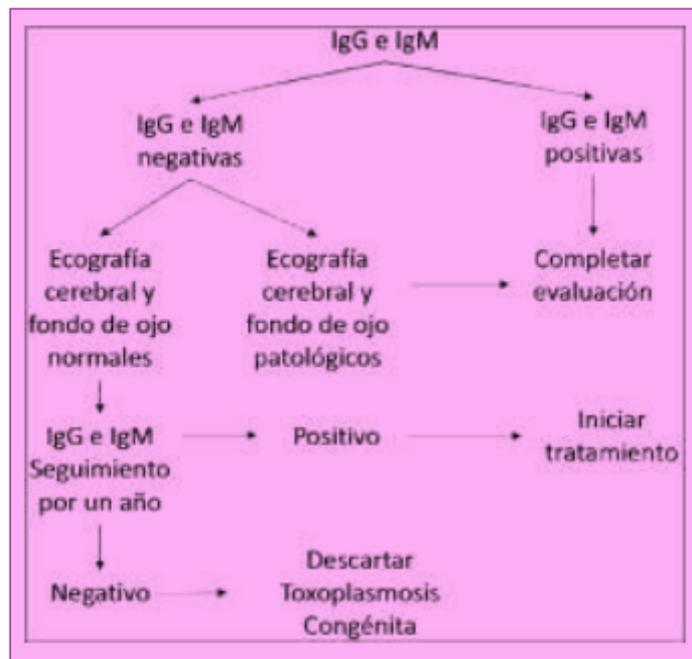


FIGURA 3. ALGORITMO DE ESTUDIO EN EL RECIÉN NACIDO⁽²⁸⁾

Caso confirmado: IgM específica reactiva con/sin manifestaciones clínicas compatibles (enfermedad/infección).

Tratamiento

Se indica el tratamiento específico en el recién nacido^(28, 31-34)

- *Sintomático*: pirimetamina (2 mg/kg/día durante dos días y continuar con 1 mg/kg/día + sulfadiazina 75-100 mg/kg/día en dos dosis diarias + ácido fólico 5-10 mg tres veces por semana durante 2-6 meses y se continúa tres veces por semana hasta los 12 meses de edad). Si hay evidencia de compromiso del SNC (meningoencefalitis si la proteinorraquia es > 1 g/L)/coriorretinitis activa se agregarán corticoides (prednisona 1,5 mg/kg/día en dos dosis).
- *Asintomático*: se categorizará el estado de infección de acuerdo a la evaluación serológica y los estudios complementarios (fondo de ojo y ecografía cerebral).

Si se confirma infección se debe iniciar tratamiento con pirimetamina + sulfadiazina + ácido folínico hasta el año de edad. La persistencia de IgG después de los 12 meses de vida o la detección de IgM, IgA específicas en el transcurso del seguimiento se interpreta como infección aguda y requiere tratamiento para prevenir las secuelas tardías.

El tratamiento durante un año con pirimetamina + sulfadiazina desde el nacimiento en los niños con infección prenatal sin manifestaciones neurológicas resultó en normalidad, mientras que en aquéllos con enfermedad neurológica moderada/grave el resultado fue favorable en > 72 %. El 99 % de los niños sin manifestaciones neurológicas y el 64 % de los que tenían compromiso neurológico no presentaron nuevas lesiones oculares.⁽³⁴⁾

Prevención

Primaria

Las gestantes susceptibles deben ser informadas sobre las medidas de prevención primaria (medidas higiénico-dietéticas) que comprenden:⁽²⁸⁻³⁴⁾

- Higiene de manos antes de ingerir alimentos
- Ingestión de carne cocida (> 66 °C en la parte central)
- Congelación a -20 °C durante 24 horas destruye los bradizoitos de la carne
- Lavado minucioso de las manos después de manipular vegetales frescos. Limpieza de las superficies y utensilios de cocina que tuvieron contacto con carne/vegetales/hortalizas crudas
- No ingerir vegetales crudos cuando no se pueda asegurar que fueron lavados cuidadosamente con agua segura
- No ingerir alimentos que combinen los crudos con los cocidos

- Si realiza trabajos de jardinería o manipula carne cruda, debe usar guantes y después lavarse las manos
- Alimentar a los gatos con productos secos, enlatados, hervidos e impedirles la caza (mantenerlos como mascotas dentro del hogar)
- Controlar a los gatos callejeros y evitar que tengan acceso al domicilio/peridomicilio
- Evitar contacto con las heces de gato. Si posee mascota felina se recomienda remover las excretas diariamente, con guantes e higiene de manos posterior, ya que los ooquistes son infectantes a partir de las 36 horas de su eliminación y sobreviven a temperaturas entre 4-37 °C.

Secundaria

Está dirigida a proteger al producto de la infección materna. Se debe realizar a la madre el tamizaje serológico para la infección por *T. gondii*, con el propósito de detectar la infección primaria. ⁽³⁸⁻³⁴⁾

Enfermedades virales

Rubéola

Epidemiología

La rubéola es una enfermedad febril exantemática e inmunoprevenible desde finales de los años 60 y pasible de erradicación.

El *síndrome de rubéola congénita* (SRC) caracterizado por cataratas, sordera y cardiopatía congénita fue descrito por el oftalmólogo australiano Norman Gregg en la década del 40. Su conocimiento se amplió durante la pandemia de rubéola, particularmente con los estudios realizados en los Estados Unidos. Fue la segunda infección viral de TMH comunicada.

El cumplimiento de la meta de eliminación de la enfermedad y del SRC (< 1/100.000 nacidos vivos) establecidas por la OMS se debía lograr en el año 2010.

Fue alcanzada por los países de la subregión latinoamericana en el año 2016.

En Argentina, la última epidemia ocurrió a finales de los 90, el último caso de rubéola en el año 2008 y de SRC en el 2009. Un caso de rubéola fue confirmado en un niño no vacunado residente en la ciudad de Buenos Aires y no se identificó la fuente de infección en junio 2019.⁽³⁵⁾

Sin embargo, la enfermedad puede reemerger, por la reintroducción a través de viajeros. Ello se debe a que no se han sostenido desde el año 2015 las coberturas vacunales con triple viral (sarampión-rubéola-parotiditis) > 95 % que es el mínimo requerido para una enfermedad eliminada.

Clínica

El período de incubación es de 12-23 días (en general, 14-17 días).

El 25-50 % de las infecciones son asintomáticas.⁽³⁶⁾

El período de invasión o prodrómico se prolonga por 1-5 días. Puede ser: asintomático o sintomático. El inicio es brusco con hipertermia, astenia psicofísica, hiporexia, algias generalizadas (cefalea, mialgias, artralgias de las pequeñas articulaciones de las manos y los pies), rinitis, conjuntivitis, faringoamigdalitis eritematosa o eritemato-ramosa o eritemato-ramosa-petequial con odinofagia u odinodisfagia, macropoliadenopatías cervicales (son constantes las suboccipitales; también se encuentran retroauriculares y cervicales posteriores) o generalizadas, esplenomegalia (inconstante). El período de estado o exantemático cursa con las manifestaciones citadas y el exantema eritemato-máculo-papular roseoliforme o morbiliforme o

escarlatiniforme o mixto marca el comienzo de este período. El exantema comienza en la cara y se generaliza en menos de 24 horas. Predomina en tronco, es suave al tacto, vitropresión positiva y a veces confluyente; puede ser pruriginoso. Cuando se ha completado la generalización del exantema, la temperatura alcanza la normopirexia y comienza la mejoría subjetiva. Dura 1-4 días. La involución del exantema eritemato-máculo-papular ocurre en 2-4 días.^(36, 37)

La convalecencia es de 3-6 semanas con astenia psicofísica y en ocasiones, hiporexia. Las adenomegalias y las artralgias pueden persistir 3-6 semanas.⁽³⁵⁾

La transmisibilidad por la microgota salival ocurre desde 7 días antes a 4-7 días después del período exantemático.⁽³⁷⁾

Las complicaciones son: articulares (artralgia, sinovitis, artritis), neurológicas (meningoencefalitis a LCR claro, meningoencefalomielitis, síndrome de Guillain-Barré, neuritis), hematopoyéticas (púrpura trombocitopénica), respiratorias (neumonía intersticial), cardíacas (miocarditis, pericarditis).⁽³⁷⁾

Diagnóstico

Epidemiológico (antecedente vacunal doble/triple viral, viaje, contacto), clínico (caso sospechoso, enfermedad febril $> 38\text{ }^{\circ}\text{C}$ con exantema generalizado)⁽³⁵⁾ y por métodos auxiliares del laboratorio especializado.

La toma de muestras de sangre, hisopado faucial y orina es obligatoria. Se utilizarán para cultivo, aislamiento e identificación y NAAT por PCR en el laboratorio de referencia. Se realizan también la serología IgM (se detecta por alrededor de 8 semanas) e IgG, ésta última en muestra pareada. El estándar de oro para el estudio de IgG rubéola es la técnica de neutralización.^(36, 38)

Puede realizarse la amniocentesis para investigación del virus rubéola en el líquido amniótico⁽³⁹⁾ y ante la interrupción del embarazo la investigación en tejidos fetales por NAAT.

Caso confirmado: es el caso sospechoso con confirmación por examen específico del laboratorio especializado o nexo epidemiológico con otro caso confirmado por laboratorio o nexo.

Caso compatible: un caso en el que clínicamente se sospecha rubéola, que no es objeto de una investigación completa. Pueden clasificarse en esta categoría los casos en los cuales no se logra localizar o se pierde el paciente antes que concluya la investigación, o no se hayan obtenido muestras biológicas para el diagnóstico de laboratorio y no exista un vínculo epidemiológico. El caso se clasificará basándose en los síntomas clínicos y los datos epidemiológicos.

Tratamiento

No se dispone de tratamiento específico, es higiénico-dietético y sintomático (antipirético, analgésico).⁽³⁷⁾

Afectación del producto de la concepción

Clínica

Las posibilidades evolutivas de la infección del producto según edad gestacional se presentan en el **CUADRO 4**.

EDAD GESTACIONAL A LA INFECCIÓN MATERNA (SEMANAS)	FRECUENCIA PORCENTUAL DE RUBÉOLA PRENATAL
1-4	61-100
5-8	25
9-12	8-52
13-20	16

CUADRO 4. POSIBILIDADES EVOLUTIVAS DE LA INFECCIÓN DEL PRODUCTO POR VIRUS RUBÉOLA SEGÚN EDAD GESTACIONAL

Las alteraciones del desarrollo que pueden observarse al nacimiento o durante los primeros meses de vida corresponden a: ^(36, 37, 40)

- *Retraso del crecimiento*: > 50 % de los recién nacidos y persiste en la vida postnatal.
- *Déficit de audición* (por lesión del órgano de Corti): la hipoacusia de grado variable uni/bilateral es permanente y la manifestación más frecuente.
- *Alteraciones oculares*: las cataratas uni/bilaterales están presentes en el 30 % de los casos. También puede haber microoftalmia uni/bilateral, glaucoma congénito, coriorretinitis en sal y pimienta (focos de pigmentación negra intercalados con otros de despigmentación) y opacidades corneales. ⁽⁴¹⁾
- *Alteraciones cardiovasculares*: entre los defectos del tabicamiento cardíaco, la persistencia del ductus (conducto arterioso) es la alteración más frecuente. Otras son: estenosis de la arteria pulmonar, comunicación interauricular/interventricular y coartación de la aorta. La miocarditis necrotizante es infrecuente y fatal.

- *Alteraciones hematológicas:* trombocitopenia con disminución de los megacariocitos en la médula ósea, habitualmente transitoria. También puede cursar con anemia, anemia hemolítica.
- *Alteraciones del SNC:* 10-20 % tiene una meningoencefalitis evolutiva (persiste durante meses) y es la causa del deterioro psicomotor progresivo. Otras alteraciones infrecuentes son microcefalia, calcificaciones cerebrales, síndrome convulsivo, hipotonía, hidrocefalia. La panencefalitis esclerosante subaguda se presenta después de los 11 años.
- *Alteraciones osteoarticulares:* en huesos largos rarefacción ósea, micrognatia, fisura palatina, pie cavo.
- *Alteraciones digestivas:* atresia esofágica/duodenal/yeyunal,⁽¹⁷⁾ ictericia obstructiva, hepatomegalia, hepatitis.
- *Alteraciones genitourinarias:* agenesia/ectopía renal, riñón poliquístico, hidronefrosis, duplicación ureteral, criptorquidia, hipospadias.
- *Alteraciones respiratorias:* neumonía intersticial.
- *Alteraciones cutáneas:* exantema eritemato-máculo-papular crónico/hemorrágico, anomalías en los dermatoglifos, máculas eritematosas en mora (corresponden a focos de eritropoyesis dérmica).⁽¹⁸⁾
- *Manifestaciones del sistema reticuloendotelial:* adenitis, esplenomegalia.
- *Alteraciones del sistema inmunitario:* hipogammaglobulinemia (transitoria), hipoplasia tímica (infrecuente y letal).

El recién nacido/lactante con SRC puede transmitir el virus hasta los 24 meses de edad por las secreciones (respiratorias) y excreciones (orina).

Las manifestaciones descritas por la formulación del diagnóstico en el > 2 años son:

- *Alteraciones del desarrollo psicomotor:* deambulación retrasada, retraso intelectual, alteraciones del comportamiento/aprendizaje/lenguaje, autismo.
- *Alteraciones endocrinas:* diabetes mellitus, déficit de hormona de crecimiento, hiper/hipotiroidismo, pubertad precoz.
- *Alteraciones óseas:* deformidades, alteraciones dentarias.
- *Alteraciones oculares:* neovascularización sub-retiniana, ocurre en la niñez o adolescencia en niños con retinopatía; causa cicatrices de la mácula con pérdida de la visión.

Diagnóstico

Es epidemiológico (antecedentes de enfermedad febril exantemática materna/vacunación específica/viaje), clínico (caso sospechoso, recién nacido o lactante que presenta uno o más síntomas y signos: cataratas/glaucoma, cardiopatía, pérdida de audición, retinopatía pigmentaria acompañados o no de púrpura, esplenomegalia, ictericia, microcefalia, retraso mental, meningoencefalitis, osteopatía)⁽⁴²⁾ y por los métodos del laboratorio especializado.⁽³⁸⁾

Cultivo y aislamiento viral, estudio por NAAT (PCR) en muestras de sangre y las obtenidas por hisopado nasofaríngeo y orina. Se realiza en los laboratorios de referencia. El rescate viral tiene importancia para la vigilancia epidemiológica molecular de la circulación del virus rubéola en el país.⁽⁴³⁾ El estudio se reitera hasta los 12-24 meses en muestras de hisopado faucial y orina porque la excreción viral es prolongada.

La IgM (el producto infectado es capaz de sintetizarla desde la 16ª semana) es detectable al nacimiento y continúa su incremento hasta los 6

meses de la vida extrauterina en que inicia el descenso. Persiste hasta el año de edad. La IgG se caracteriza porque el pasaje transplacentario que se inicia entre las 12-16ª semanas. Está presente en títulos elevados al nacimiento y declinan hasta el tercer mes. Los anticuerpos propios se incrementan y alcanzan los valores máximos al final del primer año de vida. El seguimiento para el diagnóstico virológico debe realizarse cada 3-6 meses hasta los 24 meses de edad.

Caso confirmado: caso sospechoso con IgM específica reactiva o persistencia de IgG específica después del 9º mes o aislamiento viral a partir de secreciones faríngeas u orina.⁽⁴²⁾

Caso probable: caso sospechoso sin muestra biológica o seguimiento adecuado: falla de la vigilancia.⁽⁴²⁾

Se realizan otros estudios al recién nacido/lactante de imágenes (radiografía tórax y huesos largos, ultrasonografía cerebral/cardíaca/abdominal, tomografía axial computada, resonancia magnética nuclear); estudios funcionales (ecocardiograma, potenciales evocados visuales y auditivos).⁽³⁷⁾

Tratamiento

El SRC no tiene tratamiento específico, es sintomático y de sostén.

Se realizan en el niño: el tratamiento quirúrgico de la/s catarata/s y los defectos de tabicamiento cardiovascular, el soporte mediante audífonos, la estimulación temprana, la educación especializada (por discapacidad visual y/o auditiva y/o neurológica). A los padres se les brinda el apoyo psicológico por cuanto el niño requerirá asistencia y tratamiento integral por períodos muy prolongados (años).⁽³⁷⁾

Prevención

Las estrategias a utilizar son: lograr y sostener coberturas rutinarias de vacunación con triple viral > 95 % por programa regular (12 meses e ingreso escolar); vacunación de las personas nacidas a partir del año 1965 que no acrediten dos dosis después del año de edad; control de foco dentro de las 24-48 horas de notificado el caso sospechoso; determinación cuantitativa de IgG rubéola en la gestante que no disponga de la certificación de la vacunación.

Debe lograrse el cumplimiento del Calendario de Vacunación pregestacional, incorporando los antecedentes vacunales a la anamnesis, de rutina en las consultas pregestacionales.

Las campañas de seguimiento con vacuna triple viral se realizan cuando se alcanza el número de nacidos vivos de una cohorte sin vacunar. Se llevará a cabo en el mes de octubre 2022.

La vigilancia epidemiológica integrada (sarampión-rubéola) y del SRC debe ser mejorada por el riesgo de reintroducción ante el descenso sostenido de las coberturas vacunales desde el año 2015.

Varicela (infección por herpesvirus varicela-zóster)

Epidemiología

La varicela es una enfermedad inmunoprevenible desde los años 80.

Tiene distribución universal y prevalencia estacional en los climas templados, fin del invierno-primavera.⁽⁴⁴⁾

En Argentina es una enfermedad endémica. Las epidemias cíclicas ocurrían con intervalos de 3-5 años y el grupo de edad más afectado fue el

< 6 años. La prevalencia serológica en la era prevacunal (anticuerpos IgG anti-varicelazoster) a partir de los 15 años era > 74,6 %.

La vacunación universal se introdujo para la cohorte de nacidos a partir del 1º de octubre 2013 en dosis única a los 15 meses en el año 2015. El impacto logrado es el control de la enfermedad (menor número de casos y aumento del intervalo interepidémico).

En el año 2021, se introdujo al Calendario Nacional la segunda dosis al ingreso escolar para las mismas cohortes que se aplica a partir del 1º de enero 2022.⁽⁴⁵⁾

El embarazo de niñas/adolescentes aumenta el riesgo de la enfermedad en la madre y en el producto de la concepción.

La susceptibilidad en la edad fértil implica riesgo de padecer la enfermedad en la gestación. Se ha estimado en 1-5 casos/10.000 embarazos y el de transmisión vertical 0,7 % global, 0,4 % antes de las 13 semanas, 2-2,2 % entre las semanas 13-20.⁽⁴⁶⁾

Clínica

El período de incubación dura 11-21 días (promedio 14-15 días). Las manifestaciones del período de invasión o prodrómico pueden pasar desapercibidas en el niño < 5 años eutrófico. Cuando están presentes duran 1-2 días y en los adolescentes y adultos se manifiesta como un síndrome infeccioso inespecífico con mialgias (raquialgia/lumbalgia) y enantema orofacial eritematovesicular con un elemento de mayor tamaño próximo a la úvula. Sigue el período de estado o exantemático con la presentación de las lesiones generalizadas muy pruriginosas y en brotes sucesivos que toman todo el cuerpo. Evolucionan de máculo-pápula eritematosa a la formación de una vesícula en la zona central que se deprime (pseudoumbilicación) para iniciar la formación de la costra que

tiene un crecimiento centrífugo. Esta característica evolutiva y los brotes sucesivos determinan el signo patognomónico del polimorfismo local y general o del cielo estrellado.⁽⁴⁴⁾

Las formas clínicas de presentación se relacionan con las características del exantema: monomorfa, úlcero-necrótica, purpúrica o hemorrágica.⁽⁴⁴⁾

Las complicaciones son de piel y partes blandas por sobreinfección de las lesiones (impétigo, celulitis, absceso, fascitis, miositis), respiratorias (laringitis, neumonía intersticial, neumonía bacteriana), neurológicas (convulsiones, ataxia o cerebelitis, meningoencefalitis a LCR claro, encefalitis, síndrome de Guillain-Barré, mielitis), cardiovasculares (miocarditis, pericarditis), hematológicas (púrpura trombocitopénica, anemia hemolítica, coagulación intravascular diseminada, síndrome hemofagocítico), hepáticas (disfunción, hepatitis).⁽⁴⁴⁾

En la embarazada, la complicación respiratoria (neumonía varicelosa) es la de mayor gravedad con una letalidad > 40%.^(47, 48)

Diagnóstico

Es epidemiológico (situación en el área, contacto con varicela, antecedente de vacunación específica) y clínico (enfermedad febril con exantema eritematomáculo-pápulo-vesículo-costroso).

Por las características patognomónicas del exantema, no es necesaria la confirmación de laboratorio para el diagnóstico.

Los métodos auxiliares del laboratorio especializado quedan limitados a casos atípicos en inmunocomprometidas, por ejemplo.

Pueden realizarse el citodiagnóstico de Tzanck (observación de inclusiones intranucleares, hallazgo común para las infecciones por VZV y HSV). Es accesible, de muy bajo costo, alta sensibilidad y baja especificidad. La investigación de antígenos VZV en material obtenido del

lecho vesicular por DFA, requiere el equipamiento y es operador-dependiente. La determinación de IgM y IgG (par serológico) específicas están disponibles.⁽⁴⁴⁾

Caso confirmado: persona con exantema eritemato-máculo-pápulo-vesiculocostroso, polimorfo, de distribución centripeta, con nexo epidemiológico.

En la embarazada podría realizarse la amniocentesis para investigación del VZV por NAAT en el líquido amniótico y la determinación de alfafetoproteína.⁽⁴⁹⁾ En material de aborto/mortinato, investigación en tejidos de VZV por técnicas de inmunohistoquímica o PCR.

La ultrasonografía seriada permite detectar la/s anomalía/s del desarrollo (crecimiento, miembros, etc.) cuando la infección ocurrió en las primeras 20 semanas de gestación.⁽⁴⁴⁾

Tratamiento

No se recomienda el uso de aciclovir rutinariamente en la gestante con varicela no complicada. Puede utilizarse por vía oral a partir del segundo trimestre.

Está indicada la administración de aciclovir intravenoso en dosis de 500 mg/m² cada 8 horas durante 5-10 días en la mujer inmunocomprometida o ante la presencia de complicaciones graves.⁽⁴⁸⁾

Afectación del producto de la concepción

Clínica

El potencial teratogénico fue descrito en 1947. Las alteraciones del desarrollo se han observado en los recién nacidos de madres que padecieron la enfermedad entre las 8-20 semanas de gestación y son.⁽⁴⁴⁾

- *Alteraciones del desarrollo:* déficit del crecimiento intrauterino.

- *Alteraciones de piel y partes blandas:* lesiones cicatrizales de piel, piel desnuda, atrofia muscular.
- *Alteraciones del SNC:* microcefalia, atrofia cortical/cerebelosa, ventriculomegalia, calcificaciones cerebrales, rizomielia, convulsiones, déficits sensitivos, retardo psicomotor.
- *Alteraciones oculares:* microoftalmia, cataratas, coriorretinitis, nistagmus, síndrome de Horner, atrofia óptica.
- *Alteraciones en los miembros:* hipoplasia, pie bot, dedos rudimentarios.

El 25% de los recién nacidos tendrá manifestaciones clínicas cuando la infección materna ocurre en las últimas tres semanas de gestación. ^(44, 48)

Si la embarazada tiene varicela 5-21 días antes del parto, el recién nacido presentará la enfermedad dentro de los primeros cuatro días de vida. La evolución es leve/moderada por cuanto se ha producido el pasaje de anticuerpos específicos transplacentarios. En cambio, si la gestante padece la varicela dentro de los 4 días antes del parto, el neonato presentará la enfermedad entre los 5-15 días de vida y la evolución es grave; pudiendo cursar con manifestaciones hemorrágicas y compromiso panvisceral. ^(48, 50)

En el recién nacido con infección perinatal, la letalidad promedia el 30 %. ⁽⁴⁴⁾

Diagnóstico

Epidemiológico (situación epidemiológica en el área, contacto materno con enfermo), clínico de sospecha (recién nacido pretérmino/término con alteraciones del desarrollo (hipoplasia de miembros) y por métodos del laboratorio especializado.

Método directo: NAAT por PCR en sangre/contenido vesicular. Investigación de antígenos VZV en el contenido vesicular en la enfermedad neonatal (infección materna en las últimas tres semanas del embarazo) por técnica de DFA. ⁽⁵⁰⁾

Indirecto: IgM anti-VZV (el infectado la sintetiza desde la 16ª semana) y es detectable al nacimiento.

Otros estudios de laboratorio e imagenológicos: se realizarán según la condición clínica y los hallazgos en el examen físico.

Caso confirmado: caso sospechoso con PCR reactiva/detección de antígenos VZV/IgM específica reactiva.

Tratamiento

El uso de gammaglobulina hiperinmune anti-VZV está indicada en el recién nacido cuya madre presentó varicela desde 5 días antes hasta 2 días después del parto. La dosis mínima es de 12,5 U/kg en una sola administración. ^(44, 50)

El aciclovir se administra en dosis de 60 mg/kg/día dividido en tres dosis durante 14-21 días. ⁽⁵⁰⁾

El neonato en período secuelar recibe el tratamiento sintomático, de sostén y reparador/rehabilitador y los padres/cuidadores el soporte psicológico.

