

DEPARTAMENTO DE MICROBIOLOGÍA

UNIVERSIDAD DE GRANADA

SERVICIO DE MICROBIOLOGÍA

H.U. VIRGEN DE LAS NIEVES



TESIS DOCTORAL

**SEROPREVALENCIA DE AGENTES DE TRANSMISIÓN VERTICAL EN
GESTANTES DEL ÁREA NORTE DE GRANADA**

Programa de doctorado en Inmunología

José Pablo Mazuelas Teatino

Granada, 2014

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: José Pablo Mazuelas Teatino
D.L.: GR 2045-2014
ISBN: 978-84-9083-230-1

El Dr. Antonio Sampedro Martínez, Facultativo Especialista de Área del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, el Dr. José María Navarro Marí, Jefe del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves, y el Dr. Alfonso Ruiz-Bravo López, Catedrático de Microbiología del Departamento de Microbiología de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada.

Certifican:

Que la Tesis Doctoral que presenta el Licenciado "Seroprevalencia de agentes de transmisión vertical en gestantes del Área Norte de Granada" ha sido realizada bajo nuestra dirección, habiendo sido revisada y estando conformes con su presentación para obtener el grado de Doctor, siempre que así lo considere el tribunal que designe la Universidad de Granada.

Granada, Julio, 2014

Fdo.

Fdo.

Fdo.

El doctorando José Pablo Mazuelas Teatino y los directores de la tesis garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

GRANADA, a 10 de Julio de 2014

Director/es de la Tesis

Fdo:

Fdo:

Fdo:

Doctorando

Fdo:

Agradecimientos

En primer lugar dar las gracias a mis tres directores de tesis. A Antonio Sampedro, por ser el principal impulsor de la realización de esta tesis, por dejarme aprender de ti, por tu tiempo y amistad, y, sobretodo, por tu enorme paciencia. Sin tu constancia no creo que hubiese terminado este trabajo. A José María Navarro, por tu apoyo y tus consejos en cualquier momento. A Alfonso Ruiz-Bravo y a su mujer, María Jiménez Valera, por vuestra predisposición, colaboración y ayuda.

A Javier Rodríguez-Granger, por su cercanía, sus interminables e imprescindibles consejos y todo lo que me has enseñado, y por mantenerme siempre alerta.

Especialmente a mis compañeros residentes, desde Jesús Turiño y Gabriel Reina, mis residentes mayores, Carmen Liébana, Irene Pedrosa, Silvia, Xurxo, Eva, Juan, Eva, Ruth, hasta mis más cercanos Miguel Ángel Garre y Trinidad Sabalet. Con todos he compartido buenos momentos tanto en el laboratorio como fuera. Muchísimas gracias por vuestro apoyo.

A todos los adjuntos del Servicio de Microbiología del Hospital Virgen de las Nieves de Granada, Don Antonio, Chelo, Mariló, Mercedes, Lola, M^a Luisa, M^a Fe y Pepe Gutiérrez, y a mi antiguo Jefe de Servicio, Manuel de la Rosa Fraile, gracias por formarme como microbiólogo.

A todo el personal técnico, enfermeras y administrativos del Servicio de Microbiología del Hospital Virgen de las Nieves, por hacer tan amena y familiar mi estancia allí. En especial muchas gracias al personal técnico de serología, Cuca, Merche, Loli, Guille y María que fueron increíblemente pacientes conmigo y me enseñaron que siempre están ahí. También gracias a Paco Siemens, Nacho y Michel por su amistad y consejos.

A mis amigos, repartidos por Granada, Murcia y Lorca, por los cuales aquí estoy aunque no lo creáis. Gracias por aguantarme todos estos años.

A mis compañeros del Hospital Rafael Méndez de Lorca y del Hospital Punta de Europa de Algeciras, por estar al lado de mí y animarme a no dejar nunca este trabajo.

A mi familia, yayas, padrinos, abuelos, tíos y primos, gracias por todo vuestro ánimo. Sin mis yayas no hubiera llegado hasta aquí.

Y finalmente, a mis padres y hermanos, que son los que me sufren en el día a día y que no dejan rendirme. Gracias por su confianza.

A todos muchas gracias, de corazón.

I. INTRODUCCIÓN	5
1. INFECCIONES DE TRANSMISIÓN VERTICAL	7
2. AGENTES DE TRANSMISIÓN VERTICAL	7
3. VIAS DE TRANSMISIÓN	10
3.1. Via transplacentaria.....	10
3.2. Contacto directo con el patógeno.....	10
4. FACTORES QUE AFECTAN A LA TRANSMISION VERTICAL.....	11
4.1. Virus de la rubéola.....	11
4.2. <i>Toxoplasma gondii</i>	11
4.3. <i>Treponema pallidum</i>	12
4.4. Virus de la inmunodeficiencia humana.....	12
4.5. Virus de la Hepatitis B.....	13
4.6. Erythrovirus B19.....	13
4.7. Virus varicela-zóster.....	14
4.8. Citomegalovirus.....	14
5. IMPACTO DE LAS INFECCIONES DE TRANSMISIÓN VERTICAL.....	15
5.1. Rubéola.....	15
5.2. Toxoplasmosis.....	16
5.3. Sífilis.....	16
5.4. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.....	19
5.5. Hepatitis B.....	19
5.6. Infección por erythrovirus B19.....	20
5.7. Varicela.....	21
5.8. Infección por citomegalovirus.....	21
6. EL CONTROL SEROLÓGICO DE LA EMBARAZADA.....	24
6.1. CONTROL SEROLÓGICO NORMAL EN LA EMBARAZADA Y ACTUACIÓN.....	25