Prevención

Pasiva

La gestante expuesta a varicela y con determinación de IgG específica no reactiva (susceptible) debe recibir dentro de las 96 horas, gammaglobulina hiperinmune VZV en dosis de 125 U cada 10 kg de peso por vía intramuscular (IM); la dosis máxima es de 625 U 48 y considerar la

administración de aciclovir a partir del 7º día postexposición como quimioprofilaxis.

Si la gammaglobulina específica no estuviera disponible, se indica gammaglobulina polivalente de origen nacional en dosis única de 0,5 mL/kg peso (dosis máxima 15 mL). El volumen se fracciona y se aplica en sitios diferentes por vía IM.

Activa

Debe lograrse incorporar los antecedentes de enfermedades padecidas en la niñez/adolescencia y los vacunales a la anamnesis, de rutina en las consultas pregestacionales.

Las mujeres susceptibles a varicela (IgG específica no reactiva) en edad fértil tienen indicación de la vacunación específica (vacuna preparada con la cepa Oka) en dos dosis con un intervalo de 4-8 semanas. Se debe recomendar evitar el embarazo como mínimo hasta un mes después de completado el esquema de vacunación.

Los efectos adversos locales (dolor, eritema, induración) se presentan hasta en el 30%. Las manifestaciones sistémicas (varicela vacunal con < 50 lesiones) ocurren hasta en el 5 %. Una precaución especial para el uso de la vacuna es la no utilización de salicilatos en las 6 semanas previas a la vacunación.⁽⁴⁴⁾

Infección por citomegalovirus

Epidemiología

La infección por CMV tiene distribución universal. La primoinfección, en general, está relacionada con el nivel socio-económico-cultural. Es más elevada en los países en desarrollo donde ocurre a edades tempranas

mientras que es más baja en los industrializados. La seroprevalencia en adultos jóvenes es del 100 % y del 40 %, respectivamente.⁽⁵¹⁻⁵³⁾

Los factores de riesgo identificados para el nacimiento de un niño con infección por CMV fueron: cuidado de niños preescolares, inicio de las relaciones sexuales en los últimos dos años, edad < 25 años, una enfermedad de transmisión sexual durante el embarazo y > 3 convivientes.

La infección intrauterina es la más frecuente y ocurre en el 0,5-1 % de los embarazos como resultado de la primoinfección, generalmente. El 5-10 % presentará alteraciones al nacimiento y entre el 10-20 % más tardíamente.⁽⁵¹⁻⁵³⁾

La prevalencia de infección por CMV (estudiada por NAAT en orina) en Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales en Brasil fue de 0,8-6,8 % mientras que en Italia fue de 0,18 % (medida por DNA CMV en sangre y confirmada por cultivo de CMV en orina en las tres primeras semanas de vida).⁽⁵¹⁾

La transmisión es por contacto directo (mucosas con tejidos, secreciones/excreciones infectantes), sexual, horizontal por saliva (hogar, Jardines maternas, etc.), TMH, transfusional y transplantes.⁽⁵¹⁾

La excreción de CMV por saliva y orina persiste durante meses después de la primoinfección y puede reaparecer esporádicamente durante varios años; < 3 % de los adultos sanos son excretores faríngeos y el 5 % de las gestantes por cérvix y orina.⁽⁵¹⁾

La excreción en leche materna materna postparto oscila entre 13-32 % por cultivo viral y alcanza el 70 % cuando la detección se realiza por PCR.⁽⁵²⁾ En los niños con infección pre o perinatal la excreción es crónica; se prolonga hasta 6 años en orina y 2-4 años en saliva.⁽⁵²⁾

La infección/enfermedad en los huéspedes inmunocomprometidos y especialmente, en el recién nacido tienen impacto en la familia, la sociedad y en salud pública (altos costos directos e indirectos).

Clínica

La primoinfección/reactivación es habitualmente asintomática.

Cuando la primoinfección cursa con clínica, en los adultos jóvenes, las manifestaciones son las de un síndrome infeccioso inespecífico o las de un síndrome mononucleósico.

Se estima que < 5 % de las gestantes con primoinfección presentan manifestaciones clínicas.⁽⁵²⁾

Diagnóstico

Desde el punto de vista de los métodos auxiliares del laboratorio especializado, presenta dificultades debido a los elevados índices de excreción viral.

La IgM específica es positiva tanto en la infección aguda como en algunos episodios de reactivación.

El aumento al cuádruple de los valores de IgG anti-CMV en muestra pareada, permite el diagnóstico presuntivo.

La prueba de avidéz de IgG es útil para el diagnóstico de infección aguda. La avidéz es baja durante los primeros 3 meses.⁽⁵²⁾

La determinación de la antigenemia pp65 en leucocitos ha caído en desuso y se utilizan las NAAT.

La detección de CMV en el material obtenido por amniocentesis puede realizarse por cultivo viral y las NAAT, PCR.

La ultrasonografía seriada tridimensional permite la detección de las alteraciones del desarrollo (crecimiento, SNC, ocular) que pueden ser confirmadas por otras técnicas (resonancia magnética nuclear).⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾

Tratamiento

El tratamiento con ganciclovir endovenoso (EV) está indicado en la coriorretinitis adquirida o recurrente por CMV en huéspedes inmunocomprometidos y para profilaxis y tratamiento de la enfermedad por CMV en trasplantados.⁽⁵³⁾

Valganciclovir tiene indicación de uso para el tratamiento (inducción y mantenimiento) de la coriorretinitis por CMV en los inmunocomprometidos y para la prevención de la enfermedad en las personas transplantadas (riñón, riñón-páncreas y corazón).⁽⁵³⁾

En las gestantes con infección del producto (demostrada por cultivo viral o presencia de DNA por PCR en líquido amniótico) el tratamiento con gammaglobulina específica hiperinmune no reduce significativamente la tasa de transmisión vertical, pero, podría tener un efecto beneficioso en los síntomas/secuelas del producto de la concepción.⁽⁵⁵⁾

La eficacia y seguridad del tratamiento con valaciclovir, ganciclovir o valganciclovir en gestantes no ha sido demostrada.^(56, 57)

Afectación del producto de la concepción

Clínica

La primera descripción de TMH data del año 1904. Se produce por vía transplacentaria o hematógena, connatal y por lactancia durante la primoinfección, la reactivación o la infección con una nueva cepa.⁽⁵⁸⁾ La existencia de anticuerpos específicos IgG no previene la TMH.

En el caso de embarazos dobles la infección puede ocurrir por vía transplacentaria afectando uno o ambos y también la transmisión intrauterina horizontal de uno a otro.⁽⁵⁹⁾

Las manifestaciones se dividen en dos grupos: del período neonatal y de presentación tardía. Las primeras son las más graves y frecuentes.^(51-54, 60)

En el período neonatal pueden observarse:

- *Alteraciones del desarrollo*: déficit del crecimiento intrauterino (bajo peso para edad gestacional), prematuridad, anasarca.
- *Alteraciones del SNC*: microcefalia, atrofia cerebral/cerebelosa, hidrocefalia, calcificaciones periventriculares, agenesia del vérmix cerebeloso.⁽⁷⁷⁾
- *Déficit de audición* (afectación del órgano de Corti): hipoacusia uni o bilateral de grado variable; la anacusia se observa en el 30 %.⁽⁶¹⁻⁶³⁾
- *Alteraciones oculares*: micro-oftalmia, estrabismo, cataratas, opacidades corneales, nistagmus, coriorretinitis, hipoplasia del nervio óptico.
- *Alteraciones hematológicas*: anemia, anemia hemolítica, trombocitopenia.
- *Alteraciones del sistema retículo endotelial*: hepatomegalia, esplenomegalia.
- *Alteraciones respiratorias*: hipoplasia pulmonar, neumonía intersticial.
- *Alteraciones cardiovasculares*: cardiomegalia, miocarditis, defectos de tabicamiento.
- *Alteraciones osteoarticulares*: en huesos largos rarefacción ósea, pie cavo.

- *Alteraciones digestivas:* estenosis del intestino delgado, enterocolitis.

Las manifestaciones clínicas que se presentan tardíamente se producen por la infección evolutiva y son: microcefalia, retardo psicomotor, hipotonía; hipoacusia; coriorretinitis, atrofia óptica; defectos de la estructura dentaria, particularmente de la amelogénesis (esmalte amarillento, opaco e hipocalcificado), incisivos con bordes fracturados, opacos e hipocalcificados, agenesia de piezas dentarias.^(51-54, 64)

La infección perinatal adquirida por la lactancia en los prematuros es más frecuente en los <30 semanas y <1000 g y sintomática. Se manifiesta con: hepatitis, neutropenia/trombocitopenia y sepsis.⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾

Se estima que alrededor del 10% de los niños con infección grave prenatal muere antes de los 5 años.⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾

Diagnóstico

La investigación de CMV en placenta y cordón umbilical puede realizarse por cultivo y aislamiento viral o NAAT como la PCR por cuanto la transmisión en el antro materno se produce en el 30-40 % de los casos de primoinfección adquirida en el embarazo.⁽⁵²⁾

La investigación de las células de inclusión citomegálica (células con agrandamiento nuclear y citoplasmático, el núcleo contiene una inclusión rodeada por un halo claro y éste por un borde cromatina o imagen de «ojo bovino») en la orina recién emitida es muy accesible y de bajo costo pero baja sensibilidad.⁽⁵¹⁾

El estándar de oro es el aislamiento e identificación viral dentro de las tres primeras semanas de vida. La diferenciación entre infección pre y connatal no es factible a menos que el neonato haya presentado alteraciones del desarrollo.

La PCR cualitativa puede realizarse en muestras de sangre, orina y saliva. La PCR cuantitativa tendría valor en el pronóstico de las secuelas (> 10.000 copias/105 leucocitos neutrófilos, 70 % secuelas).⁽⁶⁶⁾

La determinación de IgM específica está ampliamente disponible pero es de baja sensibilidad.⁽⁵²⁾

Caso probable: caso sospechoso con IgM específica reactiva.

Caso confirmado: caso sospechoso/probable con cultivo viral/NAAT positivo.

Otros estudios. Imágenes: radiografía, ultrasonografía (ocular, cerebral, abdominal) se realizan de rutina; otros estudios (tomografía axial computada, resonancia magnética nuclear sin y con contraste) tienen indicaciones específicas. Los estudios funcionales son: electrocardiograma (eventual ecocardiograma), potenciales evocados visuales y auditivos.⁽⁵¹⁻⁵⁴⁾

Tratamiento

El tratamiento con ganciclovir durante 2 semanas y 1-2 adicional, según evolución clínica, debería ofrecerse de rutina en las infecciones prenatales dentro del primer mes de vida. Se ha demostrado que en las infecciones del SNC reduce la frecuencia de secuelas auditivas.⁽⁵³⁾

El tratamiento sintomático, de sostén, reparador/rehabilitador se realizará según tipo de alteración. El apoyo psicológico/acompañamiento a los padres/cuidadores es importante.

Prevención

Medidas generales

Están indicadas en el hogar, Jardines maternas, etc. las siguientes medidas:

- Higiene de manos

- En el manejo del recién nacido/lactante la higiene de manos después de cambiar los pañales o higienizar al niño
- No compartir utensilios, cepillo de dientes, alimentos o bebidas con los niños
- No ponerse el chupete/la tetina en la boca
- Evitar el contacto con saliva al besar a un niño
- Higiene de los juguetes y superficies que han estado en contacto con orina/saliva de los niños
- Y las precauciones universales en el medio hospitalario.^(51-54, 72-73)

El tamizaje neonatal con:

- la determinación de DNA CMV en muestras de sangre obtenidas en papel de filtro (al igual que para el estudio de las enfermedades metabólicas) o de saliva/orina (incluso de pool lo que permite una notable reducción del costo) es costo/efectivo.⁽⁶⁸⁻⁷¹⁾
- el estudio de la agudeza auditiva con el fin de la formulación del diagnóstico oportuno y el tratamiento/seguimiento adecuado. En Argentina, el estudio de la audición a todos los recién nacidos es obligatorio por la Ley Nacional 25.415/2001 de Detección Temprana y Atención de la Hipoacusia y sus normas reglamentarias.⁽⁷⁴⁾

El tamizaje serológico en la primera consulta obstétrica sería de utilidad para definir los dos grupos con mayor riesgo: las susceptibles (seronegativas) y las que presentan IgM específica reactiva.⁽⁷⁵⁾

Infección por parvovirus humano B19

Epidemiología

La infección/enfermedad por parvovirus humano B19 (HPV B19) es una entidad cuyo agente causal, identificado en el año 1972, fue asociado a patología en la década de los 80. ⁽⁵¹⁾

Tiene distribución universal y se presenta como casos esporádicos o en epidemias focalizadas/diseminadas. Predomina al final del invierno y en primavera. Afecta preferentemente a escolares (70 % en el grupo de edad de 5-15 años). La distribución por géneros es variable. Los estudios de seroprevalencia indican que el 45-60 % de los > 19 años presentan IgG HPV B19 reactiva. ^(51, 76-77)

La tasa de ataque secundario en convivientes de personas con enfermedad exantemática se estima en el 15-50 % y en contactos en jardines infantiles/escuelas del 10-60 %.

Al igual que en las infecciones por virus rubéola y CMV, la producida por HPV B19 puede ser subclínica en la mujer (50-70 %) y la detección un hallazgo a punto de partida de complicaciones en el embarazo. ⁽⁷⁶⁻⁷⁸⁾

Clínica

El período de incubación dura entre 4-21 días. El período de invasión puede estar ausente o cursar con un síndrome infeccioso inespecífico en el que se destacan las artralgias de las pequeñas articulaciones. La fiebre está presente en el 15-30 % de los casos. ^(51, 76-79)

El período de estado de la enfermedad exantemática (eritema infeccioso o quinta enfermedad) tiene tres formas de presentación. La que cursa con buen estado general, afebril y el exantema eritemato-máculo-papular está localizado y es simétrico con el signo de la cachetada (mejillas, rodillas, codos, región glútea).

La otra se caracteriza por la presentación del exantema eritemato-máculopapular tipo rubeoliforme o roseoliforme, morbiliforme, escarlatiniforme o mixto que se extiende progresivamente a todo el cuerpo (1-4 días).

El síndrome petequeal, pápulo-purpúrico en guante y calcetín es la tercera forma de presentación.

El exantema es pruriginoso y se exagera con el calor. Puede presentarse en ondas involución-recrudescencia o rebrote.

El enantema es eritemato-ramoso, a veces petequeal, en paladar, pilares anteriores y pared posterior de faringe y lesiones blanquecinas confluentes en la unión de la mucosa yugal con la gingival. Puede haber adenopatías generalizadas sin visceromegalias.

Otras formas de presentación son: síndrome poliartropático (más frecuente en mujeres), vasculitis, púrpura, anemia aplásica transitoria/anemia crónica, miocarditis, meningoencefalitis/encefalopatía y la afectación del producto de la concepción en la infección de la gestante.^(51,76-79)

Diagnóstico

Las NAAT como PCR son el método más sensible y específico para detectar el virus en muestras de plasma, orina y secreción respiratoria.^(51,76-78)

IgM anti-HPVB19 (reactiva a partir de los 10-12 días de la infección) y confirma el diagnóstico.⁽⁷⁷⁾ Persiste positiva por 2-3 meses.

IgG anti HPV B19 (detectable a partir de los 7 días de la infección) por técnicas ELISA, radioinmunoensayo (RIA).

Prueba de avidéz IgG-VP1 por técnica de ELISA.⁽⁸⁰⁾

Tratamiento

No se dispone de tratamiento específico, es higiénico-dietético y sintomático.

Afectación del producto de la concepción

Clínica

La transmisión vertical fue descrita en el año 1984.

La viremia materna puede prolongarse hasta 20 días y la TMH se produce por vía hematógena en el 17-51 % de los casos.^(77,78)

Las posibilidades evolutivas de la infección del producto son: aborto, muerte fetal (> 20 semanas gestación), hidrops fetal (por disminución de la contractilidad miocárdica y la anemia fetal) y la infección asintomática.

También han sido descritas algunas anomalías congénitas infrecuentes: oculares (micro-oftalmia), SNC (calcificación de los núcleos de la base, anencefalia, ventriculomegalia), hipoplasia pulmonar, hipospadia, peritonitis meconial, angioedema y anomalías tímicas).^(51,76-79)

El 95 % de compromiso del producto ocurre dentro de las 12 semanas de la infección en la madre y estaría relacionado con la carga viral.⁽⁸¹⁾

El riesgo de muerte fetal oscila entre 2-6 %.

Diagnóstico

Las NAAT como PCR son el método más sensible y específico para detectar el virus en muestras de orina, secreción respiratoria, líquido amniótico, placenta y tejidos fetales.^(15,76-80)

IgM anti-HPVB19 en muestra obtenida por cordocentesis.

Caso confirmado: por detección de DNA HPVB19/IgM específica en el producto.

La ultrasonografía debe ser periódica y la tridimensional permite el diagnóstico y el control evolutivo de la función cardíaca e hidrops. También se recomienda Doppler de la arteria cerebral media (Doppler MCA).⁽⁷⁸⁾

Tratamiento

No se dispone de tratamiento específico.

La detección de la infección que resulta en hidrops fetal entre las semanas 18-32 permite el tratamiento sintomático con transfusión in utero. Si el hidrops fetalis se presenta antes de las 18 semanas de edad gestacional ello no es posible por el diámetro de la vena umbilical.⁽⁷⁸⁾

Prevención

Si la gestante estuvo expuesta debe realizarse el estudio serológico (IgM e IgG anti-HPV B19).⁽⁷⁸⁾

Están recomendadas las medidas generales: higiene de manos, no compartir utensilios en el hogar/instituciones escolares y el tratamiento de la sangre de los hemodonantes para que la carga viral de HPV B19 sea <104 UI/mL.⁽⁷⁶⁾

En el hospital se aplican las precauciones universales de contacto.⁽⁷⁶⁾

Sarampión

Epidemiología

El sarampión es una enfermedad viral inmunoprevenible eliminada en Argentina por las actividades de vacunación sostenidas.

La última epidemia ocurrió en 1997-1999 y no se registran casos de sarampión autóctono desde el año 2000.

En el período setiembre-noviembre 2006 se realizó la Campaña de Vacunación para las Mujeres en Edad Fértil de 15-39 años y en el año 2008 para varones de 15-45 años. Como no se lograron las coberturas se mantuvieron las acciones hasta el año 2010 para mujeres y varones.

Epidemias focalizadas a partir de residentes argentinos adultos jóvenes que regresaron del exterior se produjeron en los años 2010 (post Copa Mundial de Fútbol, Sudáfrica), 2018 y 2019-2020 (la más importante con 199 casos y un fallecido) en el Área Metropolitana de Buenos Aires.

Clínica

El período de incubación dura 7-14 días (promedio 10 días).

El período de invasión o catarral comienza bruscamente con temperatura > 38,5 °C, compromiso del estado general y el triple catarro (nasal, conjuntival y faringolaringo-tráqueo-bronquial [tos seca disfónica]) que cambia de características al transcurrir los días. La secreción inicialmente es serosa, después es mucosa y al final mucopurulenta. Dura 2-4 días.

Marcan el inicio del período de estado (2-5 días) un nuevo pico febril y la presentación del exantema eritemato-máculo-papular tipo morbiliforme que se presenta en la unión de la frente con el cuero cabelludo y los surcos retroauriculares. El primer día se extiende a cara y cuello, el segundo a tronco y raíz de miembros y el tercero afecta las extremidades. Por lo tanto, la cronología es céfalo-caudal y la mayor cantidad de lesiones se encuentra en la línea media y raíz de miembros (ley del máximo centrípeto). El exantema facial con la conjuntivitis y rinitis mucopurulenta producen la facies típica, la cara sucia. Al completarse la generalización del exantema cede la fiebre. Éste involuciona y al 7º día se encuentra la

mancha ocre o café con leche patognomónica. La descamación es furfurácea. ^(82, 83)

Las formas clínicas son: con exantema hemorrágico, hemorrágico (de pronóstico reservado) y modificado (en persona con inmunidad parcial).

Las complicaciones son: respiratorias, las más frecuentes (laringitis subglótica, neumonía intersticial sarampionosa [presente en el 50-70 % de los casos], neumonía por sobreinfección bacteriana/viral); neurológicas (convulsiones, meningoencefalitis a LCR claro, meningoencefalomielitis, síndrome de Guillain-Barré, neuritis), digestivas (diarrea, enteritis, apendicitis, adenitis mesentérica), ocular (queratitis, úlcera de córnea, endoftalmitis), cardíacas (miocarditis, pericarditis), hematológicas (plaquetopenia, linfopenia, anemia hemolítica, coagulación intravascular diseminada) y urinaria (glomerulonefritis).

Las secuelas son respiratorias (bronquiectasias, oxígeno-dependencia), oculares (amaurosis), neurológicas (convulsiones, alteraciones cognitivomotoras).

La gestante susceptible tiene riesgo aumentado de complicaciones.

Diagnóstico

Epidemiológico (situación en el área, antecedente vacunal doble/triple viral, viaje, contacto con enfermo) y clínico (caso sospechoso, enfermedad febril > 38 °C con exantema generalizado).

Se confirma por métodos auxiliares del laboratorio especializado.

Toma de muestras de sangre, hisopado faucial y orina se utilizarán para cultivo, aislamiento e identificación y NAAT por PCR en el laboratorio de referencia. Se realizan también la serología IgM (se detecta por alrededor de 8 semanas) e IgG, ésta última en muestra pareada. El estándar de oro para el estudio de IgG sarampión es la técnica de neutralización. ⁽³⁸⁾ En

algunos centros se realizan las determinaciones de IgM e IgA específicas en saliva.

Puede realizarse en forma excepcional la amniocentesis para investigación del virus sarampión en el líquido amniótico y ante la interrupción del embarazo la investigación en tejidos fetales.

Caso confirmado: es el caso sospechoso con confirmación por examen específico del laboratorio especializado o nexo epidemiológico con otro caso confirmado por laboratorio o nexo.⁽⁸⁴⁾

Caso compatible: un caso en el que clínicamente se sospecha sarampión, que no es objeto de una investigación completa. Pueden clasificarse en esta categoría los casos en el cual no se logra localizar o se pierde el paciente antes que concluya la investigación, o no se hayan obtenido muestras biológicas para el diagnóstico de laboratorio y no exista un vínculo epidemiológico. El caso se clasificará basándose en los síntomas clínicos y los datos epidemiológicos.⁽⁸⁴⁾

Tratamiento

No se dispone de tratamiento específico. Se puede considerar el uso de vitamina A 200.000 UI/día durante dos días.

El tratamiento es higiénico-dietético, sintomático y de sostén y de las complicaciones.

Afectación del producto de la concepción

Clínica

El virus sarampión no es teratogénico pero altera los mecanismos fisiológicos de inmunotolerancia.⁽⁸⁵⁾

La mayoría de las descripciones corresponden a la era prevacunal y también en epidemias en la era postvacunal: aborto, prematuridad, recién

nacido de bajo peso, sarampión neonatal. En éste último el pronóstico es reservado por la elevada frecuencia de neumonía.^(82, 83)

Durante las epidemias de 1981, 1983-1984, 1991 y 1997-1998 en Argentina se produjeron casos de prematurez/sarampión neonatal en hijos de madres jóvenes (16-22 años) no vacunadas.

Diagnóstico

Cultivo y aislamiento viral en muestra de sangre y las obtenidas por hisopado nasofaríngeo y orina. Se realiza en los laboratorios de referencia. El rescate viral tiene importancia para la vigilancia epidemiológica molecular (linajes) de la circulación del virus sarampión en el país.⁽³⁸⁾ El estudio se reitera hasta los 12 meses en muestras de hisopado faucial y orina porque la excreción viral es prolongada.

La IgM (sintetizada desde la 16ª semana) es detectable al nacimiento y continúa su incremento hasta los 6 meses de la vida extrauterina en que inicia el descenso. Persiste hasta el año de edad. La IgG se caracteriza porque el pasaje transplacentario se inicia entre las 12-16ª semanas. Están presentes en títulos elevados al nacimiento y declinan hasta el tercer mes. Los anticuerpos propios se incrementan y alcanzan los valores máximos al final del primer año de vida.^(82, 83)

Caso confirmado: caso sospechoso con identificación viral a partir de muestras de sangre, secreciones faríngeas u orina o IgM específica reactiva o persistencia de IgG específica después del 9º mes.

Tratamiento

El sarampión no tiene tratamiento específico.

Al neonato expuesto sin manifestaciones clínicas se le administra gammaglobulina polivalente o estándar en dosis única de 0,2 mL/kg después de la obtención de las muestras para el diagnóstico etiológico.

Prevención

Activa

La vacuna utilizada es triple viral constituida por una suspensión liofilizada de una combinación de cepas de virus vivos atenuados de sarampión y parotiditis (cultivadas en embrión de pollo) y rubéola (cultivada en células diploides humanas). Se administra según el Calendario Nacional vigente en dos dosis, a los 12 meses y al ingreso escolar (5-6 años).

Todas las personas nacidas a partir del año 1965 deben acreditar la vacunación con dos dosis de vacuna con componente sarampión recibidas después de los 12 meses o título de IgG específica.

Ante la notificación del caso sospechoso, se realiza el control de foco (acciones de bloqueo) dentro de las 24-48 horas con el fin de interrumpir la cadena de transmisión.⁽⁸⁴⁾

Pasiva

Está indicada la administración de gammaglobulina polivalente o estándar en dosis de 0,25 mL/kg por vía EV como profilaxis postexposición en la gestante susceptible (IgG específica negativa) expuesta y en las personas inmunocomprometidas, dentro de las 72 horas de producido el contacto (período óptimo para lograr la prevención). La profilaxis pasiva se puede administrar hasta el 6º día postexposición. Deben cumplir con una cuarentena de 28 días.

Infección por virus del complejo dengue

Epidemiología

Es la enfermedad arboviral más difundida y su frecuencia va en aumento asociada al calentamiento global. La reemergencia en Argentina ocurrió en el año 1997, después de más de tres décadas de eliminación.

Los cuatro tipos virales del complejo dengue (DEN) circulan pero predomina DEN-1. Se produjeron epidemias nacionales por DEN-1 en los años 2009-2010, 2015-2016 y 2019-2020. El intervalo es más breve entre las epidemias, el número de casos es mayor.

La susceptibilidad es universal y la inmunidad conferida es específica para el tipo de virus causal.

Clínica

La clínica es variada. La relación entre la infección sintomática y asintomática está estimada en 1:15 para las infecciones primarias.

Las formas de presentación de la enfermedad son leve y grave. La primera cursa con un cuadro febril agudo de 2-7 días de duración, asociada a un síndrome de repercusión general con cefalea, dolor retro-ocular, mialgias intensas generalizadas y artralgias.

El dengue grave tiene manifestaciones hemorrágicas (gingivorragia, epistaxis, hemoptisis, melena), hipotensión postural, hepatomegalia, extravasación plasmática por aumento de la permeabilidad vascular, presencia de líquidos en cavidades serosas (derrame pleural/pericárdico, ascitis) lo que desencadena un cuadro de shock hipovolémico (por la generación del tercer espacio). Se manifiesta con fiebre alta, dolor abdominal, algias intensas, vómitos que pueden ser incoercibles/persistentes (> 3 en una hora/> 4 en 6 horas), alteración del

sensorio. El descenso brusco de la temperatura es un signo de mal pronóstico.

El embarazo es un estado de inmunosupresión fisiológica en el que la hemodilución y la capacidad de coagular asociada al embarazo normal pueden enmascarar la hemoconcentración por pérdida plasmática y la trombocitopenia.^(86, 87) Las alteraciones hepáticas/hematológicas también se observan con otras complicaciones obstétricas como el síndrome HELLP que cursa con anemia hemolítica microangiopática, disfunción hepática y trombocitopenia por consumo.

Diagnóstico

Es epidemiológico (residencia/procedencia, situación epidemiológica en el área) y clínico de sospecha.

Caso sospechoso: enfermedad febril aguda con por lo menos dos de las siguientes manifestaciones: cefalea, dolor retro-ocular, mialgias, artralgias y en el 25 % exantema eritemato-máculo-papular, en un área con casos confirmados/nexo epidemiológico.⁽⁸⁸⁾

Se confirma por los métodos auxiliares del laboratorio especializado.

Métodos directos. El aislamiento viral está limitado a los laboratorios de referencia (Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas «Julio I. Maiztegui», centro colaborador de la OMS, el Instituto de Virología «Dr. José M. Vanella» de Córdoba, Departamento de Virología del Hospital de Niños «Dr. Ricardo Gutiérrez» de la ciudad de Buenos Aires).

La detección de genoma viral por NAAT, PCR está descentralizada a los laboratorios regionales desde el año 2010.

La detección de la proteína NS1 permite el diagnóstico a partir del comienzo de los síntomas.

Tanto la técnica de PCR como la detección de la proteína NS1 están disponibles en el subsector privado.

Métodos indirectos. Para la determinación de anticuerpos IgM e IgG específicos se recomienda la obtención de la primera muestra de sangre a partir del 5º día de evolución de la enfermedad y la segunda a los 10-14 días. Se utilizan las técnicas de ELISA de tamizaje, IgG, IHA. Para la confirmación de los resultados se requiere la prueba de neutralización en cultivos celulares que sólo se realiza en el laboratorio nacional de referencia.

El diagnóstico serológico está centralizado en la red de laboratorios establecida por la autoridad sanitaria nacional desde el año 1997. En general, cada Región Sanitaria en la provincia de Buenos Aires cuenta con un laboratorio de referencia.

Las muestras procesadas en el subsector privado que resultaran positivas deben ser enviadas para confirmación del resultado al instituto nacional de referencia.

Caso probable. Caso sospechoso que posea pruebas positivas para la detección de anticuerpos IgM en muestras de > 4 días de evolución desde la fecha de inicio de síntomas (FIS) o pruebas positivas para detección de antígeno NS1 en muestras de < 7 días de evolución desde la FIS. ⁽⁸⁸⁾

Caso confirmado por laboratorio: caso sospechoso o probable con aislamiento viral o detección del genoma viral (PCR) en muestras de < 5 días de evolución, o prueba de neutralización positiva para dengue en sueros pareados con 10 a 15 días de diferencia. ⁽⁸⁸⁾

Caso confirmado por nexa epidemiológico: caso sospechoso sin antecedente de viaje (autóctono) en un área con circulación autóctona de virus DEN confirmada por laboratorio. ⁽⁸⁸⁾

También se solicitan estudios del laboratorio de rutina: hemograma (normo o leucopenia [50-90 %] con neutropenia; la trombocitopenia es $< 100.000/mm^3$). El hematocrito puede estar normal o aumentado (según la pérdida de sangre). La velocidad de eritrosedimentación/determinación de proteína C reactiva cuantitativa es normal. Hay aumento de TGO y LDH.

Otros. El monitoreo fetal se realiza de rutina. Según la forma clínica, se solicitan además, ecografía abdominal/pleural, fondo de ojo, electrocardiograma, ecocardiograma, etc.

Tratamiento

No tiene tratamiento específico. Es higiénico-dietético, sintomático (antipirético y analgésico con acetaminofeno [paracetamol]) y de sostén (hidratación y aporte calórico adecuados).

Afectación del producto de la concepción

Clínica

Es susceptible aunque la infección primaria sea asintomática en la madre.⁽⁸⁹⁾

La transmisión se produce por vía transplacentaria o en el canal del parto con una frecuencia variable 12,6-64 %.

El recién nacido puede estar asintomático o presentar enfermedad febril con trombocitopenia, hepatomegalia, derrame pleural y fallo circulatorio.

El tiempo hasta el inicio de la fiebre es de 7 días (rango 5-13), coincidente con el período de incubación en la infección periparto.⁽⁹⁰⁾

La tasa de TMH es mayor cuando la embarazada se infecta en un período cercano al parto, tiene síntomas, enfermedad más grave o una enfermedad de base.⁽⁹¹⁾

Fueron descritas diabetes gestacional, muerte materna y abrupcio placentario.^(90, 92) El embarazo aumentaría la gravedad de la enfermedad por dengue. El dengue podría predisponer a ciertas complicaciones del embarazo.

Las embarazadas con DEN tienen una tasa de parto por cesárea del 20,4-44 %, preeclampsia del 12 % y partos pretérmino 16-19 %.⁽⁹⁰⁾

Numerosos casos de transmisión vertical pueden no detectarse por ser asintomáticos⁽⁹⁰⁾ o no sospecharse por superposición de la clínica con la de la sepsis bacteriana.⁽⁹³⁾

La transmisión vertical no se manifiesta en anormalidades o secuelas en la evaluación y seguimiento del recién nacido. Se han comunicado: parto prematuro, distrés fetal, muerte fetal/perinatal, infección neonatal.⁽⁹³⁻⁹⁶⁾

La transferencia pasiva de anticuerpos maternos aumenta el riesgo de desarrollar un DEN grave durante el período de recién nacido/lactante por la presencia de los anticuerpos IgG específicos maternos.⁽⁹⁷⁾

El manejo obstétrico adecuado es el parto natural debido al riesgo de sangrado en la cesárea; pero también se ha comunicado sangrado periparto vaginal que requirió transfusión.^(90, 92, 98-100)

Diagnóstico

Está indicado el monitoreo fetal.

La metodología diagnóstica por los métodos auxiliares es similar a la descrita en la madre.

En los neonatos con infección intrauterina la IgM persistió reactiva durante 5-9 meses versus 2-3 meses en las madres.⁽¹⁰¹⁾ Indicaría la persistencia viral debido a un sistema inmune fetal inmaduro que no controla la infección.⁽¹⁰²⁾

Los títulos de anticuerpos en la sangre del cordón umbilical son más altos que los maternos para todos los serotipos⁽¹⁰²⁾ y el pasaje ocurre en más del 90 %. El 3 % de los lactantes perdieron los anticuerpos a los 2 meses, 19 % a los 4 meses, 72 % a los 6 meses, 99 % a los 9 meses y el 100 % a los 12 meses.⁽¹⁹⁾ La vida media de estos anticuerpos fue de 42 días.⁽⁹⁰⁾

Tratamiento

El tratamiento es sintomático y de sostén en unidades de Cuidados Intermedios o Intensivos de Neonatología en los casos con manifestaciones clínicas.

No se dispone de tratamiento específico.

El tratamiento en la madre puede requerir transfusión de plaquetas/sangre.

Prevención

Medidas generales

El pilar fundamental es la educación para la salud.⁽¹⁰³⁾

- eliminar los recipientes con agua acumulada en la vivienda y peridomicilio que puedan servir de criaderos de *Aedes aegypti*
- evitar/disminuir el riesgo de exposición (horas crepusculares)
- usar ropa clara de manga larga y pantalones
- colocar mosquiteros metálicos en las aberturas
- disponer de mosquitero de tela amplio en la cama, evitando el contacto con el cuerpo en las horas de descanso
- usar adecuadamente el repelente: citronela (concentración 5-15 %, eficacia limitada; duración breve [15-30 minutos]); dietiltoluamida o DEET (a mayor concentración más duración, < 10 % protege durante 1-3 horas, 10-30 % durante 4-6 horas y 20-

33 % de 6-12 horas); picaridina (> 2 años, concentración 7 % protección durante 3-4 horas y al 15 % 6-8 horas); aceite de eucalipto/limón.

Vacunas

El control del dengue mediante la vacunación fue una prioridad establecida por la OMS.

La única vacuna licenciada es la vacuna quimérica tetravalente viva atenuada que puede ser administrada a los > 9 años y hasta los 45 años con confirmación serológica de haber padecido la enfermedad. Se administra en tres dosis con un intervalo de 6 meses entre cada una. Es eficaz para prevenir las formas graves y muertes causadas por la reinfección, tasa de incidencia de reinfección fue 1/1.000 en vacunados y 4,8/1.000 en no vacunados.⁽¹⁰⁴⁾

Infección/enfermedad por virus zika

Epidemiología

La infección por ZIKV es transmitida principalmente por *Aedes aegypti* en las zonas tropicales y subtropicales.

Desde su origen en el África subsahariana, se expandió en la segunda década del siglo XXI causando epidemias en la Polinesia y en América central y del sur. En su transcurso se describieron la transmisión sexual y transfusional, la afectación grave del producto de la concepción y el síndrome de Guillain-Barré como complicación.⁽¹⁰⁵⁾

El impacto en la gestante determinó una alerta internacional por la OMS en el año 2015⁽¹⁰⁶⁾ y posteriormente la declaración de la Emergencia Mundial en Salud entre el 1º de febrero y el 8 de diciembre 2016.

En Argentina se produjeron epidemias focalizadas en la ciudad de San Miguel de Tucumán (2016), Ingeniero Juárez (Formosa), Embarcación, General Mosconi y Tartagal (Salta) y Sauzalito (Chaco).

Otras vías de transmisión son: sexual, transfusional, vertical.

Clínica

Tiene un período de incubación de 3-12 días. La mayoría de las infecciones son asintomáticas (75 %).⁽¹⁰⁷⁾

Cuando se manifiesta, en el período de estado (2-7 días), presenta: hipertermia < 38,5 °C), exantema eritemato-máculo-papular generalizado, hiperemia conjuntival bilateral (ojos rojos), cefalea, mialgias, artralgias de las pequeñas articulaciones y edema de miembros inferiores.⁽¹⁰⁷⁾

Puede causar la afectación ocular (uveitis anterior).⁽¹⁰⁸⁾ Persiste en las lágrimas hasta 30 días (riesgo potencial de transmisión).⁽¹⁰⁹⁾

Las complicaciones son graves: síndrome de Guillain-Barré, mielitis, meningoencefalitis.⁽¹⁰⁷⁾

Si la gestante padece la infección debe considerarse un embarazo de alto riesgo y realizar los controles correspondientes.

Caso sospechoso: persona con enfermedad febril aguda > 37,2 °C, exantema y una o más de las siguientes manifestaciones: cefalea, conjuntivitis no purulenta o hiperemia conjuntival, mialgias/artralgias, astenia, edema de miembros inferiores o presencia en la misma localidad y en el mismo período de otros casos confirmados.⁽¹⁰⁷⁾

Diagnóstico

La confirmación del diagnóstico se realiza por pruebas NAAT, PCR en muestras de sangre y orina obtenidas < 14 días desde el inicio de los

síntomas. La determinación de IgM específica es a partir de los 14 días y persiste positiva durante meses.^(107, 110)

Tratamiento

No se dispone de tratamiento específico. El manejo es higiénico-dietético y sintomático (analgésico, antipirético, acetaminofeno [paracetamol]).

Afectación del producto de la concepción

Clínica

La infección asintomática/clínica de la gestante en el primer trimestre puede resultar en la afectación del producto de la concepción por la transmisión por vía transplacentaria. Ello se debe a una mutación S139 (reemplazo de aminoácido serina por arginina en la proteína de membrana viral) identificada en el año 2013.

Resulta en el síndrome congénito por virus zika. Los órganos blanco son SNC, ojo y miembros.

La microcefalia (perímetro cefálico <30 cm en el nacido a término) con desproporción cráneo-facial es la forma más grave de presentación. Otras son: ventriculomegalia, corteza cerebral fina por reducción del número de neuronas en la sustancia gris, reducción del volumen cerebral, pérdida de neuronas o éstas son anormales, calcificaciones cerebrales. El diagnóstico de microcefalia es posible a partir de la vigésima semana de gestación y de las otras alteraciones encefálicas desde la semana 32. Éstas pueden ser progresivas por cuanto ZIKV continúa replicando en el tejido nervioso. Produce parálisis cerebral, discapacidad motora y cognitiva, contracturas musculares, hipotonía, temblor, disfagia, dispraxia y epilepsia en la vida extrauterina.⁽¹¹¹⁻¹¹⁹⁾

Estos niños tienen riesgo aumentado de padecer alteraciones psiquiátricas (del espectro autista, esquizofrenia).⁽¹²⁰⁾

La disminución de la agudeza auditiva neurosensorial es permanente y se observó en el 6 % de los lactantes con microcefalia.⁽¹²¹⁾

El compromiso ocular se caracteriza por alteraciones maculares, coriorretinitis, atrofia cororretiniana, afectación del nervio óptico, uveitis anterior bilateral que determinan la discapacidad visual.⁽¹²²⁻¹²⁴⁾

La afectación cardíaca se presenta en alrededor del 10 % y se manifiesta por defectos del tabicamiento atrial, septal y persistencia del ductus.⁽¹²⁵⁾

Los recién nacidos enfermos mueren en el período perinatal o durante el primer año de vida por disfagia, neumonía aspirativa, convulsiones subintrantes.⁽¹²⁰⁾

El riesgo de muerte es mayor durante los tres primeros años de vida.⁽¹²⁶⁾

El recién nacido infectado puede nacer asintomático.⁽¹²⁷⁾

ZIKV podría ser transmitido por la lactancia.⁽¹²⁸⁾

Diagnóstico

Se recomiendan las pruebas en el recién nacido/lactante con sospecha clínica de infección intrauterina. La confirmación del diagnóstico se realiza por pruebas NAAT, PCR en muestras de sangre y orina y la determinación de IgM específica.

Si hubiera que practicar punción lumbar, se realizan esas determinaciones en LCR. La determinación de anticuerpos IgG neutralizantes positiva después de los 18 meses confirma la infección.⁽¹⁰⁷⁾

Los otros estudios incluyen imágenes (ultrasonografía, Doppler, tomografía axial, resonancia magnética),⁽¹²⁹⁾ potenciales evocados motores, visuales y auditivos.

Tratamiento

No se dispone de tratamiento específico. El manejo del recién nacido/lactante debe ser integral con la participación de especialistas y recuperadores (fisiatra, kinesiólogo) según la lesión. Se debe brindar apoyo a los padres/cuidadores.

Prevención

Las medidas generales son las descritas para dengue⁽¹⁰³⁾ y las recomendadas para la prevención de la transmisión sexual.⁽¹²⁹⁾

Éstas incluyen: brindar información sobre el riesgo de transmisión sexual y para el producto de la concepción en caso de embarazo, ofrecer anticonceptivos orales/recomendar el uso adecuado del preservativo con el fin de evitar la gestación y el riesgo de afectación del producto, los hombres deben informar el riesgo de transmisión hasta tres meses y las mujeres hasta dos meses después de haber padecido la infección por ZIKV o haber estado en un área epidémica.

Infección por virus influenza (gripe)

Epidemiología

Es una enfermedad ampliamente distribuida, con reservorio animal y humano, causada por diferentes virus, endemo-epidémica y pandémica. Los virus influenza A y B causan la gripe estacional (otoño-invierno y comienzo de la primavera) en las regiones de clima templado mientras que en las zonas tropicales/subtropicales la circulación es anual. En Argentina, en los últimos años la circulación es durante todo el año.

Los virus influenza A causan pandemia con intervalo > 10 años, la última fue en el período 2009-2010.

La circulación de los virus influenza en los años 2020-2021 fue escasa por las medidas debidas a la pandemia de la COVID-19; pero, a fin de diciembre 2021 se inició una epidemia producida por el virus influenza A H3N2.

Tiene impacto en salud pública por la carga de enfermedad, las hospitalizaciones y muertes.

Los principales factores de riesgo para la evolución a la forma grave/fatal son: gestación (particularmente el tercer trimestre), niños < 2 años, personas con enfermedad pulmonar crónica (incluyendo asma), enfermedad neurológica en niños, obesidad, diabetes, enfermedad crónica cardíaca/hepática/renal, los inmunocomprometidos (oncológicos, trasplantados, tratamiento prolongado con corticoides, enfermedades de la sangre), enfermedades neuromusculares con afectación torácica, las personas con tratamientos prolongados con ácido acetilsalicílico y los > 65 años.

La mayor gravedad en la gestante fue descrita durante las pandemias de influenza A de 1918-1919 y 2009-2010.⁽¹³⁰⁾

Clínica

El período de incubación es breve (1-4 días). El comienzo es brusco con fiebre > 38,5 °C, algias (cefalea, dolor retroocular, mioartralgias), tos seca, rinitis serosa, odinia/odinofagia, hiporexia y malestar general. La frecuencia de otras manifestaciones como fotofobia, náuseas/vómitos, diarrea y dolor abdominal es variable. Evoluciona en 3-5 días; pero, la convalecencia con astenia psicofísica residual puede durar hasta cuatro semanas.

En la gestante la influenza es potencialmente grave a partir del segundo trimestre.^(131, 132)

Las complicaciones más frecuentes son las respiratorias: sinusitis, otitis, bronquitis, exacerbación de asma/enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), neumonía intersticial, neumonía por sobreinfección bacteriana (*S. pneumoniae*, *S. aureus* y otros microorganismos)/co-infección viral.

Otras complicaciones son: cardíacas (miocarditis, pericarditis, infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva), neurológicas (convulsiones, estado epiléptico, meningoencefalitis/encefalitis, meningoencefalomielitis aguda, síndrome de Guillain-Barré, accidente cerebrovascular), musculoesqueléticas (miositis, rabdomiólisis), hematológicas (síndrome urémico-hemolítico, síndrome hemofagocítico, púrpura trombótica trombocitopénica), renales (injurias renal aguda, glomerulonefritis, tubulonefritis intersticial aguda), oculares (conjuntivitis, neuritis óptica, retinitis, uveítis), descompensación de diabetes, síndrome de Reye (consumo concomitante de ácido acetilsalicílico).⁽¹³³⁾

Diagnóstico

Epidemiológico (situación en el área, antecedente de contacto con un caso de infección viral respiratoria y vacunal), clínico (enfermedad febril > 38 °C con tos y/u odinia en ausencia de otras causas) y virológico.

La detección de antígenos virales de influenza A y B por anticuerpos monoclonales por DFA en muestras respiratorias es utilizada en algunos laboratorios de instituciones de salud. Tiene una sensibilidad de 70-100 % y los resultados están en 1-4 horas; es operador dependiente.⁽¹³⁴⁾

Las pruebas rápidas de diagnóstico (RIDT) detectan antígenos de los virus influenza A y B. Los resultados están disponibles en < 15 minutos y la sensibilidad es del 10-70 % mientras que las pruebas moleculares rápidas

(detección RNA) tienen una sensibilidad del 86-100 % y los resultados demoran 15-30 minutos.⁽¹³⁴⁾

El diagnóstico se confirma por la utilización de NAAT, RT-PCR y q-PCR)^(135, 136) a partir del material obtenido por hisopado faríngeo o cultivo y aislamiento viral en la misma muestra. Ésta última metodología no es accesible en la práctica cotidiana por cuanto sólo se realiza en el laboratorio nacional de referencia (Departamento de Virología, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas «Dr. Carlos G. Malbrán», Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud).

La titulación de anticuerpos específicos IgM e IgG no está disponible en nuestro medio.

Los estudios del laboratorio clínico y por imágenes tienen indicación en las formas graves.

Tratamiento

Se realiza con régimen higiénico dietético, tratamiento sintomático (antipirético) y de sostén.

El tratamiento específico es con inhibidores de la neuraminidasa.

La sospecha de infección por virus influenza o documentada es indicación de tratamiento dentro de las 48 horas del comienzo de los síntomas.^(133, 137)

Debe administrarse de rutina en la persona: internada con alto riesgo de complicaciones, enfermedad grave/complicada con sospecha de influenza sin considerar el tiempo de inicio de los síntomas.⁽¹³⁴⁾

Oseltamivir se utiliza en dosis de 75 mg cada 12 horas durante 5 días y su administración puede prolongarse en los pacientes graves.

Zanamivir se administra por vía inhalatoria en dosis de 10 mg cada 12 horas (un blíster de 5 mg/inhalación para una dosis total de 10 mg) durante 5 días.⁽²⁹⁾ En el primer día de tratamiento las dosis deberían estar separadas por lo menos por 2 horas.

La medicación antiinfluenza en la gestante es segura.⁽¹³⁸⁾

Otras drogas antiinfluenza son: peramivir (> 2 años, vía EV) y baloxavir marvoxil (> 12 años y > 40 kg peso) en dosis única por vía oral.⁽¹³⁴⁾

Afectación del producto de la concepción

Clínica

La fiebre en la gestante produce aumento de la contractilidad uterina que causa vasoconstricción y, por lo tanto, menor aporte oxígeno y nutrientes y disminución de la eliminación de los productos del metabolismo fetal. Esto resulta en: aborto, prematurez, restricción del crecimiento intrauterino y sufrimiento fetal.

La infección por vía transplacentaria o hematológica durante la viremia materna es excepcional. En el período postnatal inmediato la infección es por vía respiratoria a partir del personal, la madre/familiares.

Diagnóstico

El diagnóstico de certeza se obtiene por la utilización de NAAT a partir del material obtenido por hisopado faríngeo en el recién nacido, líquido cefalorraquídeo o cultivo y aislamiento viral en las mismas muestras.

Tratamiento

Se realiza el monitoreo fetal en la influenza materna.

Oseltamivir en dosis de 12 mg cada 12 horas durante 5 días es el tratamiento específico en el recién nacido.⁽¹³⁴⁾

Prevención

Medidas generales

Las medidas generales son:

- Cubrirse la boca y la nariz con un pañuelo desechable al toser o estornudar.
- Tirar el pañuelo desechable a la basura después de usarlo.
- Higiene de manos con agua y jabón (durante 20 segundos), especialmente después de toser o estornudar, limpiarse la nariz y del uso personal del baño. Es la medida más eficaz.
- Higiene de manos a base de alcohol 70 % es de utilidad.
- Tratar de no tocarse los ojos, la nariz ni la boca para evitar la propagación.
- Evitar el contacto cercano con personas enfermas sin protección.
- Ventilar los ambientes.
- Permanecer en la casa y no ir al trabajo/escuela si se presentan síntomas de la enfermedad (autoaislamiento voluntario). No acercarse a otras personas para evitar contagiarlas.
- La utilización de barbijos queda limitada a ambientes cerrados; no se ha demostrado su eficacia en áreas abiertas.

Quimioprofilaxis

No se realiza de rutina ni tiene indicación en el niño menor de tres meses.

La quimioprofilaxis en la gestante expuesta fue estudiada en diferentes escenarios de influenza pandémica (tasa de ataque > 20 %, probabilidad de nacimiento pretérmino > 12 %, mortalidad en el recién nacido pretérmino > 2 % e internación por influenza > 4,8) resultando altamente costo-efectiva. No se recomienda en la influenza estacional.

El uso de oseltamivir en la gestante es en dosis de 75 mg/día durante 10 días.⁽¹³⁹⁾

También puede utilizarse la quimioprofilaxis con zanamivir, dos inhalaciones/día durante 10-28 días.

Vacunación

La vacunación es ofrecida de rutina a la embarazada según el Calendario Nacional de Vacunación de Argentina, a cualquier edad gestacional.

La vacunación antigripal reduce la enfermedad tipo influenza en más del 30 % en las madres y recién nacidos; y el 63 % de los casos confirmados por laboratorio de infección por virus influenza en menores de 6 meses. Es altamente costoefectiva.⁽¹³⁹⁻¹⁴⁴⁾

El pasaje transplacentario de anticuerpos determina concentraciones de anticuerpos mayores en el recién nacido que en la madre con lo que se logra protección durante los primeros meses de vida. La transferencia de anticuerpos también se produce por la lactancia.^(145, 146)

Ello más el riesgo aumentado de enfermedad grave fundamentan la indicación de vacunación de la gestante con la vacuna tri/tetra o cuadrivalente estacional; ésta última disponible en el subsector privado. La seguridad y la eficacia de la vacunación en el embarazo han sido demostradas.⁽¹⁴⁷⁾

En el feto, post-vacunación antiinfluenza en la gestante, se produce respuesta inmune de células B y T.⁽¹⁴⁸⁾

Infección/enfermedad por SARS-CoV-2

Epidemiología

La emergencia de esta nueva enfermedad fue comunicada el 31 de diciembre de 2019 como un síndrome respiratorio agudo grave a la OMS. El agente causal se identificó el 7 de enero de 2020. La enfermedad se denominó como nueva enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19).

La pandemia, en curso, fue declarada el 11 de marzo de 2020. En Argentina el primer caso se confirmó el 3 de marzo de 2020 en un residente que regresó del exterior. La epidemia local se ha desarrollado en cuatro olas. La primera (marzo-setiembre 2020 por el virus de Wuhan), la segunda (diciembre-febrero 2020 por el virus de Wuhan y la variante alfa [Reino Unido]), la tercera (abril-agosto 2021, variante gamma [Manaos]), la cuarta y más intensa aunque con menor letalidad (enero-febrero 2022, variante ómicron).

En la **FIGURA 4** se presenta la distribución temporal de los 30.638 casos confirmados en gestantes (en la población general 8.970.405) al 14 marzo 2022.⁽¹⁴⁹⁾

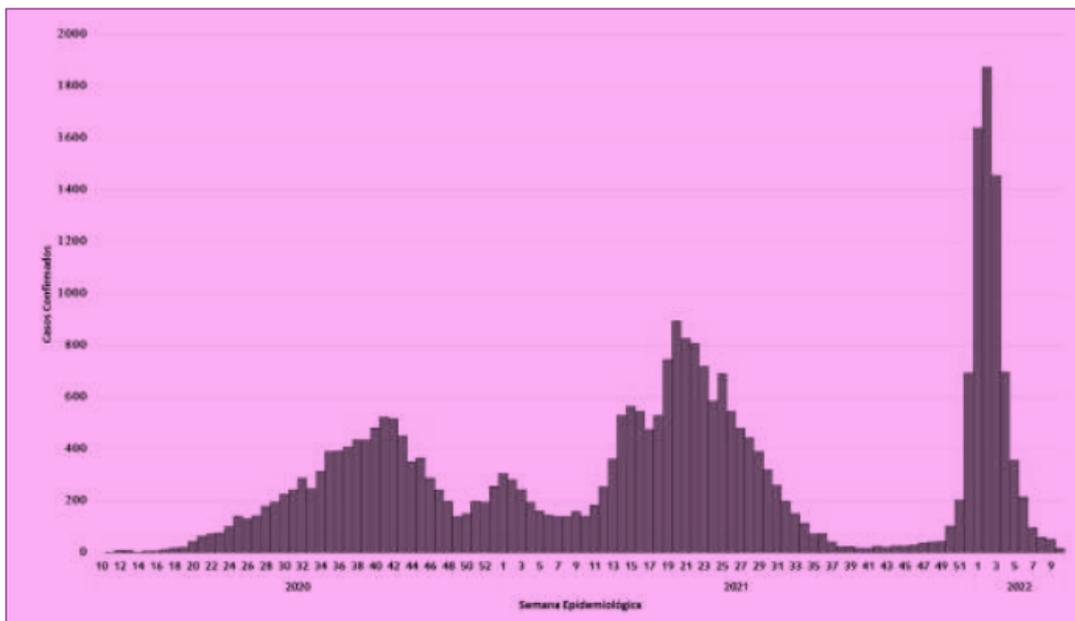


FIGURA 4. DISTRIBUCIÓN TEMPORAL DE LOS CASOS CONFIRMADOS EN GESTANTES, ARGENTINA, PERÍODO 3 DE MARZO DE 2020-14 DE MARZO DE 2022⁽¹⁴⁹⁾

El virus original de Wuhan, con los sucesivos y rápidos pasajes interhumanos, ha ido presentando mutaciones denominadas variantes y nominadas según el alfabeto griego. Éstas se clasificaron como de preocupación (alfa [B.1.7], gamma [P.1], delta [B.1.617.2], ómicron [B.1.1.529] y derivadas [BA.2, BA.3, BA.4]), interés y observación.

Los factores de riesgo para la enfermedad grave son los mismos citados para influenza.

Clinica

El período de incubación es de 1-14 días (en general 5,1 días). La principal vía de transmisión es la respiratoria (microgota salival).

Inicialmente fue descrita con síndrome agudo respiratorio grave pero, en el devenir de la pandemia son numerosas las formas de presentación.

Cursa con un síndrome infeccioso inespecífico. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son las respiratorias (odinia, tos, neumonía

uni/multifocal con/sin derrame pleural), neurológicas (agusia, anosmia, mielitis, síndrome de Guillain-Barré), cutáneas (exantema eritemato-máculo-papular, hemorrágico, eritema pérneo), cardíacas (miocarditis, miopatía immune), disfunción endocrina (glucosa, tiroidea, adrenal, de la espermatogénesis) y síndrome inflamatorio multisistémico. ⁽¹⁵⁰⁻¹⁵²⁾

Las formas leves/moderadas se observan en el 80 %, graves 15 % y críticas 5 %.

El 10 % requiere internación y de éstos el 10 % asistencia en Unidad de Cuidados Intensivos.

La enfermedad prolongada por la persistencia de afectación de distintos aparatos/sistemas plantea un importante desafío al sistema de salud que debe brindar la atención oportuna y especializada. ⁽¹⁵³⁾

La enfermedad en la gestante, en particular desde el segundo trimestre, puede ser grave. ^(154, 155)

Ocurren reinfecciones. ⁽¹⁵⁶⁾ En nuestro medio han sido observadas con mayor frecuencia en miembros del equipo de salud.

Diagnóstico

Epidemiológico (situación en el área, antecedente de viaje, ocupación, contacto con viajeros, enfermedad en convivientes/contactos, antecedente vacunal) y clínico (caso sospechoso).

Caso sospechoso. Criterio 1. Toda persona que presente dos o más de los siguientes síntomas: fiebre (> 37,5 °C), tos, odinofagia, dificultad respiratoria, cefalea, mialgias, diarrea/vómitos, rinitis/congestión nasal sin otra etiología que explique completamente la presentación clínica o pérdida repentina del gusto y/o el olfato en ausencia de cualquier otra causa identificada. Incluye toda infección respiratoria aguda grave. ⁽¹⁵⁷⁾

Caso sospechoso. Criterio 2. Toda persona que ha recibido un esquema de vacunación completo contra COVID-19, y hayan pasado al menos 14 días desde la segunda dosis, o sea trabajador de salud, o resida o trabaje en instituciones semicerradas o de internación prolongada o sea personal esencial o resida en barrios populares o pueblos originarios, o sea contacto estrecho de caso confirmado de COVID-19, dentro de los últimos 14 días y presente uno o más de los siguientes síntomas o signos: fiebre (> 37,5 °C), tos, odinofagia, dificultad respiratoria, rinitis/congestión nasal.⁽¹⁵⁷⁾

Caso sospechoso. Criterio 3. Síndrome inflamatorio multisistémico post COVID-19 en pediatría. Niños y adolescentes de 0 a 18 años con fiebre mayor a 3 días y dos de las siguientes manifestaciones: exantema o conjuntivitis bilateral no purulenta o signos de inflamación mucocutánea (oral, manos o pies); hipotensión o shock; características de disfunción miocárdica, pericarditis, valvulitis o anomalías coronarias (incluidos los hallazgos ecográficos o elevación de troponina/péptidos natriuréticos [NT-proBNP]); evidencia de coagulopatía (elevación del tiempo de protrombina [PT], tiempo de tromboplastina parcial [PTT], dímero-D); síntomas gastrointestinales agudos (diarrea, vómitos o dolor abdominal) y marcadores elevados de inflamación, como eritrosedimentación, proteína C reactiva cuantitativa o procalcitonina y ninguna otra causa evidente de inflamación (incluida la sepsis bacteriana, síndromes de shock estafilocócico o estreptocócico).⁽¹⁵⁷⁾

El estándar de oro para la confirmación del diagnóstico es la utilización de NAAT, RT-PCR, q-PCR en muestra obtenida por hisopado faucial-nasal.⁽¹⁵⁸⁾

Se realiza la secuenciación para monitorear e identificar las variantes genómicas y mutaciones de SARS-CoV-2 circulantes y emergentes en el

país y su frecuencia proporcional por las implicancias en salud de la comunidad.⁽¹⁵⁹⁾

También se utilizan las RIDT para la detección de antígenos de la nucleocápside o los dominios S1 y S2 de la proteína S que deben tener una sensibilidad > 80 % y una especificidad > 97 %. Los resultados están disponibles en < 30 minutos.⁽¹⁵⁸⁾

Caso confirmado. Caso sospechoso de COVID-19 o persona asintomática que presente resultado positivo o detectable por las siguientes técnicas de diagnóstico: detección de SARS-CoV-2 mediante pruebas de biología molecular por RT-PCR o q-PCR; detección de SARS-CoV-2 mediante LAMP; detección de antígenos virales de SARS-CoV-2 por RIDT.⁽¹⁵⁸⁾

La infección induce la respuesta serológica IgM, IgG e IgA que están dirigidos a las proteínas estructurales de la nucleocápside (N), la espiga (S) y el dominio RBD. Hay correlación entre los anticuerpos anti-S y anti-RBD con los neutralizantes. El 50 % de los infectados tiene anticuerpos detectables a la semana y > 90 % en la tercera semana post-infección. Los valores son mayores en los que presentaron formas graves. La persistencia de los anticuerpos es > 6-8 meses. No se conoce el título protector. Son de utilidad para los estudios de seroprevalencia.⁽¹⁵⁸⁾

Tratamiento

Las recomendaciones son muy dinámicas y acorde con los datos brindados por los estudios de fase 3.

A marzo de 2022, dexametasona en dosis de 10 mg/día durante 10 días es aconsejado en los pacientes moderados/graves/críticos.⁽¹⁶⁰⁾

El uso de un inhibidor de interleuquina 6, tocilizumab está indicado en los pacientes graves/críticos. Si éste no estuviera disponible, se reemplaza por sarilumab.

Remdesivir en una dosis inicial de 200 mg seguido de 100 mg/día el segundo y tercer día de tratamiento se recomienda en las formas ambulatorias u hospitalizadas si se establece antes del séptimo día del inicio de los síntomas. En aquéllas con aporte suplementario de oxígeno el tratamiento se prolonga por 5 días.⁽¹⁶⁰⁾

En los pacientes ambulatorios con enfermedad leve/moderada pero riesgo de progresión se indica nirmatrelvir/ritonavir dentro de los 5 días del comienzo de los síntomas. Puede utilizarse molnupinavir si no hay otra opción terapéutica.⁽¹⁶⁰⁾

En los pacientes graves deberá considerarse la administración de baricitinib (inhibidor de quinasa Janus) y en aquéllos sin asistencia respiratoria, tofacitinib.

Las personas graves internadas que tengan contraindicación de uso de dexametasona serán tratadas con baricitinib + remdesivir.⁽¹⁶⁰⁾

Los anticuerpos neutralizantes bamlanivimab/etesevimab, casirivimab/imdevimab, o sotrovimab se recomiendan en las personas con COVID-19 ambulatorias con formas leve/moderada pero con riesgo de progresión.⁽¹⁶⁰⁾

El uso de plasma de convalecientes quedó limitado a las personas con enfermedad/tratamiento inmunodepresor.⁽¹⁶⁰⁾

Afectación del producto de la concepción

Se observó un aumento en la frecuencia de mortinatos, prétermino y bajo peso al nacer en los hijos de madres que enfermaron.⁽¹⁶²⁻¹⁶⁴⁾

Diagnóstico

Similar a lo descrito precedentemente.

Tratamiento

En el recién nacido es sintomático y de sostén. Los tratamientos disponibles no han sido estudiados en la edad pediátrica excepto remdesivir.

Prevención

Medidas generales

Las medidas generales son:

- Higiene frecuente de manos con agua y jabón. Si no estuvieran disponibles, alcohol gel al 70 %
- Mantener distancia > 1,5 m entre las personas
- Uso de tapa boca-nariz
- Evitar tocarse ojos, nariz y boca y compartir utensilios
- Evitar el contacto cercano con enfermos sin protección
- Ventilación cruzada de los ambientes
- Permanecer en la casa y no ir al trabajo/escuela si se presentan síntomas de la enfermedad (autoaislamiento voluntario). No acercarse a otras personas para evitar contagiarlas.

Profilaxis pre-exposición

Tienen recomendación de uso en situaciones muy limitadas.

En las personas moderada o gravemente inmunocomprometidas, con escasa/nula respuesta a la vacunación o reacción adversa grave a la vacuna, los anticuerpos monoclonales a administrar por vía IM en dosis única son tixagevimab/cilgavimab.⁽¹⁶⁰⁾

Profilaxis post-exposición

Las personas expuestas a la infección por SARS-CoV-2 con alto riesgo de evolucionar a formas graves/críticas se sugiere el uso de casirivimab/imdevimab por vía IM o subcutánea en dosis única. ⁽¹⁶⁰⁾

Vacunas

Están recomendadas para prevenir las formas graves y la letalidad producida por la infección por SARS-CoV-2.

Se desarrollaron en distintas plataformas que tienen indicación de uso, según vacuna, a partir de diferentes edades. La duración estimada de la inmunidad conferida es de alrededor de 6 meses.

Las vacunas de los laboratorios Pfizer y Moderna se administran desde los 12 años de edad en esquema de 3 dosis (0, 30 días, 6 meses). La vacuna pediátrica de Pfizer está indicada entre los 5-11 años.

Las vacunas de vector adenoviral (AdV) disponibles en Argentina son: Universidad de Oxford-Astra Zeneca (AdV-chimpancé), Sputnik V (1ª dosis AdV-26 y 2ª dosis AdV-5) y Cansino (AdV-5). El intervalo entre dosis de la serie primaria recomendado para las dos primeras es 60 días y la tercera dosis o refuerzo a los 6 meses. La vacuna del laboratorio Cansino se administra en única dosis y su uso quedó restringido a pobladores de zonas muy aisladas o en situación de calle.

La vacuna de Janssen o Johnson & Johnson (AdV-26) no ha sido aprobada aún por la Administración Nacional de Alimentos, Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT) aunque tiene licencia de uso en países centrales.

Para la vacuna inactivada, Sinopharm, la licencia de uso de la OMS es desde los 18 años. En nuestro país está indicada a partir de los 3 años de edad.

Infecciones bacterianas

Infección por *S. agalactiae*

Epidemiología

La infección por *S. agalactiae* o estreptococo del grupo B (SGB) tiene distribución universal. Es de interés en la gestante por la repercusión en ella y el recién nacido/lactante. Se han estimado 200.000 casos de enfermedad temprana en el recién nacido, 150.000 muertes fetales/neonatales y hasta 3,5 millones de prematuros en el año 2015 a nivel mundial. ^(165, 166)

Este diplococo grampositivo es clasificado por el antígeno S (polisacárido de la pared celular), en diez serotipos: I, Ia, II-IX y no tipables. Los tipos I-V causan el 98 % de los casos de colonización y el 97 % de los casos de enfermedad invasiva en los recién nacidos y lactantes. El serotipo III hipervirulento ST17 es el agente causal de la mayoría de los casos de meningitis. ⁽¹⁶⁵⁻¹⁶⁷⁾

La prevalencia de la colonización de las mucosas de vagina/recto varía entre 15-40 % y puede ser crónica, intermitente o transitoria.

Los factores de riesgo para adquirir la infección son: edad (< 20 años), la etnia (mayor frecuencia en la negra), el número de parejas y de relaciones sexuales, el nivel socioeconómico, el uso de tampón/dispositivo intrauterino (DIU), el consumo de leche/pescado y la higiene de manos cuatro veces/día o menos. La recurrencia de la colonización en un embarazo ulterior es elevada. ⁽¹⁶⁶⁾

Clínica

La colonización vaginal es asintomática. ⁽¹⁶⁶⁻¹⁶⁹⁾

Durante la gestación puede producirse la infección urinaria (cuyas manifestaciones clínicas son similares a las de otra etiología) o la bacteriuria asintomática. (166-169)

Las formas clínicas de presentación de las infecciones postparto son: aborto séptico, bacteriemia, corioamnionitis, endometritis/parametritis, neumonía, artritis séptica, osteomielitis vertebral, absceso abdominal, meningitis, absceso epidural, endocarditis, fascitis necrotizante. Su frecuencia ha disminuido desde el establecimiento de la profilaxis antibiótica intraparto (PAI) con una incidencia de sepsis temprana (que es la más baja registrada) de 0,1/1.000 nacidos vivos.

La bacteriemia por SGB cursa con fiebre (a veces con escalofríos), malestar general y dolor uterino con loquios normales.

El aumento de la frecuencia cardíaca es el primer signo de corioamnionitis en la mayoría de los casos con antecedente de rotura de membranas. Ésta pudo haber sido muy ostensible o la gestante solo observó humedad en su ropa interior cuando permanecía de pie o en movimiento. Cursa con fiebre (temperatura axilar > 37,8 °C). Al examen físico se evalúan la salida de líquido/flujo purulento o maloliente, las características del útero por palpación abdominal (sensibilidad, tensión, altura uterina, aumento de la contractilidad), dolor pélvico al movimiento, frecuencia cardíaca > 100 latidos/minuto, leucocitosis >15.000/mm³ con desviación a la izquierda y presencia de formas inmaduras; y, taquicardia fetal, > 160 latidos/minuto. Esta entidad es de diagnóstico clínico (sumatoria de signos: taquicardia materna y fetal, dolor a la palpación en hipogastrio, fiebre y flujo purulento, no existe un marcador de laboratorio específico para el diagnóstico). (166-169)

La endometritis/parametritis en general evoluciona con bacteriemia, taquicardia, dolor en hemiabdomen inferior y exquisito en útero y/o anexos. ⁽¹⁶⁶⁻¹⁶⁹⁾

Diagnóstico

Gestante

- Urocultivo, recuento de colonias, aislamiento, identificación y antibiograma se realizarán de rutina en la primera consulta, 2º trimestre y a partir de la semana 28 de edad gestacional 166-169.
- Exudado vaginorrectal. La toma de muestra se recomienda en la semana 36-37 para la detección de la colonización por SGB. Este estudio es obligatorio por la Ley Nacional 26.369/2008. Es el método para la prevención eficaz de la TMH mediante la administración de la PAI durante el trabajo de parto.

También se recomienda de rutina en las embarazadas con rotura prematura de membranas y/o trabajo preparto antes de las 37 semanas de edad gestacional. Se prefiere el uso de caldo enriquecido para el cultivo, en el método tradicional o el uso de NAAT. ⁽¹⁶⁶⁻¹⁶⁹⁾

Parturienta/puérpera

Al ingreso hospitalario se realizan los controles clínicos y basales de pruebas de laboratorio (hemograma, concentración de protrombina, glucemia, uremia, análisis de orina/sedimento urinario como mínimo). Ante la fiebre intraparto se obtendrán muestras para hemocultivos, urocultivo. ⁽¹⁶⁶⁻¹⁶⁹⁾

Si se sospecha corioamnionitis sin rotura de membrana, puede obtenerse la muestra de líquido amniótico por amniocentesis transabdominal o transvaginal.

Se realizará el estudio físico, citoquímico (recuento leucocitario, determinación de glucosa y láctico dehidrogenasa), bacterioscópico y cultivo de la muestra para aislamiento, identificación y tipificación.⁽¹⁶⁶⁻¹⁶⁹⁾

En los casos de fiebre puerperal (> 38 °C durante dos días como mínimo, entre el 2-10 días postparto) se requiere el diagnóstico rápido etiológico que puede ser genital (infección de la episiotomía/herida de la cesárea, endometritis, mastitis, fascitis necrotizante, tromboflebitis pélvica) o extragenital (infección urinaria/pielonefritis, absceso pélvico, tirotoxicosis, etc.). Se obtienen muestras para cultivo, y antibiograma de sangre, orina y muestras genitales con técnica estéril. En los casos con infección de la herida de episiotomía/cesárea, la muestra, tomada por técnica estéril, se procesa para cultivo, identificación, tipificación y antibiograma.⁽¹⁶⁶⁻¹⁶⁹⁾

Afectación del producto de la concepción

Clínica

La colonización materna en el parto es determinante del riesgo de infección del recién nacido en la historia natural de la infección. Existe una relación directa entre la dosis inóculo (carga bacteriana vaginal), el riesgo de TMH y la probabilidad de infección grave en el recién nacido. Las vías de infección son: a) transamniótica ascendente. Penetración SGB aún a través de las membranas intactas y la replicación en el líquido amniótico causando corioamnionitis o amnionitis o infección intraamniótica. El feto inhala y deglute el líquido amniótico contaminado lo cual resulta en un mortinato o una muerte temprana postparto.⁽¹⁷⁰⁻¹⁷¹⁾ Las manifestaciones clínicas de neumonía se presentan en las primeras 4-6 horas de vida (neumonía congénita). Es más frecuente la infección relacionada con el tiempo de rotura de membranas. SGB puede inducir la rotura prematura de membranas y el parto pretérmino por la reducción de la resistencia a la tracción y la disminución de la elasticidad. También modifica el

metabolismo del ácido araquidónico favoreciendo la producción de prostaglandina E2 que induce el trabajo de parto. Si la duración de la rotura de membranas es < 18 horas, la incidencia de infección en el recién nacido es de 0,7/1.000 nacidos vivos y alcanza 18,3/1.000 nacidos vivos si es > 30 horas. b) Connatal. C) Lactancia: asociada a sepsis tardía.

La infección por SGB evoluciona como: ^(166-168, 172)

Enfermedad temprana (< 7 días de vida). Riesgo 1-2 %. ⁽¹⁷³⁾ Las manifestaciones clínicas, en la mayoría de los casos, se presentan en las primeras 24 horas de vida (85 %), en el segundo día de vida el 10 %; y el resto en los días subsiguientes. Los factores de riesgo son: colonización materna en el parto con alta dosis inóculo, rotura prematura de membranas (antes del inicio del trabajo de parto), pretérmino (< 37 semanas de edad gestacional), edad > 20 años, rotura de membranas prolongada (> 18 horas), número de tactos vaginales antes del parto (> 6), corioamnionitis, fiebre intraparto (> 38 °C), monitoreo intrauterino, embarazo múltiple, infección urinaria/bacteriuria por SGB, bacteriemia materna postparto, cesárea, etnia materna, nacimiento previo con enfermedad invasiva por SGB y bajo título de anticuerpos IgG para el tipo causal.

La bacteriuria/infección urinaria por SGB en el segundo trimestre de gestación está asociada con un riesgo aumentado de nacimiento prematuro. La incidencia aumenta 10 veces en los prematuros comparados con los nacidos a término (38-42 semanas de edad gestacional) y tres veces cuando se han realizado > 6 tactos vaginales preparto. Las formas clínicas de presentación son: bacteriemia sin foco (80-85 %), neumonía (10-15 %), meningitis (5-10 %), generalmente a LCR claro, conjuntivitis/endoftalmitis. Las manifestaciones clínicas iniciales, independientemente de la localización, en el 80 % de los recién nacidos

son: prueba de Apgar < 7, apnea, dificultad respiratoria, requerimiento de oxígeno suplementario, taquipnea, cianosis, taquicardia, letargo, inestabilidad térmica o hipotermia/fiebre, palidez, distensión abdominal, rechazo de la alimentación, ictericia. La hipotensión, signo de gravedad, se manifiesta en uno de cada cuatro pacientes. Cuando la madre ha cursado corimaniotitis, el recién nacido puede presentar shock y fallo respiratorio al nacimiento o en las primeras 4-6 horas de vida con manifestaciones clínicas e imagenológicas de neumonía (neumonía congénita).

Los hallazgos histopatológicos se corresponden con los de la neumonía de consolidación (exudado alveolar) y membranas pulmonares hialinas atípicas (compuestas por SGB). En las formas fulminantes puede haber hemorragia intersticial o alveolar. El recién nacido con compromiso del SNC a veces presenta convulsiones. Son indicadores de mal pronóstico: las convulsiones persistentes, el coma, y una proteinorraquia > 3 g/L. La enfermedad temprana puede presentarse en los recién nacidos de madre con estudio microbiológico negativo a la semana 35-37 de gestación. Ello puede ocurrir por: cambios en el estado de colonización materna entre la toma de muestra y el parto, y/o por técnica inadecuada para la toma de las muestras o procesamiento de las mismas en el laboratorio microbiológico.

Enfermedad tardía (7-89 días de vida). La mediana de edad a la presentación es 40 días.⁽¹⁷⁴⁾ La lactancia no está relacionada con esta forma de presentación.⁽¹⁷⁵⁾ La fuente de infección no es solo materna, puede ser transmitida por cuidadores/asociada al cuidado de la salud.⁽¹⁷⁶⁾ El período de incubación difiere según se trate de prematuros (< 37 semanas de edad gestacional) o de término, promedio 41 y 30 días respectivamente; global 34 días. La tasa de incidencia no se ha modificado con el uso de la PAI.⁽¹⁷⁶⁾ Las formas clínicas de presentación son:

bacteriemia (93 %), artritis/osteomielitis/osteoartritis, impétigo, celulitis, adenitis, otitis media/mastoiditis, supraglotitis, peritonitis, endocarditis y miocarditis. La bacteriemia sin foco cursa con manifestaciones inespecíficas como fiebre, rechazo de la alimentación e irritabilidad. Si no se realizan el diagnóstico oportuno y el tratamiento puede evolucionar al shock séptico o afectar el SNC (meningoencefalitis).⁽¹⁷⁸⁾

La incidencia de meningoencefalitis sin bacteriemia es de 1,9/100.000 nacidos vivos. El antecedente de virosis respiratoria reciente se constata en un tercio de los niños con meningoencefalitis por SGB. Las complicaciones agudas como derrame/empiema subdural, pioventriculitis, infarto cerebral, encefalomalacia, son infrecuentes. La evolución con complicaciones tardías o secuelas permanentes-desenlace fatal se correlaciona con: la presencia de convulsiones, coma, necesidad de manejo terapéutico de la hipotensión, leucopenia o neutropenia, proteinorraquia > 3 g/L, campo cubierto de cocos grampositivos en el estudio bacterioscópico del LCR.

La localización osteoarticular es paucisintomática. También tiene diferencias en el período de incubación promedio según evolucione con artritis (20 días) u osteomielitis (31 días) y en la localización. La artritis es más frecuente en miembros inferiores (coxofemoral, rodilla, tobillo) mientras que la osteomielitis afecta más miembros superiores (húmero, en particular). Es común el compromiso de un hueso y articulación, aunque puede producirse la afectación múltiple. La impotencia funcional y el dolor del miembro afectado a la movilización pasiva son las manifestaciones iniciales. Los signos de flogosis local y la fiebre son infrecuentes.

En partes blandas, la celulitis es la principal expresión clínica y tiene un período de incubación promedio de 35 días. Predomina en varones. Cursa con manifestaciones locales y sistémicas. Se observan eritema y

tumoración en la localización facial preauricular/submaxilar unilateral y adenomegalia satélite (síndrome celulitis/adenitis) con fiebre, irritabilidad y rechazo del alimento. Son infrecuentes otras localizaciones: zona inguinal, escroto, espacio pre-patelar, región anterior de cuello.⁽¹⁷⁹⁾

La linfadenitis, la parotiditis supurada también han sido descritas.⁽¹⁸⁰⁾

Las otras formas clínicas de presentación citadas son muy infrecuentes.

Enfermedad post tardía (3-6 meses de vida): la mayoría de los casos ocurre en los lactantes nacidos antes de las 35 semanas de edad gestacional y, en particular, en aquéllos < 28 semanas.

La forma más frecuente de presentación es la bacteriemia sin foco. En los lactantes internados puede identificarse, a veces, un foco de infección mientras que en los ambulatorios se encuentra el antecedente de una infección viral reciente y comienza con fiebre > 39 °C. Debe investigarse la inmunodeficiencia incluida la infección por VIH en los que no presentan factores de riesgo.

Enfermedad recurrente/recaída: tiene una frecuencia entre el 0,5-3 %. La fuente de infección es la colonización faucial/gastrointestinal del niño, un foco no drenado o la reinfección a partir de un conviviente portador.

Las manifestaciones clínicas se presentan durante el tratamiento o entre los 3-90 días de completado éste aunque se han descrito casos más tardíos.⁽¹⁷⁶⁾ Son similares a las del cuadro inicial o pueden afectar otros tejidos. El serotipo causal es el mismo.

Los padres/cuidadores de un niño que ha curado de la enfermedad por SGB deben ser advertidos sobre la posibilidad de recurrencia o recaída para promover la atención sobre la posibilidad de presentación de síntomas y la consulta oportuna.

Diagnóstico

Ante la sospecha de sepsis temprana, se realiza el pancultivo en el recién nacido para el aislamiento, identificación, tipificación y antibiograma del agente causal: dos hemocultivos obtenidos de diferentes venopunturas, cultivo de LCR, eventual cultivo de hisopado faucial.

En la enfermedad tardía/recurrencia, los hemocultivos, estudio de LCR y urocultivo se toman de rutina. Otras muestras profundas para estudio microbiológico dependerán del foco (ejemplo: líquido articular [artritis], punción aspiración [celulitis]).

En el recién nacido/lactante sintomático los estudios del laboratorio de rutina son: hemograma, uremia y creatininemia, pruebas funcionales hepáticas (TGP, TGO, bilirrubinemia total, directa e indirecta, concentración de protrombina) y reactantes de fase aguda (proteína C reactiva cuantitativa/procalcitonina). La telerradiografía de tórax es el estudio imagenológico universal.

Otros estudios imagenológicos se realizarán según localización.

Tratamiento

Profilaxis antibiótica intraparto

Se utiliza desde el año 1996 para prevenir la enfermedad temprana. Se basa en: la disminución temporal de la colonización vaginal, la prevención de la colonización mucosa y cutánea del feto y del recién nacido y el antibiótico administrado alcanza niveles superiores a la concentración inhibitoria mínima en la sangre del recién nacido para destruir a SGB. ^(166-169, 172, 181)

Está indicada en las siguientes situaciones: neonato previo con infección por SGB; bacteriuria por SGB durante cualquier trimestre del embarazo en curso; cultivo positivo para SGB; estado desconocido sobre el cultivo de

SGB (no realizado, resultado no disponible) y presenta parto < 37 semanas de gestación, rotura de membranas ovulares ≥ 18 horas; sospecha de corioamnionitis (un registro de temperatura durante el parto $\geq 39,0$ °C o temperatura materna > 38 °C con por lo menos una de las siguientes manifestaciones: leucocitosis, drenaje cervical purulento o taquicardia fetal, otra prueba confirmatoria de SGB, diferente al cultivo.

La PAI se realiza con antibióticos betalactámicos: penicilina G sódica (5.000.000 U/dosis de carga seguida de 2.500.000-3.000.000 U cada 4 horas hasta el nacimiento) o ampicilina (2 g/dosis de carga y 1 g cada 6 horas hasta el nacimiento) por vía EV que debe ser administrada > 4 horas antes del nacimiento.

La penicilina G alcanza el pico en sangre de cordón en una hora y declina en 4 horas. La eliminación es por vía renal. Es el antibiótico de elección por el espectro más reducido.⁽¹⁸³⁾ La ampicilina tiene el pico a los 30 minutos y en 45 minutos es detectable en el líquido amniótico. Previene el 97 % de los casos de colonización del recién nacido si se administra por lo menos dos horas antes del nacimiento.

Se estima que un tercio de las embarazadas requiere PAI.

Ante el planteo de alergia a la penicilina, se recomienda la realización de una anamnesis detallada y en los casos necesarios la prueba de alergia a la penicilina con el fin de aumentar el número de gestantes que pueden recibir con seguridad la quimioprofilaxis con penicilina o ampicilina.

El antibiótico alternativo para los casos con alergia a la penicilina es cefazolina (dosis 2 g inicial y 1 g cada 8 horas) o clindamicina (900 mg cada 8 horas) por vía EV hasta el parto.

La PAI no previene los nacimientos prematuros/mortinatos ni la enfermedad tardía, tiene impacto en la microbiota neonatal y riesgo

potencial de resistencia microbiana por ello se replantea actualmente la PAI, ¿indicarla sólo a las mujeres con factores de riesgo? hasta que se disponga de una vacuna para la madre.⁽¹⁸²⁾

Recién nacido con profilaxis antibiótica intraparto

En la FIGURA 6 se presentan las categorías de riesgo que son dinámicas para la enfermedad temprana en recién nacidos > 35 semanas de edad gestacional.⁽¹⁸⁴⁾

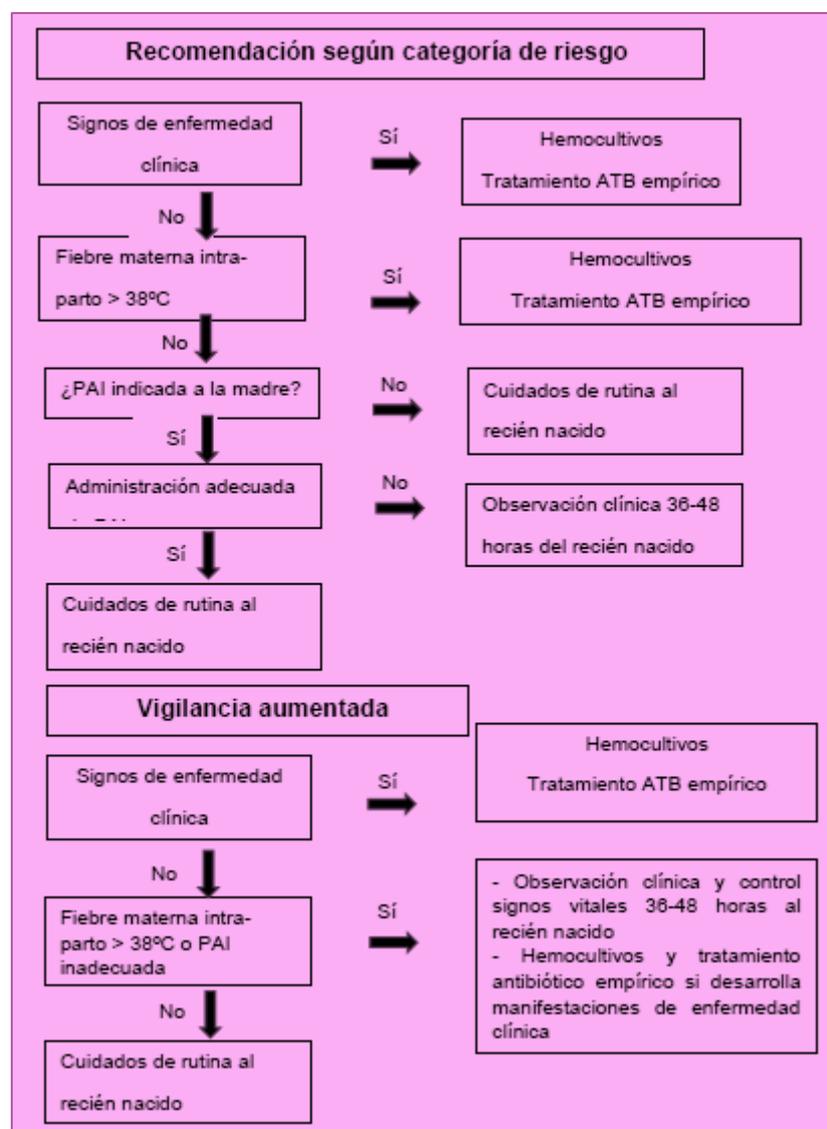


FIGURA 6. CATEGORÍAS DE RIESGO PARA LA ENFERMEDAD TEMPRANA EN RECIÉN NACIDOS > 35 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL⁽¹⁸⁴⁾

Riesgo alto. Evaluación clínica y por los métodos auxiliares del diagnóstico del laboratorio de rutina (hemograma, reactantes de fase aguda) y microbiológico (hemocultivos). Se inicia el tratamiento antibiótico. Recién nacido con clínica de sepsis/de madre con sospecha de corioamnionitis o diagnóstico confirmado.

Riesgo medio. Evaluación clínica y la toma de muestras de sangre para realizar hemograma, reactantes de fase aguda y hemocultivos. El recién nacido se mantiene en observación durante 48 horas. Las situaciones son: recién nacido < 35 semanas edad gestacional asintomático/asintomático de embarazo múltiple con un caso índice infectado.

Riesgo bajo. Evaluación clínica y toma de muestras de sangre para hemograma y hemocultivos o toma de muestra para hemograma en dos oportunidades en las primeras 24 horas de vida. Observación durante 48 horas, en los siguientes escenarios: recién nacido > 35 semanas edad gestacional asintomático de madre con rotura de membranas < 18 horas/< 35 semanas edad gestacional asintomático de madre con rotura de membranas > 18 horas/> 5 semanas edad gestacional asintomático de madre sin PAI adecuado (inicio > 4 horas antes del parto, uso de otro antibiótico)/> 35 semanas edad gestacional asintomático de madre con antecedente de hijo previo con enfermedad por SGB.

Riesgo mínimo. Recién nacido > 35 semanas edad gestacional asintomático de madre con PAI adecuada. Observación clínica durante 24-48 horas. El tratamiento recomendado en los niños pretérmino < 34 semanas de edad gestacional según forma clínica y edad de inicio se presenta en el **CUADRO 5**.

CLÍNICA	< 7 DÍAS	> 7 DÍAS
Bacteriemia		
Ampicilina	50 mg/kg cada 12 horas	75 mg/kg cada 12 horas
Penicilina G	50.000 U/kg cada 12 horas	50.000 U/kg cada 12 horas
Meningitis		
Ampicilina	100 mg/kg cada 12 horas	75 mg/kg cada 12 horas
Penicilina G	150.000 U/kg cada 12 horas	125.000 U/kg cada 12 horas

CUADRO 5. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO INTRAVENOSO DE LOS NIÑOS NACIDOS CON < 34 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL CON ENFERMEDAD POR SGB SEGÚN LOCALIZACIÓN Y EDAD

En el **CUADRO 6** se encuentra el tratamiento recomendado en los niños pretérmino > 34 semanas de edad gestacional según forma clínica.

CLÍNICA	< 7 DÍAS	> 7 DÍAS
Bacteriemia		
Ampicilina	50 mg/kg cada 8 horas	50 mg/kg cada 8 horas
Penicilina G	50.000 U/kg cada 12 horas	50.000 U/kg cada 8 horas
Meningitis		
Ampicilina	100 mg/kg cada 8 horas	75 mg/kg cada 6 horas
Penicilina G	150.000 U/kg cada 8 horas	125.000 U/kg cada 6 horas

CUADRO 6. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO INTRAVENOSO DE LOS NIÑOS NACIDOS CON > 34 SEMANAS DE EDAD GESTACIONAL CON ENFERMEDAD POR SGB SEGÚN LOCALIZACIÓN Y EDAD

La combinación con gentamicina en dosis de 4-5 mg/kg/día para las primeras 48 horas está indicada hasta tener el resultado de cultivos negativos en bacteriemia y meningitis.

La duración del tratamiento es de 10 días para bacteriemia sin foco, 14 días en la meningitis y 28 días en la pioventriculitis.

En el **CUADRO 7** se presenta el tratamiento EV recomendado para otras localizaciones.

CLÍNICA	ANTIBIÓTICO	DOSIS DIARIA	DURACIÓN, SEMANAS
Artritis séptica	Penicilina G	200.000 U/kg	2-3
Osteomielitis	Penicilina G	200.000 U/kg	3-4
Endocarditis	Penicilina G	200.000 U/kg	4

CUADRO 7. TRATAMIENTO ANTIBIÓTICO EV DE LOS RECIÉN NACIDOS/LACTANTES CON OTRAS LOCALIZACIONES

Prevención

No se dispone de medidas eficaces para la prevención de la infección por SGB en la mujer; el futuro está en el desarrollo de una vacuna.

El manejo del recién nacido/lactante se realiza con la higiene de manos y las precauciones de contacto con el fin de evitar la transmisión horizontal.

Listeriosis

Epidemiología

La listeriosis es una de enfermedad zoonótica de distribución universal aunque relativamente rara (0,1-10 casos anuales/1.000.000), dependiendo del país y la región. También tiene reservorio humano, el 1-5 % de la población excreta *Listeria monocytogenes* en heces.

La vía de transmisión es alimentaria (fiambres y los productos cárnicos listos para comer [carnes y salchichas cocinadas, curadas o fermentadas],

quesos blandos, pescados ahumados y frutas y verduras congeladas).^(185, 186)

Aunque el número de casos es reducido, la presentación en brotes y la elevada letalidad en gestantes, huéspedes inmunocomprometidos y adultos mayores la convierte en un importante problema de salud pública.

La probabilidad de contraer la enfermedad es 10-20 veces mayor en las embarazadas.⁽¹⁸⁶⁻¹⁸⁸⁾

Clínica

El período de incubación es de 4-21 días.

La infección puede ser asintomática.⁽¹⁸⁹⁾

Las manifestaciones clínicas de la infección aguda tienen distintas formas clínicas de presentación.

Cursa como infección local: a) gastroenteritis aguda febril que tiene incubación breve (1 día). La diarrea es acuosa con síndrome infeccioso inespecífico. B) Cutánea. Es infrecuente y relacionada con el contacto con animales. La lesión es máculo-papular dolorosa que evoluciona a la ulceración con linfangitis y adenitis satélite; puede haber formas pustulosas/abscesos. c) Oculoganglionar, infrecuente, conjuntivitis granulomatosa/mucopurulenta. Puede acompañarse del infarto de una/varias glándulas salivales. d) Cervicoganglionar evoluciona como un síndrome mononucleósico.⁽¹⁸⁵⁾

La listeriosis invasiva se presenta con: a) bacteriemia; b) sepsis y manifestaciones metastásicas (pleuropulmonar, meníngea); c) neurolisteriosis: meningoencefalitis aguda a LCR claro/purulenta o subaguda con/sin foco; encefalitis aguda supurada sin meningitis; absceso cerebral; compromiso del tronco cerebral; d) tífoneumónica, síndrome tífico y neumonía con/sin derrame; e) otras localizaciones: artritis,

osteomielitis, absceso hepático/esplénico, peritonitis, endocarditis/pericarditis, uretritis crónica, endoftalmitis, otitis, sinusitis.⁽¹⁸⁵⁾

En la gestante, la mayor frecuencia se observa en el 3º trimestre. Puede cursar en forma asintomática, con un síndrome infeccioso inespecífico leve o pseudogripal y las formas cervicoganglionar/oculoganglionar.⁽¹⁸⁵⁾

Diagnóstico

Epidemiológico (residencia, edad, condición, hábitos alimentarios, ocupación, contacto con animales) y clínico.

El estudio bacterioscópico es de utilidad en muestras de heces, sangre, LCR, hisopado cervical (según forma clínica de presentación), otros líquidos de punción (articular, etc.). Se realiza el cultivo, aislamiento, identificación y tipificación a partir de muestras de sangre, LCR, hisopado cervical, líquidos de punción.

Los métodos indirectos por técnicas de aglutinación (rápida y lenta), FC (antígeno de Seeliger), IFI brindan resultados dispares y por ello no están disponibles.

Se han desarrollado NAAT, PCR y multiplex PCR para el diagnóstico en muestras de sangre y LCR.^(185,186)

Los análisis del laboratorio clínico de rutina se solicitan según forma clínica de presentación.

Tratamiento

En los cuadros de sepsis y otras formas graves está indicada ampicilina por vía EV en dosis de 6-8 g/día durante 14-21 días y gentamicina, 5-7 mg/kg día durante 14 días.^(185, 190, 191)

Las infecciones localizadas (gastroenteritis, cutánea) son autolimitadas. Se considera el tratamiento con ampicilina o amoxicilina en las personas con factores de riesgo.⁽¹⁸⁵⁾

La infección cervicovaginal se trata con amoxicilina 3 g/día o ampicilina 4 g/día durante 30-60 días.

Son antibióticos alternativos trimetoprima- sulfametoxazol en dosis de 5-25 mg/kg cada 8 horas por vía EV (no utilizar en el primer trimestre pues tiene efectos teratogénicos), fluoroquinolonas, linezolid, vancomicina y rifampicina.^(185, 186)

Se destaca que las cefalosporinas carecen de acción sobre *L. monocytogenes* (es naturalmente resistente).⁽¹⁸⁵⁾

Afectación del producto de la concepción

Clínica

La repercusión sobre el feto es grave; adquiere la infección por vía: transplacentaria o hematógena, transamniótica (deglución del líquido amniótico que contiene el agente) o en el canal de parto.

La listeriosis es una causa importante de interrupción del embarazo (1-6 %) y de infección pre o perinatal. Si bien la interrupción del embarazo puede producirse a cualquier edad gestacional, lo habitual es que ocurra entre la 26ª-30ª semana.

La frecuencia estimada es en el: primer trimestre, 4 %; segundo trimestre, 23 %; partos prematuros, 54 %. También pueden registrarse mortinatos. La tasa de letalidad es 25-35 %. Los nacimientos a término alcanzan el 20 %.^(185, 187, 192)

Las formas clínicas de presentación son:^(185, 186)

Temprana. Período de incubación horas-4 días. Adquirida por vía transplacentaria cursa con sepsis grave y lesiones generalizadas en piel (maculosas, máculo-papulosas, vesículo-pustulosas, purpúricas) y granulomas/abscesos en piel, pulmón, hígado, bazo y cerebro. Es la granulomatosis infantoséptica rápidamente evolutiva y fatal en la mayoría de los casos.

Tardía. Se presenta entre la 1-6 semanas de vida. La infección es perinatal, adquirida en el canal del parto, por instrumental o por vía hematógena con menor inóculo. Cursa con meningoencefalitis.⁽¹⁸⁵⁾

Diagnóstico

El estudio bacterioscópico puede ser de utilidad en muestras de sangre, LCR, aspirado gástrico/anal/ótico, meconio, placenta, líquido amniótico, tejidos (mortinato). Se realiza el cultivo, aislamiento, identificación y tipificación.

Los estudios del laboratorio clínico (hemograma, proteína C reactiva cuantitativa/procalcitonina, pruebas funcionales hepáticas y renales, glucemia) se realizan de rutina y otros como nomioionograma examen físico y citoquímico del LCR según la gravedad.^(185, 186, 190)

Tratamiento

El tratamiento antibiótico de elección es penicilina G o ampicilina por vía EV. En las formas graves de presentación se combina con gentamicina por el efecto sinérgico.

Los antibióticos de segunda línea (alternativos) son trimetoprima-sulfametoxazol (no utilizar en el <2 meses) y meropeneme.^(185,186)

Prevención

Las medidas recomendadas son:^(185, 186)

- Usar agua y materias primas seguras mantener la higiene de los alimentos y del sitio donde son manipulados.
- Mantener los alimentos a temperaturas seguras.
- Separar los alimentos crudos y cocidos.
- Cocinar completamente los alimentos (> 66 °C en la parte central).
- Evitar el consumo de salchichas, comidas preparadas frías, comidas rápidas, pescado ahumado, carne refrigerada, paté, lengua, comidas o postres elaborados con leche no pasteurizada o hervida, quesos frescos o blandos (camembert, roquefort, tipo mexicano).
- Consumir lácteos y derivados pasteurizados.
- Leer los periodos y temperaturas de conservación que figuran en las etiquetas de los productos y respetarlos para asegurarse que las bacterias contaminantes no se multipliquen hasta alcanzar dosis inóculo infectante.

Infeción por *Mycobacterium tuberculosis*

Epidemiología

La tuberculosis (TB) está ampliamente difundida y su incidencia ha aumentado a partir de la década del 90 con la epidemia de infección por el VIH/SIDA en los países en desarrollo a ello se suma la emergencia de la enfermedad producida por cepas mutirresistentes (TBMR).

Se estima que el 25 % de la población mundial está infectado con *Mycobacterium tuberculosis* de los cuales el 5-10 % presentará la

enfermedad. Cada año enferman 10 millones de personas y mueren 1,5 millones.⁽¹⁹³⁾

Sin embargo, la TB congénita es una enfermedad infrecuente.⁽¹⁹⁴⁻¹⁹⁷⁾

La OMS aprobó la Estrategia Fin de la TB (2014) con el fin de terminar con la epidemia mundial para el año 2035. Se deben reducir el 90 % la tasa de incidencia, el 95 % el número absoluto de muertes (en relación con el valor de referencia del año 2015), y alcanzar 0 % de pacientes cuyos hogares experimenten gastos elevados debido a la enfermedad.⁽¹⁹⁸⁾

Clínica

M. tuberculosis ingresa por la vía respiratoria y alcanza los alvéolos. En los huéspedes inmunocompetentes es controlado por macrófagos y linfocitos y se forma un granuloma en el que las bacterias están vivas. Es la *TB latente*, asintomática.

Si la infección no es controlada resulta en la *TB activa* que tiene distintas formas de presentación.

El 85 % de los casos corresponden a la *TB pulmonar*. Tiene comienzo insidioso y cursa con tos y expectoración por > 15 días, con/sin hemoptisis, acompañada de síntomas generales (pérdida de peso, febrícula/ fiebre vespertina, sudoración nocturna e hiporexia). La *TB extrapulmonar* presenta fiebre, pérdida de peso y sudoración nocturna y síntomas específicos relacionados a la localización de la infección. Puede involucrar a cualquier órgano, aunque son más comunes las formas ganglionares (adenomegalias grandes, asimétricas y en ocasiones dolorosas), pleurales (derrame pleural con exudado a predominio linfocitario), meníngeas (cefalea persistente, síndrome meníngeo/encefálico), pericárdica (derrame pericárdico con exudado linfocítico) y otras (osteoarticular, abdominal, genitourinaria).⁽¹⁹⁹⁾

Diagnóstico

Se utilizan los métodos directos.

La baciloscopía (estudio bacterioscópico directo) en muestras de esputo (deben ser obtenidas dos en días sucesivos o alternos), LCR y otras con la tinción de Ziehl-Neelsen identifica la presencia de bacilos ácido-alcohol resistentes (BAAR). Es una técnica simple, de bajo costo y rápida. Los resultados están en el día. La sensibilidad en la TB pulmonar alcanza el 80 %.

Las NAAT q-PCR como Xpert® MTB/RIF utilizada en las muestras citadas detecta simultáneamente *M. tuberculosis* y resistencia a rifampicina (R). Tiene una sensibilidad del 88 % (subóptima en las muestras con baciloscopía negativa y en las personas viviendo con VIH) y una especificidad del 99 %. Los resultados están disponibles en 2 horas. Es el más ampliamente utilizado.

Otros métodos son las sondas de línea (LPAs) como GenoType® MTBDRplus v1 and v2, Genoscholar™ NTM+MDRTB II and GenoType® MTBDRsl; LAMP (TB LAMP) y detección de antígenos por flujo lateral (Alere Determine™ TB LAM Ag).⁽²⁰⁰⁾

El cultivo en medio especiales (líquidos [Middlebrook 7H9] o sólidos [Lowenstein-Jensen]) está disponible en los laboratorios de referencia y los resultados se obtienen en 2-8 semanas.

El estudio de sensibilidad a los tuberculostáticos, por lo menos a R e isoniacida (H), debería realizarse en toda paciente con aislamiento del microorganismo.

La intradermoreacción a la tuberculina (Prueba de Mantoux) con derivado proteico purificado (PPD) tiene valor con una lectura de la pápula

> 10 mm en las personas inmunocompetentes y > 5 mm en las inmunocomprometidas.

En la radiografía de tórax anteroposterior pueden observarse: infiltrado en lóbulo superior, cavitación, consolidación, infiltrados bilaterales, derrame pleural.

De rutina deben solicitarse los análisis del laboratorio clínico: hemograma, pruebas funcionales hepáticas, glucemia, uremia, creatininemia, velocidad de eritrosedimentación/proteína C reactiva cuantitativa así como también las determinaciones serológicas para VIH (ELISA), enfermedad de Chagas (HAI/ELISA/IFI), sífilis (VDRL cuantitativa), hepatitis B (HBsAg) y hepatitis C (IgG HCV).

Otros estudios se requieren según forma clínica de presentación.

TB bacteriológicamente confirmado: presenta una muestra biológica positiva por baciloscopía, cultivo o RIDT (como el Xpert MTB/RIF).

TB clínicamente diagnosticado: no cumple con los criterios para la confirmación bacteriológica, pero ha sido diagnosticado con TB activa por un médico sobre la base de radiografía patológica/histología sugestiva/casos extrapulmonares sin confirmación de laboratorio.⁽¹⁹⁹⁾

Tratamiento

Se realiza con: H 5 mg/kg/ día, dosis máxima 300 mg; se presenta en comprimidos de 100 y 300 mg + R 10 mg/kg, dosis máxima 600 mg; cápsulas de 300 mg + pirazinamida (Z) 25-30 mg/kg/día, dosis máxima 2.000 mg; comprimidos de 250 y 500 mg + etambutol (E) 15-20 mg/kg/día, dosis máxima 1.600 mg; comprimidos 400 mg durante 2 meses (fase intensiva). Continúa con H y R durante 4 meses (segunda fase o de consolidación) en la TB pulmonar mientras que en otras localizaciones es más prolongado.⁽¹⁹⁹⁾

Están disponibles las asociaciones de drogas: asociación doble (HR), H 150 mg y R 300 mg; asociación triple (HRZ), H75 mg, R 150 mg y Z 400 mg; y, asociación cuádruple (HRZE): contiene H 75 mg, R 150 mg, Z 400 mg y E 275 mg 199.

Las drogas de segunda línea se reservan para situaciones especiales de intolerancia, reacciones adversas a fármacos de primera línea o esquemas para

TB resistente: fluoroquinolonas (levofloxacin, moxifloxacin, gatifloxacin), aminoglucósidos (amikacin, kanamicin, estreptomycin), antibióticos polipeptídicos cíclicos (capreomicin,) y otras drogas de administración oral (etionamida, protionamida, cicloserina, ácido paraamino-salicílico [PAS], terizidona, linezolid, clofazimina, bedaquilina y delamanid) 199.

Manejo de los contactos

Debe realizarse el control de foco en los convivientes y contactos: evaluación clínica, radiografía de tórax y PPD. El manejo será según resultados.

La quimioprolifaxis con H está indicada en todos los < 5 años y en el grupo de edad 5-19 años con PPD positiva durante 6 meses. La dosis es de 10 mg/kg/día en los > 2 años (máximo 300 mg) y de 15 mg/kg/día en los < 2 años. ⁽¹⁹⁹⁾

Afectación del producto de la concepción

Clínica

La TMH se produce por vía transplacentaria o hematogena. *M. tuberculosis* alcanza el fruto a través de la vena umbilical y se produce el desarrollo del complejo primario en el hígado con la diseminación hemática secundaria.

También puede infectarse por las vías transamnióticas (deglución de líquido amniótico infectado en el útero o durante el trabajo de parto) o por la ingestión de secreciones en el canal del parto.

La infección puede resultar en prematuridad, bajo peso al nacer, mortinato/muerte perinatal, recién nacido infectado. ^(201, 202)

El niño puede presentar manifestaciones clínicas en el período perinatal o después de un período de incubación de 2-3 semanas.

Los síntomas más frecuentes son: distrés, fiebre, hepato/esplenomegalia, tos, distensión abdominal, alteración del sensorio (letargia/irritabilidad), rechazo del alimento, convulsiones y adenomegalias. La frecuencia porcentual difiere según las series. ⁽²⁰³⁻²⁰⁵⁾

Las manifestaciones clínicas varían probablemente según la dosis inóculo y el tamaño y la localización de las lesiones caseosas. ⁽²⁰³⁾

Se destaca la importancia de las manifestaciones no específicas como la dificultad respiratoria, la fiebre, la hepato y/o esplenomegalia, el rechazo del alimento, la alteración del estado de conciencia (letargia y / o irritabilidad) y las adenomegalias. ⁽²⁰⁴⁻²⁰⁷⁾

La afectación es pulmonar, hepática, ganglionar, neurológica (meningoencefalitis), esplénica, renal, adrenal, tímica, orofaríngea. ^(206, 208)

Estos hallazgos estarían relacionados con el diagnóstico más temprano de la enfermedad por cuanto la falta de crecimiento, la ictericia y los cambios en el estado de conciencia corresponderían a los estadios finales.

La evolución es rápida y progresiva. ⁽²⁰⁶⁾

La letalidad de la TB congénita es muy alta (> 30 %) debido al diagnóstico y tratamiento tardío. La mayoría de los recién nacidos han muerto sin tratamiento específico o a <5 días de su inicio. ^(205, 209)

El recién nacido también puede infectarse en el período perinatal por vía respiratoria a partir de la madre/otro familiar/personal de salud o por la leche materna/de vaca.

Diagnóstico

Investigación rutinaria de bacilos ácido-alcohol resistentes y cultivo para *Mycobacterium spp.* en material obtenido por lavado gástrico seriado, de biopsia ganglionar/hepática, médula ósea, aspirado bronquial/endotraqueal/nasofaríngeo, LCR, orina, sangre o por NAAT, PCR, Xpert® MTB/RIF (q-PCR) u otra técnica.⁽²⁰⁰⁾

Los criterios para el diagnóstico (Beitzke,1935) se basaron en los hallazgos de autopsias: a) demostrar probadamente el hallazgo de *M. tuberculosis*; b) presencia del complejo primario en el hígado neonatal; c) o en ausencia del complejo primario en hígado, lesiones tuberculosas demostrables en los primeros días de vida; d) si no se cumplen 2 y 3, excluir contagio extrauterino.

Éstos actualmente tienen dificultades para su aplicación debido a que la alta tasa de sobrevida no permite la identificación del complejo primario en hígado y la separación madre-hijo es infrecuente por el reconocimiento tardío de la enfermedad.^(205, 209) La modificación de estos criterios con la inclusión de: lesiones durante la primera semana de vida, demostración de granulomas hepáticos y no necesariamente el complejo primario, confirmación de TB en el tracto genital materno y la exclusión de exposición postnatal por el estudio de foco han sido propuestos.⁽¹⁹⁵⁾

Otros estudios son los de rutina del laboratorio clínico (hemograma, reactantes de fase aguda, glucemia, pruebas funcionales hepáticas y renales, nomioionograma) e imágenes (telerradiografía de tórax, ultrasonografía abdominal y cerebral).

Las alteraciones más frecuentes en la radiografía de tórax son: neumonía, imágenes algodonosas/nodulares en ambos campos, patrón miliar, enfisema, derrame pleural.^(206, 210)

Hay retardo en el diagnóstico porque los formulados inicialmente son neumonía, sepsis/hepatitis del recién nacido según el predominio de síntomas/signos.^(206, 211, 212)

Tratamiento

Se recomienda el tratamiento inicial (primeros dos meses) con cuatro drogas H (10-15 mg/kg/día), Z (20-40 mg/kg/día), R (10-20 mg/kg/día) y E (15-25 mg/kg/día), para continuar con el de mantenimiento durante 4 meses con isoniacida y rifampicina.⁽¹⁹⁹⁾

Los recién nacidos tratados con isoniacida y con lactancia, deben recibir piridoxina 1 mg/kg/día.⁽²¹³⁾

Además es imprescindible el tratamiento sintomático y de sostén con las intervenciones necesarias para la calidad de las funciones vitales: aporte hidroelectrolítico según balance, dieta hipercalórica, oxigenoterapia suplementaria (eventual asistencia respiratoria mecánica), etc.

Los recién nacidos con TB perinatal podrían requerir aislamiento, debido al elevado inóculo en secreción respiratoria, para prevenir la transmisión.⁽²⁰⁷⁾

Prevención

El diagnóstico y tratamiento oportunos son los pilares básicos para el control de la transmisión así como el control de foco.

La profilaxis activa con la vacuna preparada con bacilo de Calmette-Guerin (BCG) a los recién nacidos antes del egreso de la maternidad o

hasta el 7º día de vida, previene las formas graves (meningoencefalitis, diseminación hematológica) con una eficacia del 70 %.

Infecciones micóticas

Infección por *Candida spp.*

Epidemiología

Las infecciones producidas por *Candida spp.* tienen distribución universal; son alrededor de 20 las que producen infección/enfermedad.

Candida spp. se encuentran en el tracto digestivo y genitourinario como flora saprófita en el 30-60 % de las personas.

La especie *C. albicans* es el microorganismo con mayor frecuencia de TMH.

Tiene el potencial de causar enfermedad grave (invasora) en los recién nacidos prematuros y otros huéspedes inmunocomprometidos. ^(214, 215)

Se notifican anualmente alrededor de 750.000 casos de candidiasis y candidemia neonatal. ⁽²¹⁴⁾

Los factores de riesgo son: a) edad recién nacidos y lactantes porque la microflora y la inmunidad local que limitan su crecimiento están insuficientemente desarrollados; b) discontinuidad de las barreras naturales (piel, mucosa); c) antibióticoterapia de amplio espectro; d) desnutrición, diabetes, neoplasia, tratamiento con drogas que alteren la inmunidad celular (corticoides, anticuerpos monoclonales); e) nutrición parenteral; f) cirugía abdominal; g) ventilación mecánica; h) colonización en más de una localización. ^(214, 215)

Clínica

Las formas de presentación varían según el estado inmune y la presencia de alguno de los factores de riesgo citados a lo que se agregan embarazo y uso de anticonceptivos orales.

Las superficiales cursan como: intertrigo (axilar, inguinal, perineal, interglúteo, interdigital), vulvovaginitis, paroniquia y onicomicosis, orofaríngea, esofágica, gastrointestinal (estómago, intestino), cutánea y mucocutánea crónica (en personas con déficit de la inmunidad celular, granulomas). Las dos primeras son las que se observan con mayor frecuencia. ^(214, 215)

La candidiasis invasiva es grave y con letalidad > 10 %. Se manifiesta como candidemia o sepsis por *Candida spp.*, candidiasis diseminada aguda con localización endovascular, cardíaca, pulmonar, peritoneal, SNC, tracto genitourinario, osteoarticular (artritis, osteomielitis, costocondritis), miositis, ocular. ^(214, 215)

La candidiasis diseminada crónica cursa con compromiso hepato-esplénico y se presenta en las personas que reciben tratamiento para inducir neutropenia y con leucemia. ⁽²¹⁵⁾

Diagnóstico

El diagnóstico es clínico-epidemiológico en las formas superficiales.

La endoscopía es de utilidad para el diagnóstico de la localización esofágica mientras que es bajo el rendimiento del fondo de ojo para la candidiasis retiniana.

En las formas graves el estándar de oro es la identificación por cultivo y aislamiento en muestras de sangre y otros líquidos normalmente estériles.

También la detección por NAAT, sondas de ácidos nucleicos peptídicos para hibridación *in situ* con fluorescencia (PNA-FISH), PCR múltiple (para identificar distintas especies), espectro fotometría de masa con láser (MALDI-TOF).⁽²¹⁴⁻²¹⁶⁾

Tratamiento

El tratamiento tópico con nistatina o parches de miconazol está indicado en las formas superficiales. Son alternativas clotrimazole (comprimidos solubles 10 mg, 5 veces/día) o nistatina en comprimidos 200.000 U (2 veces/día).⁽²¹⁶⁾

La esofagitis puede tratarse con fluconazol oral.

Las equinocandinas (caspofungina, micafungina, anidulafungina) por vía EV son de primera elección para el tratamiento de las formas graves. Son alternativas: anfotericina B/anfotericina B liposomal, fluconazol, voriconazol.⁽²¹⁴⁻²¹⁶⁾

Quimioprofilaxis

Está indicada en las personas receptoras de trasplantes de órganos sólidos, pacientes críticos en Unidades de Cuidados Intensivos, y las que reciben quimioterapia asociada a neutropenia.⁽²¹⁵⁾

Afectación del producto de la concepción

Clínica

La transmisión se produce por vías transamniótica ascendente/connatal y en el período neonatal a punto de partida de lesiones en la piel o por procedimientos invasivos.

La candidiasis oral o muguet y la dermatitis del pañal son las formas más frecuentes de presentación.

En la candidiasis oral se observan lesiones pseudomembranosas blancas, friables en las mucosas lingual, gingival, paladar blando y duro que están eritematosas.

La dermatitis del pañal cursa con eritema, lesiones erosivas confluentes en la zona perineal y a veces lesiones pustulosas. La colonización en heces alcanza el 90 %.

La localización orofaríngea presenta dermatitis del pañal entre el 30-50 % de los casos.

Las formas graves de presentación de la candidiasis neonatal son un problema complejo en los establecimientos de alta complejidad con Unidades de Cuidados Intensivos de Neonatología. Los cuadros clínicos son: candidiasis cutánea congénita, sepsis (candidemia), infección urinaria (compromiso renal hasta 40 %), meningoencefalitis (localización metastática de la candidemia en el 15 %), endoftalmitis y retinopatía del prematuro.^(214, 217, 218)

Diagnóstico

Los referidos precedentemente para el diagnóstico etiológico.

Tratamiento

Para la candidiasis oral/del pañal se utilizan nistatina o miconazol tópico. Si se utiliza el tratamiento oral, las dosis de nistatina son para el prematuro, 100.000 UI (1 mL) y el recién nacido de término 200.000 UI (2 mL) cada 6 horas.⁽²¹⁶⁾

En la enfermedad invasiva, los antifúngicos que tienen indicación fueron citados en el tratamiento en la mujer.

Prevención

Medidas generales

Son las de higiene. Se recomiendan el uso prudente de antibioticoterapia de amplio espectro, la indicación precisa de tratamiento con corticoides, el cuidado estricto de los catéteres endovasculares a permanencia.^(215, 216)

Quimioprofilaxis

Para la prevención de la enfermedad invasiva en recién nacidos de muy bajo peso se utiliza nistatina 100.000 UI cada 8 horas por sonda oro/nasogástrica.⁽²¹⁶⁾

Consideraciones finales

Las infecciones de TMH tienen impacto por la carga de enfermedad en los padres/cuidadores, la familia, la sociedad, el sistema de salud y la economía.

Algunas enfermedades adquiridas in útero requieren asistencia integral e integrada por profesionales de distintas especialidades durante su vida a lo que se agrega la necesidad de brindar soporte a la familia.

Los costos son muy elevados.

Recomendaciones:

Se requieren en

- La población: priorizar la educación y la educación para la salud, mejorar las condiciones de vida (vivienda digna, provisión de agua segura y eliminación sanitaria de excretas), alimentación

adecuada, cumplimiento del Calendario Nacional de Vacunación y controles periódicos de la salud y del embarazo.

- El equipo de salud, muy especialmente en el primer nivel de atención, mejorar la calidad de la prestación a través de dedicar el tiempo necesario a la consulta, la cuidadosa anamnesis epidemiológica (antecedentes vacunales y enfermedades padecidas/situación en convivientes y contactos) y clínica (examen físico completo), prescripción oportuna de los métodos auxiliares del diagnóstico (laboratorio clínico y especializado, imágenes), uso prudente de los antibióticos y seguimiento.

En la internación, el manejo adecuado del parto, elevado nivel de sospecha según características de la gestación y condición clínica del recién nacido para la formulación del diagnóstico presuntivo y el tratamiento oportuno evitando demoras que resultarán en una evolución desfavorable.

Por lo tanto, es imprescindible el compromiso de la comunidad toda.

Bibliografía

- (1) MOSCATELLI G, BERRENSTEIN A, TARLOVSKY A, ET AL. Urban Chagas disease in children and women in primary care centres in Buenos Aires, Argentina. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015;110(5):644-648. <doi:10.1590/02760150107>
- (2) DUFFY T, CURA CI, RAMÍREZ JC, ET AL. Analytical performance of a multiplex real-time PCR assay using TaqMan probes for quantification of *Trypanosoma cruzi* satellite DNA in blood samples. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(1):e2000. <doi:10.1371/journal.pntd.0002000>

- (3) SECRETARÍA DE GOBIERNO DE SALUD DE LA NACIÓN (Argentina). Enfermedad de Chagas. Atención del paciente infectado por *Trypanosoma cruzi*. Guía para el Equipo de Salud, No 7. 3ª edición, 2018. <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/chagas-atencion-paciente-infectado-2018.pdf>
- (4) FABBRO DL, DANESI E, OLIVERA V, ET AL. Trypanocide treatment of women infected with *Trypanosoma cruzi* and its effect on preventing congenital Chagas. *PLoS Negl Trop Dis*. 2014;8:e3312. <doi: 10.1371/journal.pntd.0003312>
- (5) DANESI E, CODENÓ OLENKA M, SOSA ESTANI S. Transmisión congénita de *T. cruzi* en Argentina 2002-2014. *Medicina*. 2019;79(2):81-89.
- (6) DIAS N, DE CARVALHO B, NITZ N, ET AL. Congenital Chagas disease: alert of research negligence. *Rev Soc Bras Med Trop*. 2019; 52:e20180069.
- (7) BUEKENS P, CAFFERATA ML, ALGER J, ET AL. Congenital Transmission of *Trypanosoma cruzi* in Argentina, Honduras, and Mexico: A prospective cohort study. *Am J Trop Med Hyg*. 2018;98(2):478-485. <doi:10.4269/ajtmh.17-0516>
- (8) DANESI E, CODENÓ OLENKA M, SOSA ESTANI S. Transmisión congénita de *T. cruzi* en Argentina 2002-2014. *Medicina*. 2019;79(2):81-89.
- (9) RENDELL VR, HILLMAN RH, VALENCIA E, ET AL. *Trypanosoma cruzi*-infected pregnant women without vector exposure have higher parasitemia levels: Implications for congenital transmission risk. *PLoS One*. 2015;10(3):e0119527. <doi:10.1371/journal.pone.0119527>
- (10) KLEIN MD, PROAÑO A, NOAZIN S, ET AL. Risks factors for vertical transmisión of Chagas disease: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2021;105:357-373. <doi:10.1016/j.ijid.2021.02.074>
- (11) HERRERA C, TRUYENS C, DUMONTEIL E, ET AL. Phylogenetic analysis of *Trypanosoma cruzi* from pregnant women and newborns from Argentina, Honduras, and Mexico suggests an association of parasite haplotypes with congenital transmission of the parasite. *J Mol Diagn*. 2019;21(8):1095-1105. doi:10.1016/j.jmoldx.2019.07.004
- (12) JORG ME. Transmisión del *Trypanosoma cruzi* mediante la leche de madre. *Rev Soc Bras Med Trop*. 1992; 25:83.
- (13) BITTENCOURT AL. Transmissão vertical da doença de Chagas. En Brenner Z, Andrade ZA, Barral-Netto M. *Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2000:16-20.

- (14) HOFF R, MOTT KE, MILANESI ML, ET AL. Congenital Chagas' disease in an urban population: investigation of infected twins. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1978;72:47-50.
- (15) MORETTI E, BASSO B, CASTRO I, ET AL. Chagas' disease: study of congenital transmission in cases of acute maternal infection. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2005;38(1):53-5.
- (16) SÁNCHEZ NEGRETTE O, MORA MC, BASOMBRÍO MA. High prevalence of congenital *Trypanosoma cruzi* infection and family clustering in Salta, Argentina. *Pediatrics.* 2005;115(6):e668-e672.
- (17) MEDINA-LOPES MD, MACEDO V. Incidencia elevada de transmissao materno-infantil da doenca de Chagas entre irmaos. *Rev Soc Bras Med Trop.* 1991; 24(Suppl 1):48-49.
- (18) TORRICO F, ALONSO-VEGA C, SUÁREZ E, ET AL. Maternal *Trypanosoma cruzi* infection, pregnancy outcome, morbidity, and mortality of congenitally infected and noninfected newborn in Bolivia. *Am J Trop Med Hyg.* 2004; 70:201-209.
- (19) FREILIJ H, ALTCHER J. Congenital Chagas' disease: diagnostic and clinical aspects. *Clin Infect Dis.* 1995; 21:551-555.
- (20) RUSSOMANDO G, DE TOMASSONE MM, DE GUILLEN I, ET AL. Treatment of congenital Chagas' disease diagnosed and followed up by the polymerase chain reaction. *Am J Trop Med Hyg.* 1998; 59:487-491.
- (21) BUA J, VOLTA BJ, PERRONE AE, ET AL. How to improve the early diagnosis of *Trypanosoma cruzi* infection: relationship between validated conventional diagnosis and quantitative DNA amplification in congenitally infected children. *PLoS Negl Trop Dis.* 2013;7(1)e2476. <doi: 10.1371/journal.pntd.0002476>
- (22) VELAZQUEZ EB, RIVERO R, DE RISSIO AM, ET AL. Predictive role of polymerase chain reaction in the early diagnosis of congenital *Trypanosoma cruzi* infection. *Acta Tropica.* 2014;137:195-200. <doi:10.1016/j.actatropica.2014.05.016>
- (23) PORRÁS C, EIMAN GROSSI ML, LÓPEZ DE NEIRA MJ, ET AL. Enfermedad de Chagas (agudo y congénito). En Manual de Normas y Procedimientos del Sistema nacional de Vigilancia Epidemiológica. SINAVE 1999, Revisión Internacional 2000, Revisión Nacional 2007. Ministerio de Salud de la Nación, Buenos Aires, 2007:163-166
- (24) DUBEY JP. Toxoplasmosis of animals and humans, Second Edition. 2010. CRC Press, Boca Raton, Florida, p. 313.
- (25) BERNSTEIN M, PARDINI L, MORÉ G, UNZAGA JM, ET AL. Population structure of *Toxoplasma gondii* in Argentina. *Infect Gen Evol.* 2018;65:72-79. <<https://doi.org/10.1016/j.meegid.2018.07.018>>

- (26) KAUFER F, CARRAL L, MESSINA M, ET AL. Prevalencia de anticuerpos anti-Toxoplasma gondii en hemodonantes en la Ciudad de Buenos Aires, desde 1967 a 2017. *Medicina*. 2017;77:475-480.
- (27) RIVERA ME, LAVAYÉN SN, SÁNCHEZ P, ET AL. Toxoplasma gondii seropositivity associated to peri-urban living places in pregnant women in a rural area of Buenos Aires province, Argentina. *Parasite Epidemiol Control*. 2019;7:e00121. <doi:10.1016/j.parepi.2019.e00121>
- (28) DURLACH R, FREULER C, MESSINA M, ET AL. Consenso argentino de toxoplasmosis congénita 2020. *Medicina*. 2021;81(2):257-268.
- (29) CECCHINI E, NISHIMURA MF, D'AGOSTINO L, GONZÁLEZ AYALA SE. Toxoplasmosis adquirida en el huésped inmunocompetente. En Cecchini E, González Ayala SE *Infectología y Enfermedades Infecciosas*, cap. 73. Editorial Journal, Buenos Aires, 2008:514-518.
- (30) BOYER MK, NADIPURAN SM. Toxoplasmosis. En Cherry JD, Steinbach WJ, Harrison GJ, et al. *Feigin's and Cherry Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 8th edition, Philadelphia, Section 22, Chapter 224, 2019:2208-2223.e5
- (31) DUNAY IR, GAJUREL K, DHAKAL R, ET AL. Treatment of toxoplasmosis: historical perspective, animal models and current clinical practice. *Clin Microbiol Rev*. 2018;31(4):e0057.17. <doi: 10.1129/CMR, 0057.17>
- (32) REMINGTON JS, MCLEOD R, WILSON CB, DESMONTS G. Toxoplasmosis. En Remington JS, Klein JO, Wilson CB, et al. *Remington and Klein's Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 7th edition, Philadelphia, Chapter 31, 2011:918-1041.
- (33) MALDONADO YA, READ JS, AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Diagnosis, treatment, and prevention of congenital toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics*. 2017;139(2):e20163860. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3860>
- (34) KIMBERLIN DW, BARNETT ED, LYNFIELD R, SAWYER MH. Toxoplasma gondii infections (Toxoplasmosis). En *Red Book 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd edition, Itasca, IL, 2021:767-775
- (35) MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN (ARGENTINA). Alerta Epidemiológica. Confirmación de caso de rubéola en la ciudad de Buenos Aires. 7 junio 2019. <https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/7-6-2019-alerta_epidemiologica_rubeola_en_caba.pdf>
- (36) KIMBERLIN DW, BARNETT ED, LYNFIELD R, SAWYER MH. Rubella. En *Red Book 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd edition, Itasca, IL, 2021:648-655.

- (37) GONZÁLEZ AYALA SE, CECCHINI E. Rubéola. En Cecchini E, González Ayala SE *Infectología y Enfermedades Infecciosas*, cap. 56. Editorial Journal, Buenos Aires, 2008:391-396.
- (38) MINISTERIO DE SALUD Y DESARROLLO SOCIAL DE LA NACIÓN (ARGENTINA). Recomendaciones para estudios de laboratorio de casos de enfermedad febril exantemática (casos sospechosos de sarampión o rubéola). Optimización de la vigilancia. 2018. <<https://bancos.salud.gob.ar/recurso/recomendaciones-para-estudiosde-laboratorio-de-casos-enfermedad-febril-exantematica-casos>>
- (39) MENDELSON E, ABOUDY Y, SMETANA Z, ET AL. Laboratory assessment for congenital viral infections: rubella, citomegalovirus (CMV), varicella-zoster (VZV), herpes simplex virus HSV), parvovirus, and human immunodeficiency virus (HIV). *Reprod Toxicol.* 2006;21 (4):350-382. <<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2006.02.001>>
- (40) EDLICH RF, WINTER KL, LONG WB, GUBLER KD. Rubella and congenital rubella (German measles). *J Long Term Eff Med Implants.* 2005;15 (3):319-328. <<https://doi.org/10.1615/jlongtermeffmedimplants.v15.i3.80>>
- (41) MACKEY DA. 2005 Gregg Lecture: Congenital cataract--from rubella to genetics. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2006; 34(3):199-207. <<https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2006.01194.x>>
- (42) PORRÁS C, EIMAN GROSSI ML, LÓPEZ DE NEIRA MJ, ET AL. Enfermedad de Chagas (agudo y congénito). En Manual de Normas y Procedimientos del Sistema nacional de Vigilancia Epidemiológica. SINAVE 1999, Revisión Internacional 2000, Revisión Nacional 2007. Ministerio de Salud de la Nación, Buenos Aires, 2007:102-104.
- (43) COORAY S, WARRENER L, JIN L. Improved RT-PCR for diagnosis and epidemiological surveillance of rubella. *J Clin Virol.* 2006; 35(1):73-80. <<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2004.12.020>>
- (44) GONZÁLEZ AYALA SE, CECCHINI E. Infecciones por el virus Varicela-zóster. En Cecchini E, González Ayala SE. *Infectología y Enfermedades Infecciosas*, cap. 56. Editorial Journal, Buenos Aires, 2008:415-426.
- (45) MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN (ARGENTINA). Lineamientos Técnicos: Introducción de la segunda dosis de la vacuna contra la varicela. <<https://bancos.salud.gob.ar/recurso/lineamientos-tecnicos-introduccion-de-lasegunda-dosis-de-la-vacuna-contra-varicela>>
- (46) TAN MP, KOREN G. Chickenpox in pregnancy: revisited. *Reprod Toxicol.* 2006;21(4):410-420. <<https://doi.org/10.1016/j.reprotox.2005.04.011>>

- (47) HAAKE DA, ZAKOWSKI PC, HAAKE DL, ET AL. Early treatment for varicella pneumonia in otherwise healthy adults: Retrospective controlled study and review. *Rev Infect Dis.* 1990;12:788-798. <<https://doi.org/10.1093/clinids/12.5.788>>
- (48) SHRIM A, KOREN G, YUDIN MH, FARINE D. Management of varicella infection (chickenpox) in pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(8):e652-e657. <[doi:10.1016/j.jogc.2018.05.034](https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.05.034)>
- (49) MIRLESSE V, DUGUY N, CYNOBER E, ET AL. Alphafoetoprotein and acetylcholinesterase in amniotic fluid as a factor suggesting fetal skin and nerve lesions in a case of congenital varicella syndrome. *Prenat Diagn.* 2004;24(7):498-500. <<https://doi.org/10.1002/pd.878>>
- (50) KIMBERLIN DW, BARNETT ED, LYNFIELD R, SAWYER MH. Varicella-Zoster virus infection. En *Red Book 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd edition, Itasca, IL, 2021:831-843.
- (51) GONZÁLEZ AYALA SE, CECCHINI E. Otras infecciones virales pre y perinatales. En Cecchini E, González Ayala SE. *Infectología y Enfermedades Infecciosas*, cap. 82. Editorial Journal, Buenos Aires, 2008:562-581.
- (52) BITT W. Cytomegalovirus. En Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, et al. *Cytomegalovirus. Remington and Klein's Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 8th edition, Philadelphia, Chapter 24, 2016:918-1041.
- (53) KIMBERLIN DW, BARNETT ED, LYNFIELD R, SAWYER MH. Cytomegalovirus infection. En *Red Book 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd edition, Itasca, IL, 2021:294-300.
- (54) ALARCON A, MARTINEZ-BIARGE M, CABANAS F, ET AL. Clinical, biochemical, and neuroimaging findings predict long-term neurodevelopmental outcome in symptomatic congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 2013;163(3): 828-834. <<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.03.014>>
- (55) BLAZQUEZ-GAMERO D, GALINDO IZQUIERDO A, DEL ROSAL T, ET AL. Prevention and treatment of fetal cytomegalovirus infection with cytomegalovirus hyperimmune globulin: a multicenter study in Madrid. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(4):617-625. <[doi:10.1080/14767058.2017.1387890](https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1387890)>
- (56) HAMILTON ST, VAN ZUYLEN W, SHAND A, ET AL. Prevention of congenital cytomegalovirus complications by maternal and neonatal treatments: a systematic review. *Rev Med Virol.* 2014;24(6):420-433. <<https://doi.org/10.1002/rmv.1814>>
- (57) LERUEZ-VILLE M, GHOUT I, BUSSIERES L, ET AL. In utero treatment of congenital cytomegalovirus infection with valacyclovir in a multicenter, open-label, phase

- II study. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215(4):462.e1-462.e10. <<https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.04.003>>
- (58) HADAR E, DORFMAN E, BARDIN R, ET AL. Symptomatic congenital cytomegalovirus disease following non-primary maternal infection: a retrospective cohort study. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):31. <<https://doi.org/10.1186/s12879-016-2161-3>>
- (59) YINON Y, YAGEL S, TEPPERBERG-DIKAWA M, ET AL. Prenatal diagnosis and outcome of congenital cytomegalovirus infection in twin pregnancies. *BJOG.* 2006;113(3):295-300. <<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.00854.x>>
- (60) NAING ZW, SCOTT GM, SHAND A, ET AL. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy: a review of prevalence, clinical features, diagnosis and prevention. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2016;56(1):9-18. <<https://doi.org/10.1111/ajo.12408>>
- (61) BARTLETT AW, MCMULLAN B, RAWLINSON WD, ET AL. Hearing and neurodevelopmental outcomes for children with asymptomatic congenital cytomegalovirus infection: A systematic review. *Rev Med Virol.* 2017;27(5):e1938. <<https://doi.org/10.1002/rmv.1938>>
- (62) GODERIS J, DE LEENHEER E, SMETS K ET AL. Hearing loss and congenital CMV infection: a systematic review. *Pediatrics.* 2014;134(5):972-982. <<https://doi.org/10.1542/peds.2014-1173>>
- (63) RAWLINSON WD, PALASANTHIRAN P, HALL B, ET AL. Neonates with congenital Cytomegalovirus and hearing loss identified via the universal newborn hearing screening program. *J Clin Virol.* 2018;102:110-115. <<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2018.03.006>>
- (64) LANZIERI TM, LEUNG J, CAVINESS AC, ET AL. Long-term outcomes of children with symptomatic congenital cytomegalovirus disease. *J Perinatol.* 2017;37(7):875-880. <<https://doi.org/10.1038/jp.2017.41>>
- (65) LIM Y, LYALL H. Congenital cytomegalovirus-who, when, what-with and why to treat? *J Infect.* 2017;74:S89-S94. <[https://doi.org/10.1016/s0163-4453\(17\)30197-4](https://doi.org/10.1016/s0163-4453(17)30197-4)>
- (66) LANARI M, LAZZAROTTO T, VENTURI V, ET AL. Neonatal cytomegalovirus blood load and risk of sequelae in symptomatic and asymptomatic congenitally infected newborns. *Pediatrics.* 2006;117(1):e76-e83. <<https://doi.org/10.1542/peds.2005-0629>>
- (67) SCANGA L, CHAING S, POWELL C, ET AL. Diagnosis of human congenital cytomegalovirus infection by amplification of viral DNA from dried blood spots on perinatal cards. *J Mol Diagn.* 2006;8(2):240-245. <<https://doi.org/10.2353/jmoldx.2006.050075>>

- (68) BARBI M, BINDA S, CAROPPO S. Diagnosis of congenital CMV infection via dried blood spots. *Rev Med Virol.* 2006; 16(6):385-392. <<https://doi.org/10.1002/rmv.517>>
- (69) YAMAGISHI Y, MIYAGAWA H, WADA K, ET AL. CMV DNA detection in dried blood spots for diagnosing congenital CMV infection in Japan. *J Med Virol.* 2006; 78(7):923-925. <<https://doi.org/10.1002/jmv.20642>>
- (70) ADLER SP. Congenital cytomegalovirus screening. *Pediatr Infect Dis J.* 2005;24(12):1105-1106. <<https://doi.org/10.1097/00006454-200512000-00016>>
- (71) GANTT S, DIONNE F, KOZAK FK, ET AL. Cost-effectiveness of Universal and Targeted Newborn Screening for Congenital Cytomegalovirus Infection. *JAMA Pediatr.* 2017;170(12):1173-1180. <<https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2016.2016>>
- (72) ZHENG QY, HUYNH KT, VAN ZUYLEN WJ, ET AL. Cytomegalovirus infection in day care centres: A systematic review and meta-analysis of prevalence of infection in children. *Rev Med Virol.* 2019;29(1):e2011. <<https://doi.org/10.1002/rmv.2011>>
- (73) RAWLINSON WD, BOPANA SB, FOWLER KB, ET AL. Congenital cytomegalovirus infection in pregnancy and the neonate: consensus recommendations for prevention, diagnosis, and therapy. *Lancet Infect Dis.* 2016;17(6):e177-e188. <[https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(17\)30143-3](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(17)30143-3)>
- (74) MINISTERIO DE SALUD (ARGENTINA). Ley Nacional 25.415/2001, Programa Nacional de Detección temprana y atención de la hipoacusia. <<http://servicios.infoleg.gob.ar/infolegInternet/anexos/65000-69999/66860/norma.htm>>
- (75) NAESSENS A, CASTEELS A, DECATTE L, FOULON W. A serologic strategy for detecting neonates at risk for congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr.* 2005; 146(2):194-197. <<https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2004.09.025>>
- (76) KIMBERLIN DW, BARNETT ED, LYNFIELD R, SAWYER MH. Parvovirus B19 (Erythema infectiosum, fifth disease). En *Red Book 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd edition, Itasca, IL, 2021:562-566.
- (77) ADLER SP, KOCH WC. Human Parvovirus. En Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, et al. *Cytomegalovirus. Remington and Klein's Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 8th edition, Philadelphia, Chapter 28, 2016:866-893.
- (78) CRANE J, MUNDLE W, BOUCOIRAN I, ET AL. Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J Obstet Gynecol Can.* 2014;36(12):1107-1116. <[https://doi.org/10.1016/S1701-2163\(15\)30390-X](https://doi.org/10.1016/S1701-2163(15)30390-X)>
- (79) BOURADDANE M, WARDA K, ZOUHAIR S. Pregnant Women: A Bibliographic Review. *Open J Obstet Gynecol.* 2021;11(11):1543-1564. <[doi:10.4236/ojog.2021.1111145](https://doi.org/10.4236/ojog.2021.1111145)>

- (80) CHOW SS, CRAIG ME, JACQUES CF, ET AL. Correlates of placental infection with cytomegalovirus, parvovirus B19 or human herpes virus 7. *J Med Virol.* 2006;78(6):747-756. <<https://doi.org/10.1002/jmv.20618>>
- (81) CANDOTTI D, DANSO K, PARSYAN A, ET AL. Maternal-fetal transmission of human parvovirus B19 genotype 3. *J Infect Dis.* 2006;194(5):608-611. <<https://doi.org/10.1086/506450>>
- (82) GERSHON A, MARIN M, SEWARD JF. Varicella, measles, and mumps. En Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, et al. *Remington and Klein's Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, 8th edition, Philadelphia, Chapter 23, 2016:675-723.
- (83) KIMBERLIN DW, BARNETT ED, LYNFIELD R, SAWYER MH. Measles. En *Red Book 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd edition, Itasca, IL, 2021:503-519.
- (84) PORRÁS C, EIMAN GROSSI ML, LÓPEZ DE NEIRA MJ, ET AL. Sarampión. En *Manual de Normas y Procedimientos del Sistema nacional de Vigilancia Epidemiológica*. SINAVE 1999, Revisión Internacional 2000, Revisión Nacional 2007. Ministerio de Salud de la Nación, Buenos Aires, 2007:105-107.
- (85) RAGUSA R, PLATANIA A, CUCCIA M, ET AL. Measles and Pregnancy: Immunity and immunization-what can be learned from observing complications during an epidemic year. *J Pregnancy.* 2020;2020:6532868. <[doi:10.1155/2020/6532868](https://doi.org/10.1155/2020/6532868)>
- (86) WADUGE R, MALAVIGE GN, PRADEEPAN M, ET AL. Dengue infections during pregnancy: a case series from Sri Lanka and review of the literature. *J Clin Virol.* 2006;37(1):27-33. <<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2006.06.002>>
- (87) BASURKO C, CARLES G, YOUSSEF M, GUINDI WE. Maternal and fetal consequences of dengue fever during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;147(1):29-32. <<https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.06.028>>
- (88) PORRÁS C, EIMAN GROSSI ML, LÓPEZ DE NEIRA MJ, ET AL. Dengue. En *Manual de Normas y Procedimientos del Sistema nacional de Vigilancia Epidemiológica*. SINAVE 1999, Revisión Internacional 2000, Revisión Nacional 2007. Ministerio de Salud de la Nación, Buenos Aires, 2007:153-159
- (89) MULIK V, DAD R, BUHMAID S. Dengue in pregnancy: Review article. *Eur J Obstet Gynecol Rep Biol.* 2021;265:205-210. <[doi:10.1016/j.ejogrb.2021.04.035](https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2021.04.035)>
- (90) POULIOT SH, XIONG X, HARVILLE E, ET AL. Maternal dengue and pregnancy outcomes: a systematic review. *Obstet Gynecol Survey.* 2010;65(2):107-118. <<https://doi.org/10.1097/ogx.0b013e3181cb8fbc>>

- (91) PAIXAO E, CAMPBELL OM, COSTA CNM, ET AL. Dengue during pregnancy and live birth outcomes: a cohort of linked data from Brazil. *BMJ Open*. 2019;9:e023529. <[doi:10.1136/bmjopen-2018-023529](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023529)>
- (92) CARROLL ID, TOOVEY S, VAN GOMPEL A. Dengue fever and pregnancy - a review and comment. *Travel Med Infect Dis*. 2007;5(3):183-188. <<https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2006.11.002>>
- (93) PHONGSAMART W, YOKSAN S, VANAPRAPA N, CHOKEPHAIBULKIT K. Dengue virus infection in late pregnancy and transmission to the infants. *Ped Infect Dis J*. 2008;27(6):500-504. <<https://doi.org/10.1097/inf.0b013e318167917a>>
- (94) CARLES G, PEIFFER H, TALARMIN A. Effects of dengue fever during pregnancy in French Guiana. *Clin Infect Dis*. 1999;28(3):637-640. <<https://doi.org/10.1086/515144>>
- (95) TAN PC, RAJASINGAM G, DEVI S, OMAR SZ. Dengue infection in pregnancy: prevalence, vertical transmission, and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2008;111(5):1111-1117. <<https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31816a49fc>>
- (96) VOUGA M, CHIU YC, POMAR L, ET AL. Dengue, Zika and Chikungunya during pregnancy: pre- and post-travel advice and clinical management. *J Travel Med*. 2019;28(8):taz077. <[doi:10.1093/jtm/taz077](https://doi.org/10.1093/jtm/taz077)>
- (97) KLIKS SC, NIMMANITYA S, NISALAK A, BURKE DS. Evidence that maternal dengue antibodies are important in the development of dengue hemorrhagic fever in infants. *Am J Trop Med Hyg*. 1988;38(2):411-419. <<https://doi.org/10.4269/ajtmh.1988.38.411>>
- (98) BUNYAVEJCHEVIN S, TANAWATTANACHAROEN S, TAECHAKRAICHANA N, ET AL. Dengue hemorrhagic fever during pregnancy: antepartum, intrapartum and postpartum management. *J Obstet Gynaecol Res*. 1997;23(5):445-448. <<https://doi.org/10.1111/j.1447-0756.1997.tb00871.x>>
- (99) THAITHUMYANON P, THISYAKORN U, DEEROJNAWONG J, INNIS BL. Dengue infection complicated by severe hemorrhage and vertical transmission in a parturient woman. *Clin Infect Dis*. 1994;18(2):248-249. <<https://doi.org/10.1093/clinids/18.2.248>>
- (100) HUNG LP, NGHI TD, ANH NH, ET AL. Case Report: Postpartum hemorrhage associated with Dengue with warning signs in a term pregnancy and delivery. *F1000 Res*. 2015;4:1483. <[doi: 10.12688/f1000research.7589.1](https://doi.org/10.12688/f1000research.7589.1)>
- (101) FERNANDEZ R, RODRIGUEZ T, BORBONET F, ET AL. Study of the relationship dengue pregnancy in a group of Cuban-mothers. *Rev Cubana Med Trop*. 1994;46(2):76-78.

- (102) PERRET C, CHANTHAVANICH P, PENGSAK K, ET AL. Dengue infection during pregnancy and transplacental antibody transfer in Thai mothers. *J Infect*. 2005;51(4):287-293. <<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2004.10.003>>
- (103) MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN (ARGENTINA). Dengue. Diagnóstico de dengue. Guía para el equipo de salud. 2a edición, 2015. <<https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/000000062cnt-guiadengue-2016.pdf>>
- (104) WORLD HEALTH ORGANIZATION. Dengue vaccine. WHO position paper- September 2018. *WER Wkly Epidemiol Rec*. 2018;93(36):457-476. <<https://www.who.int/publications/i/item/WER9335-457-476>>
- (105) RABAAN AA, BAZZI AM, AL-AHMED SH, ET AL. Overview of Zika infection, epidemiology, transmission and control measures. *J Infect Public Health*. 2017;10(2):141-149. <[doi:10.1016/j.jiph.2016.05.007](https://doi.org/10.1016/j.jiph.2016.05.007)>
- (106) ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD-ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALUD. Alerta epidemiológica Infección por virus Zika, 07 mayo 2015. <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/50675/EpiUpdate7May2015_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y>
- (107) MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN (ARGENTINA). Guía para la vigilancia integrada de la infección por virus Zika y recomendaciones para el equipo de salud. 2016. <<https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000000933cnt-2017-01-25-zika-guia-para-equipos-de-salud.pdf>>
- (108) TROUMANI Y, TOUHAMI S, JACKSON TL, ET AL. Association of anterior uveitis with acute Zika virus infection in adults. *JAMA Ophthalmol*. 2021;139(1):95-102. <[doi:10.1001/jamaophthalmol.2020.5131](https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.5131)>
- (109) TAN JJJ, BALNE PK, LEO YS, ET AL. Persistence of Zika virus in conjunctival fluid of convalescence patients. *Sci Rep*. 2017;7:11194. <[doi:10.1038/s41598-017-09479-5](https://doi.org/10.1038/s41598-017-09479-5)>
- (110) EPPES C, RAC M, DUNN J, ET AL. Testing for Zika virus infection in pregnancy: key concepts to deal with an emerging epidemic. *Am J Obstet Gynecol*. 2017;216(3):209-225. <[doi:10.1016/j.ajog.2017.01.020](https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.01.020)>
- (111) TORJESEN I. Zika virus outbreaks prompt warnings to pregnant women. *BMJ*. 2016;352:i500. <[doi:10.1136/bmj.i500](https://doi.org/10.1136/bmj.i500)>
- (112) KLASE ZA, KHAKHINA S, SCHNEIDER ADB, ET AL. Zika Fetal Neuropathogenesis: etiology of a viral syndrome. *PLoS Negl Trop Dis*. 2016;10(8):e0004877. <[doi:10.1371/journal.pntd.0004877](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0004877)>

- (113) MARRS C, OLSON G, SAADE G, ET AL. Zika Virus and Pregnancy: A review of the literature and clinical considerations. *Am J Perinatol.* 2016;33(7):625-39. <doi:10.1055/s-0036-1580089>
- (114) TELLECHEA AL, LUPPO V, MORALES MA, ET AL. Surveillance of microcephaly and selected brain abnormalities in Argentina: relationship with Zika virus and other congenital infections. *Birth Defects Res.* 2018;110(12):1016-1026. <doi:10.1002/bdr2.1347>
- (115) SOARES F, ABRANCHES AD, VILLELA L, ET AL. Zika virus infection in pregnancy and infant growth, body composition in the first three months of life: a cohort study. *Sci Rep.* 2019;9:19198. <doi:10.1038/s41598-019-55598-6>
- (116) LBOV J, ARIAS JF, BALMASEDA A, ET AL. International prospective observational cohort study of Zika in infants and pregnancy (ZIP study): study protocol. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19:282. <doi:10.1186/s12884-019-2430-4>
- (117) TELLECHEA AL, BIDONDO MP, LUPPO V, ET AL. Zika virus embryopathy in Argentina: clinical characteristics in newborns. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2020;77(2):100-105. <doi:10.31053/1853.0605.v77.n2.26754>
- (118) MELO MARTINS M, LEDO ALVES DA CUNHA AJ, RODRIGUES ROBAINA J, ET AL. Fetal, neonatal, and infant outcomes associated with maternal Zika virus infection during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2021;16(2):e0246643. <doi:10.1371/journal.pone.0246643>
- (119) WHEELER AC. Development of infants with congenital Zika syndrome: What do we know and what can we expect? *Pediatrics.* 2018;141(Suppl 2):S154-S160. <doi:10.1542/peds.2017-2038D>
- (120) PELOGGIA A, ALÍ M, NANDA K, BAHAMONDES L. Zika virus exposure in pregnancy and its association with newborn anomalies and hearing loss. *Int J Gynecol Obstet.* 2018;143(3):277-281. <doi:10.1002/ijgo.12663>
- (121) VENTURA CV, VENTURA LO. Ophthalmological findings in infants with microcephaly and presumable intra-uterus Zika virus infection. *Arq Bras Oftalmol.* 2016;79(1):1-3. <doi:10.5935/0004-2749.20160002>
- (122) RYAN FJ, CARR JM, FURTADO JM, ET AL. Zika virus infection of human iris pigment epithelial cells. *Front Immunol.* 2021;12:644153. <doi:10.3389/fimmu.2021.644153>
- (123) MARTÍNEZ PULGARÍN DF, CÓRDOBA-ORTEGA CM, PADILLA-PANTOJA F. The eye and the Zika virus. En Rodríguez-Morales AJ. Current concepts on Zika research 2019, Chapter 5. <doi:10.5772/intechopen.89847>

- (124) OROFINO DHG, PASSOS RHL, DE OLIVEIRA RVC, ET AL. Cardiac findings in infants with in utero exposure to Zika virus- a cross sectional study. *PLoS Negl Trop Dis*. 2018;12(3): e0006362. <<https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006362>>
- (125) PAIXAO ES, CARDIM LL, COSTA MCN, ET AL. Mortality from congenital Zika syndrome- Nationwide cohort study in Brazil. *NEJM*. 2022;38:757-767. <[doi:10.1056/NEJMoa2101195](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2101195)>
- (126) OLIVEIRA JV, CARVALHO TZX, GIOVANETTI M, ET AL. Neonatal surveillance for congenital Zika infection during the 2016 microcephaly outbreak in Salvador, Brazil: Zika virus detection in asymptomatic newborns. *Int J Obstet Gynecol*. 2020;148(S2):9-14. <[doi:10.1002/ijgo.13042](https://doi.org/10.1002/ijgo.13042)>
- (127) CENTENO-TABLANTE E, MEDINA-RIVERA M, FINKELSTEIN JL, ET AL. Update on the transmission of Zika virus through breast milk and breastfeeding: A systematic review of the evidence. *Viruses*. 2021;13(1):123. <[doi:10.3390/v13010123](https://doi.org/10.3390/v13010123)>
- (128) OLIVEIRA MELO AS, MALINGER G, XIMENES R, ET AL. Zika virus intrauterine infection causes fetal brain abnormality and microcephaly: tip of the iceberg? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016;47(1):6-7. <<https://doi.org/10.1002/uog.15831>>
- (129) WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO guidelines for the prevention of sexual transmission of Zika virus: executive summary. <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311026/WHO-RHR-19.4-eng.pdf?ua=1>>
- (130) IRVING WL, JAMES DK, STEPHENSON T, ET AL. Influenza virus infection in the second and third trimesters of pregnancy: a clinical and seroepidemiological study. *Br J Obstet Gynecol*. 2000;107:1282-1289. <<https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2000.tb11621.x>>
- (131) GUNNES N, GJESSING HK, BAKKEN IJ, ET AL. Seasonal and pandemic influenza during pregnancy and risk of fetal death: A Norwegian registry-based cohort study. *Eur J Epidemiol*. 2020; 35:371-379. <[doi:10.1007/s10654-020-00600-z](https://doi.org/10.1007/s10654-020-00600-z)>
- (132) MANTI S, LEONARDI S, REZAEI F, ET AL. Effects of vertical transmission of respiratory viruses to the offspring. *Front Immunol*. 2022;13:853009. <[doi:10.3389/fimmu.2022.853009](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.853009)>
- (133) GAITONDE DY, MOORE FC, MACKENZIE M. Diagnosis and treatment of influenza. *Am Fam Physician*. 2019;100(12):751-758.
- (134) KIMBERLIN DW, BARNETT ED, LYNFIELD R, SAWYER MH. Influenza. En *Red Book 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd edition, Itasca, IL, 2021:447-457.

- (135) POON LL, CHAN KH, SMITH GJ, ET AL. Molecular detection of a novel human influenza (H1N1) of pandemic potential by conventional and real-time quantitative RT-PCR assays. *Clin Chem.* 2009;55(8):1555-1558. <<https://doi.org/10.1373/clinchem.2009.130229>>
- (136) CHAN KH, LAI ST, POON LL, ET AL. Analytical sensitivity of rapid influenza antigen detection tests for swine origin influenza virus (H1N1). *J Clin Virol.* 2009;45(3):205-207. <<https://doi.org/10.1016/j.jcv.2009.05.034>>
- (137) Bozzo P, Djokanovic N, Koren G. H1N1 influenza in pregnancy: risks, vaccines, and antivirals. *J Obstet Gynaecol.* 2009;31(12):1172-1175. <[https://doi.org/10.1016/s1701-2163\(16\)34378-x](https://doi.org/10.1016/s1701-2163(16)34378-x)>
- (138) CHOW EJ, BEIGI RH, RILEY LE, UYEKI TM. Clinical effectiveness and safety of antivirals for influenza in pregnancy. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(6):ofab138. <[doi:10.1093/ofid/ofab138](https://doi.org/10.1093/ofid/ofab138)>
- (139) AMERICAN COLLEGE OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Committee opinion. Influenza vaccination during pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2018;103(4):e109-e113.
- (140) MACDONALD NE, RILEY LE, STEINHOFF MC. Influenza immunization in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2009;114(2Pt1):365-368.
- (141) POTTER RC, GONIK B. Prevention of influenza in mothers and infants. *Expert Rev Vaccines.* 2009; 8(2):149-152. <<https://doi.org/10.1586/14760584.8.2.149>>
- (142) MAC DONALD NE, MAC DONALD JC AND CANADIAN PAEDIATRIC SOCIETY, INFECTIOUS DISEASES AND IMMUNIZATION COMMITTEE. The benefits of influenza vaccine in pregnancy for the fetus and the infant younger than six months of age. *Paediatr Child Health.* 2014;19(9): e121–e122.
- (143) WALSH LK, DONELLE J, DODDS L, ET AL. Health outcomes of young children born to mothers who received 2009 pandemic H1N1 influenza vaccination during pregnancy: retrospective cohort study. *BMJ.* 2019;366. <[doi:10.1136/bmj.l4151](https://doi.org/10.1136/bmj.l4151)>
- (144) BUCHY P, BADUR S, KASSIANOS G, ET AL. Vaccinating pregnant women against influenza needs to be a priority for all countries: An expert commentary. *Int J Infect Dis.* 2020;92:1-12. <[doi:10.1016/j.ijid.2019.12.019](https://doi.org/10.1016/j.ijid.2019.12.019)>
- (145) SASO A, KAMPMANN B. Maternal immunization: nature meets nurture. *Front Microbiol.* 2020;11:1499. <[doi:10.3389/fmicb.2020.01499](https://doi.org/10.3389/fmicb.2020.01499)>
- (146) CINICOLA B, CONTI MG, TERRIN G, ET AL. The protective role of maternal immunization in early life. *Front Pediatr.* 2021;9:638871. <[doi:10.3389/fped.2021.638871](https://doi.org/10.3389/fped.2021.638871)>
- (147) BLACK SB, SHINEFIELD HR, FRANCE EK, ET AL. Vaccine Safety Datalink Workgroup. Effectiveness of influenza vaccine during pregnancy in preventing hospitalizations and outpatient visits for respiratory illness in pregnant women

and their infants. *Am J Perinatol.* 2004;21(6):333-339. <<https://doi.org/10.1055/s-2004-831888>>

- (148) RASTOGI D, WANG C, MAO X, LENDOR C, ROTHMAN PB, MILLER RL. Antigen-specific immune responses to influenza vaccine in utero. *J Clin Invest.* 2007;117(6):1637-1646. <<https://doi.org/10.1172/jci29466>>
- (149) MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN (ARGENTINA). Sala de Situación COVID-19. Nuevo Coronavirus 2019. Personas gestantes y COVID-19. Información disponible al 14/03/2022, SE 10/2022 completa. <<https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2022/02/sala-gestantes-14-03-22-se10.pdf>>
- (150) VETTER P, LAN VU D, HUILLIER AGL, ET AL. Clinical features of COVID-19. *BMJ.* 2020;369:m1470. <[doi:10.1136/bmj.m1470](https://doi.org/10.1136/bmj.m1470)>
- (151) HE X, CHENG X, FENG X, ET AL. Clinical Symptom Differences Between Mild and Severe COVID-19 Patients in China: A Meta-Analysis. *Front Public Health.* 2021;8:561204. <[doi:10.3389/fpubh.2020.561264](https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.561264)>
- (152) CASCELLA M, RAJNIK M, ALEEM A, ET AL. Features, evaluation and treatment of Coronavirus (COVID-19). StatPearls [Internet] last update February 5, 2022. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>>
- (153) SCHERLINGER M, FELTEN R, GALLAIS F, ET AL. Refining “Long-COVID” by a prospective multimodal evaluation of patients with long-term symptoms attributed to SARS-CoV-2 infection. *Infect Dis Ther.* 2021;10:1747-1763. <[doi:10.1007/s40121-021-00484-w](https://doi.org/10.1007/s40121-021-00484-w)>
- (154) ALLOTEY J, STALLINGS E, BONET M, ET AL. Clinical manifestations, risk factors, and maternal and perinatal outcomes of coronavirus disease 2019 in pregnancy: living systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;370:m3320. <[doi:10.1136/bmj.m3320](https://doi.org/10.1136/bmj.m3320)>
- (155) MAHAJAN NN, POPHALKAR M, PATIL S, ET AL. Pregnancy Outcomes and Maternal Complications During the Second Wave of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in India. *Obstet Gynecol.* 2021;138(4):660-662. <[doi:10.1097/AOG.0000000000004529](https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004529)>
- (156) CHOUDHARY MC, CARIN CR, QIU X, ET AL. Severe acute respiratory syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) sequence characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) persistence and reinfection. *Clin Infect Dis.* 2022;74(2):237-245. <[doi:10.1093/cid/ciab380](https://doi.org/10.1093/cid/ciab380)>

- (157) MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN (ARGENTINA). Definiciones y clasificaciones de caso Revisado al 30/12/2021. <<https://www.argentina.gob.ar/salud/coronavirus/definicion-de-caso>>
- (158) MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN (ARGENTINA). Consenso sobre el uso de pruebas diagnósticas para SARS-CoV-2. Versión 2, mayo 2021. <<https://bancos.salud.gob.ar/recurso/consenso-sobre-el-uso-de-pruebasdiagnosticas-para-sars-cov-2>>
- (159) MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN (ARGENTINA). Integración de la vigilancia genómica de SARSCoV-2 a la vigilancia de COVID-19 a través del Sistema nacional de vigilancia de la salud. Versión 1. 04/2021. <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-04/SNVS_integracion-de-lavigilancia-genomica_de_SARS-CoV-2.pdf>
- (160) INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF AMERICA (IDSA). IDSA Guidelines on the treatment and management of patients with COVID-19. Last updated, 3/23/2022. <<https://www.idsociety.org/practice-guideline/covid-19-guideline-treatment-andmanagement/>>
- (161) VILLAR J, GUNIER RB, TIRUVENGADAM R, ET AL. Maternal and Neonatal morbidity and mortality among pregnant women with and without COVID-19 Infection The INTERCOVID Multinational Cohort Study. *JAMA Pediatrics*. 2021;175(8):817-826. <[doi:10.1001/jamapediatrics.2021.1050](https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2021.1050)>
- (162) CHMIELEWSKA B, BARRATTI, TOWNSEND R, ET AL. Effects of the COVID-19 pandemic on maternal and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2021;9:e759–e772. <[doi:10.1016/S2214-109X\(21\)00079-6](https://doi.org/10.1016/S2214-109X(21)00079-6)>
- (163) MACHLUF Y, ROSENFELD S, BEN SHLOMO I, ET AL. The misattributed and silent causes of poor COVID-19 outcomes among pregnant women. *Front Med*. 2021;8:745797. <[doi:10.3389/fmed.2021.745797](https://doi.org/10.3389/fmed.2021.745797)>
- (164) MEYYAZHAGAN A, PUSHPARAJ K, BALASUBRAMANIAN B, ET AL. COVID-19 in pregnant women and children: Insights on clinical manifestations, complexities, and pathogenesis. *Int J Obstet Gynecol*. 2022;156(2):216-224. <[doi:10.1002/ijog.1407](https://doi.org/10.1002/ijog.1407)>
- (165) SEALE AC, BIANCHI-JASSIR F, RUSSELL NJ, ET AL. Estimates of the burden of group B streptococcal disease worldwide for pregnant women, stillbirths, and children. *Clin Infect Dis*. 2017;65(suppl-2):S200-S219. <[doi:10.1093/cid/cix664](https://doi.org/10.1093/cid/cix664)>
- (166) EDWARDS MS, BAKER CJ. Streptococcus agalactiae (Group B streptococci). En Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas, Bennett's Principles and practice of infectious diseases*. Chapter 201, 9th edition, Elsevier, Philadelphia, 2020:2505.e2-2520.e2.

- (167) HALL J, ADAMS NH, BARTLETT L, ET AL. Maternal Disease With Group B Streptococcus and serotype distribution worldwide: systematic review and meta-analyses. *Clin Infect Dis*. 2017;65(suppl-2):S112-S124. <doi:10.1093/cid/cix660>
- (168) GIZACHEW M, TIRUNEH M, MOGES F, ET AL. Streptococcus agalactiae maternal colonization, antibiotic resistance and serotype profiles in Africa: a metaanalysis. *Ann Clin Microbiol Antimicrob*. 2019;18:14. <doi:10.1186/s12941-019-0313-1>
- (169) MORGAN JA, ZAFAR N, COOPER DB. Group B Streptococcus and pregnancy. StatPearls 2021. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482443/>
- (170) NAN C, DANGOR Z, CUTLAND CL, ET AL. Maternal group B Streptococcus-related stillbirth: a systematic review. *BJOG*. 2015;122(11):1437-1445. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.13527>
- (171) SEALE AC, BLENCOWE H, BIANCHI-JASSIR F, ET AL. Stillbirth with Group B Streptococcus disease worldwide: Systematic review and meta-analyses. *Clin Infect Dis*. 2017;65(suppl_2):S125-S132. <doi:10.1093/cid/cix585>
- (172) KIMBERLIN DW, BARNETT ED, LYNFIELD R, SAWYER MH. Group B streptococcal infections. En *Red Book 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd edition, Itasca, IL, 2021:707-713.
- (173) RUSSELL NJ, SEALE AC, O'SULLIVAN C, ET AL. Risk of Early-onset neonatal Group B streptococcal disease with maternal colonization worldwide: Systematic review and meta-analyses. *Clin Infect Dis*. 2017;65(suppl-2):S152-S159. <doi:10.1093/cid/cix655>
- (174) FREUNDENJAMER M, KARAMPATAS K, LE DOARE K, ET AL. Invasive Group B Streptococcus disease with recurrence and in multiples: Towards a better understanding of GBS late-onset sepsis. *Front Immunol*. 2021;12:612975. <doi:10.3389/fimmu.2021.617925>
- (175) CHING NS, BUTTERY JP, LAI E, ET AL. Breastfeeding and risk of late-onset group B streptococcal disease. *Pediatrics*. 2021;148(3):e2020049561. <doi:10.1542/peds.2020-049561>
- (176) BERARDI A, TREVISANI V, DI CAPRIO A, ET AL. Understanding factors in Group B Streptococcus late-onset disease. *Infect Drug Resist*. 2021;14:3207-3218. <doi:10.2147/IDR.S291511>
- (177) HOSODA A, GATAYAMA R, MORIYAMA S, ET AL. The first case of recurrent ultra late onset group B streptococcal sepsis in a 3-year-old child. *ID Cases*. 2017;7:16-18. <doi:10.1016/j.idcr.2016.11.007>

- (178) MOON CJ, KWON TH, LEE KS, LEE HS. Recurrent neonatal sepsis and progressive white matter injury in a premature newborn culture-positive for group B Streptococcus: A case report. *Medicine*. 2021;100(25):e26387. <doi:10.1097/MD.00000000000026387>
- (179) GURI A, SCHEIER E, BALLA U, ET AL. Recurrent neonatal group B Streptococcus cellulitis and adenitis syndrome with late-onset sepsis. *Case Rep Perinat Med*. 2020;9(1):20200019. <doi:10.1515/crpm-2020-0019>
- (180) UJITA N, KAWASAKI Y, MATSUBARA K, ET AL. Late onset group B Streptococcus disease manifesting as acute suppurative parotitis. *ID Cases*. 2020;21:e00799. <doi:10.1016/j.idcr.2020.e00799>
- (181) STEER PJ, RUSSELL AB, KOCHHAR S, ET AL. Group B streptococcal disease in the mother and newborn-A review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020;252:526-533. <doi:10.1016/j.ejogrb.2020.06.024>
- (182) RAO GG, KHANA P. To screen or not to screen women for Group B Streptococcus (Streptococcus agalactiae) to prevent early onset sepsis in newborns: recent advances in the unresolved debate. *Ther Adv Infect Dis*. 2020;7:1-7 <doi:10.1177/2049936120942424>
- (183) BARBER EL, ZHAO G, BUHIMSCHI IA, ILLUZZI JL. Duration of intrapartum prophylaxis and concentration of penicillin G in fetal serum at delivery. *Obstet Gynecol*. 2008;112(2 pt 1):265-270. <https://doi.org/10.1097/aog.0b013e31817d0246>
- (184) PUOPOLO KM, LYNFIELD R, CUMMINGS JJ, ET AL. Management of infant at risk for group B streptococcal disease. *Pediatrics*. 2019;144(2):e21. <doi:10.1542/peds.2019-2350>
- (185) JOHNSON JE, MYLONAKIS E. *Listeria monocytogenes*. En Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas, Bennett's Principles and practice of infectious diseases*. Chapter 206, 9th edition, Elsevier, Philadelphia, 2020:2543.e2-2549.e2.
- (186) KIMBERLIN DW, BARNETT ED, LYNFIELD R, SAWYER MH. *Listeria monocytogenes* infection (listeriosis). En *Red Book 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd edition, Itasca, IL, 2021:478-482.
- (187) MADJUNKOV M, CHAUDHRY S, ITO S. Listeriosis during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2017;296(2):143-152. <doi:10.1007/s00404-017-4401-1>
- (188) CRAIG AM, DOTTERS-KATZ S, KULLER JA, THOMPSON JL. Listeriosis in pregnancy: A review. *Obstet Gynecol Surv*. 2019;74(6):362-368. <doi:10.1097/OGX.0000000000000683>
- (189) VÁZQUEZ-BOLAND JA, KRYPTOU E, SCORTTI M. Listeria Placental Infection. *mBio*. 2017;8(3):e00949-17. <doi:10.1128/mBio.00949-1>

- (190) PUCCI L, MASSACESI M, LIUZZI G. Clinical management of women with listeriosis risk during pregnancy: a review of national guidelines. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16(1):13-21. <doi:10.1080/14787210.2018.1417837>
- (191) WANG Z, TAO X, LIU S, ZHAO Y, YANG X. An Update Review on Listeria Infection in pregnancy. *Infect Drug Resist.* 2021;14:1967-1978. <doi: 10.2147/IDR.S313675>
- (192) KUANG L, LAI Y, GONG Y. Analysis of listeriosis infection cases during pregnancy among 70 131 deliveries. *J Obstet Gynecol Res.* 2021;48(1):66-72. <doi:10.1111/jog.15063>
- (193) WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Tuberculosis. <https://www.who.int/health-topics/tuberculosis#tab=tab_1>
- (194) DENICHILO MA, PETRUCELLI MC, DRUT R, ET AL. Tuberculosis congénita. *Arch Argent Pediatr.* 1987;85:177-179.
- (195) CANTWELL M, SNIDER DE JR, CAUTHEN G, ET AL. Brief Report: Congenital tuberculosis. *NEJM.* 1994;330:1051-1054. <<https://doi.org/10.1056/nejm199404143301055>>
- (196) HALAC E, HALAC J, CASAÑAS M, ET AL. Tuberculosis en el período neonatal: Reaparición de una patología infrecuente. *Arch Argent Pediatr.* 1994;92:314-318.
- (197) DRUT R, MORALES JC, AGOSTI MR, FERRARI C, AZRAK MA, GONZÁLEZ AYALA SE. Tuberculosis perinatal. *Quirón.* 2001;32(2/3):16-21.
- (198) WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). The end TB strategy. <<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/the-end-tb-strategy>>
- (199) MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN (ARGENTINA). Guía práctica para el diagnóstico y tratamiento de las personas con TB en el primer nivel de atención. <https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/0000001443cnt-2019-04-04_guia-tb.pdf>
- (200) WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). Consolidated guidelines on tuberculosis. <<https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/332862/9789240007307-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>
- (201) BAQUERO-ARTIGAO F, MELLADO PEÑA MJ, DEL ROSAL RABES T, ET AL. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre tuberculosis en la embarazada y el recién nacido: Epidemiología y diagnóstico. Tuberculosis congénita. *An Pediatr.* 2015;83:285.e1-285.e8. <doi:10.1016/j.anpedi.2015.01.004>
- (202) RODRÍGUEZ MOLINO P, DE LA CALLE M, DEL ROSAL T, BAQUERO-ARTIGAO F. Gestational and congenital tuberculosis: An ongoing problema. *Enferm Infec Microbiol Clin.* 2020;38(10):505-506. <doi:10.1016/eimc.2020.02.007>

- (203) NEMIR RL, O'HARE D. Congenital tuberculosis. Review and diagnostic guidelines. *Am J Dis Child.* 1985;139:284-287. <<https://doi.org/10.1001/archpedi.1985.02140050078028>>
- (204) HAGEMAN J, SHULMAN S, SCHREIBER M, ET AL. Congenital tuberculosis: critical reappraisal of clinical findings and diagnostic procedures. *Pediatrics.* 1980;66:980-984.
- (205) ABUGHALI N, VAN DER KUYP F, ANNABLE W, ET AL. Congenital tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 1994;13:738-741. <<https://doi.org/10.1097/00006454-199408000-00012>>
- (206) YEH JJ, LIN SC, LIN WC. Congenital Tuberculosis in a Neonate: A Case Report and Literature Review. *Front Pediatr.* 2019;7:255. <[doi:10.3389/fped.2019.00255](https://doi.org/10.3389/fped.2019.00255)>
- (207) KUMARI N, KHATRI A. Congenital tuberculosis: a review article. *Int J Contemp Pediatr.* 2019;6(6):2750-2754. <[doi:10.18203/2349-3291.ijcp20194770](https://doi.org/10.18203/2349-3291.ijcp20194770)>
- (208) LIM CC, EZULIA T, BONG QY, ET AL. Congenital Tuberculosis with oropharyngeal mass presenting as neonatal stridor. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;145(9):869-871. <[doi:10.1001/jamaoto.2019.1708](https://doi.org/10.1001/jamaoto.2019.1708)>
- (209) HAGEMAN JR. Congenital and perinatal tuberculosis: discussion of difficult issues in diagnosis and management. *J Perinatol.* 1998;18:389-394.
- (210) LI C, LIU L, TAO Y. Diagnosis and treatment of congenital tuberculosis: a systematic review of 92 cases. *Orphanet J Rare Dis.* 2019;14:31. <[doi:10.1186/s13023-019-1101-x](https://doi.org/10.1186/s13023-019-1101-x)>
- (211) DEL ROSAL T, BAQUERO-ARTIGAO F, MÉNDEZ-ECHEVARRÍA A, MELLADO MJ. Unsuspected congenital tuberculosis. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35(2):225. <[doi:10.1097/INF.0000000000000975](https://doi.org/10.1097/INF.0000000000000975)>
- (212) MORA-BAUTISTA VM, CALA-VECINO LL. Congenital tuberculosis, following a hidden enemy. *Infect.* 2016;20(3):172-175. <[doi:10.1016/j.infect.2015.09.003](https://doi.org/10.1016/j.infect.2015.09.003)>
- (213) DI COMITE A, ESPOSITO S, VILLANI A., ET AL. How to manage neonatal tuberculosis. *J Perinatol.* 2016;36:80-85. <[doi: 10.1038/jp.2015.99](https://doi.org/10.1038/jp.2015.99)>
- (214) LUZ GA, SCHNEIDER GC, DO CARMO GC. Neonatal candidiasis and candidemia: A literature review. *Res Soc Develop.* 2021;10(4):e53710414326. <[doi:10.33448/rsdv10i4.14326](https://doi.org/10.33448/rsdv10i4.14326)>
- (215) LIONAKIS MS, EDWARDS JE. *Candida species.* En Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. *Mandell, Douglas, Bennett's Principles and practice of infectious diseases.* Chapter 206, 9th edition, Elsevier, Philadelphia, 2020:3087.e2-2894.e2.

- (216) KIMBERLIN DW, BARNETT ED, LYNFIELD R, SAWYER MH. Candidiasis. En *Red Book 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases*, 32nd edition, Itasca, IL, 2021:246-252
- (217) EL-ATAWI K, ELHALIK M, KULKARNI T, ET AL. Evolving Invasive Neonatal Systemic Candidiasis, a Review. *J Pediatr Neonatal Care*. 2017;6(6):00271. <doi:10.15406/jpnc.2017.06.00271>
- (218) BASSETTI M, GIACOBBE DR, VENA A, ET AL. Incidence and outcome of invasive candidiasis in intensive care units (ICUs) in Europe: results of the EUCANDICU project. *Crit Care*. 2019;23(1):1-7. <doi:10.1186/s13054-019-2497-3>