6.1.1. Objetivos del cribado serológico habitual en la gestación.....	25
6.1.2. Recomendaciones y situación en España según agente.....	26
6.1.2.1. Virus de la rubéola.....	26
6.1.2.2. <i>Toxoplasma gondii</i>	27
6.1.2.3. <i>Treponema pallidum</i>	29
6.1.2.4. Virus de la inmunodeficiencia humana.....	31
6.1.2.5. Virus de la Hepatitis B.....	32
6.2. EL CONTROL SEROLOGICO FRENTE A AGENTES NO HABITUALES.....	33
6.2.1. Erythrovirus B19.....	33
6.2.2. Virus varicela-zóster.....	34
6.2.3. Citomegalovirus.....	35
II. OBJETIVOS.....	39
III. MATERIAL Y MÉTODOS.....	43
1. Estudio de prevalencia de virus de la rubéola, <i>T. gondii</i> , <i>T. pallidum</i> , anticuerpos frente a VIH y hepatitis B.....	45
1.1. Diseño.....	45
1.2. Ámbito, pacientes y periodo.....	45
1.3. Recogida de variables.....	45
2. Estudio de prevalencia de IgG frente a erythrovirus B19, virus varicela-zóster y citomegalovirus en gestantes españolas.....	46
2.1. Diseño.....	46
2.2. Ámbito, pacientes y periodo.....	46
2.3. Tamaño muestral.....	46
2.4. Muestras.....	47
3. Estimación de la incidencia de toxoplasmosis en gestantes.....	47
4. Ensayos serológicos	48
4.1. Determinación de anticuerpos IgG anti-erythrovirus B19	49

4.2. Detección de anticuerpos frente a virus varicela-zóster	50
4.3. Detección de IgG anti-citomegalovirus.....	51
5. Análisis estadístico.....	52
IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	55
1. PREVALENCIA DE AGENTES INCLUIDOS EN EL CONTROL NORMAL DEL EMBARAZO.....	57
1.1. Distribución de población estudiada	56
1.2. Susceptibilidad a la rubéola.....	59
1.2.1. Variables asociadas a la susceptibilidad a la rubéola en gestantes españolas.....	63
1.3. Prevalencia IgG anti- <i>T. gondii</i>	67
1.3.1. Variables asociadas a la susceptibilidad a la toxoplasmosis en gestantes españolas.	70
1.4. Prevalencia de anticuerpos anti- <i>T. pallidum</i>	74
1.5. Prevalencia frente al VIH.....	77
1.6. Prevalencia de hepatitis B.....	80
1.7. Cumplimiento del control serológico habitual frente a los agentes de transmisión vertical en gestantes del Área Norte de Granada.....	83
2. PREVALENCIA DE OTROS AGENTES NO INCLUIDOS EN EL CONTROL NORMAL DEL EMBARAZO.....	85
2.1. Prevalencia IgG anti-erythrovirus B19.....	85
2.2. Prevalencia anticuerpos frente a virus varicela-zóster	89
2.3. Prevalencia de IgG anti-CMV.....	93
3. RESULTADOS DE ESTIMACIÓN DE INCIDENCIA DE TOXOPLASMOSIS EN GESTANTES.....	97
V. CONCLUSIONES.....	99
VI. BIBLIOGRAFÍA.....	103
VII. ANEXOS.....	117

I. INTRODUCCIÓN

1. INFECCIONES DE TRANSMISIÓN VERTICAL

La infección de transmisión vertical es un término que incluye a todas las infecciones que afectan al embrión, feto o recién nacido (RN) y que tienen su origen en la madre. Engloba las llamadas infecciones congénitas que son las que se adquieren durante el embarazo, y las perinatales, que se adquieren durante el período neonatal.

La Infección congénita puede ocurrir en el periodo embrionario (hasta las 21 semanas de edad gestacional) y en periodo fetal (después de la 21 semana de gestación). Durante el periodo embrionario, los microorganismos dan lugar a endarteritis que pueden obstruir vasos sanguíneos, y al disminuir el flujo sanguíneo a los órganos en formación se originan malformaciones. En el periodo fetal los órganos ya se han formado pero siguen desarrollándose y especializándose en diferentes funciones. En este estadio la agresión infecciosa incide directamente sobre las células de los órganos que se están desarrollando, originando focos de necrosis celular que posteriormente se infiltran de tejido fibroso y en ocasiones se calcifican [1].

2. AGENTES DE TRANSMISIÓN VERTICAL

Los microorganismos implicados en la infección de transmisión vertical son tanto bacterias como virus y parásitos (Tabla 1) [2]. Aunque la infección bacteriana es en general más dramática y causa mayor mortalidad inmediata, la incidencia de las infecciones virales es mayor y sus consecuencias a largo plazo son más importantes, pudiendo causar desde una infección sin clínica que cura sin secuelas a una infección grave.

Los principales agentes de transmisión vertical son: citomegalovirus (CMV), *Toxoplasma gondii*, virus de la hepatitis B, virus de la rubéola, *Treponema pallidum*, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), erythrovirus B19, virus del herpes simple tipos 1 y 2, y virus varicela-zóster. Aunque algunos de estos agentes pueden producir tanto infección congénita como perinatal

(CMV, virus varicela-zóster, VIH, virus herpes simple y *T. pallidum*), otros lo hacen perinatalmente (virus de la hepatitis B y C) y algunos sólo producirán infección congénita (virus de la rubéola, erythrovirus B19 y *T. gondii*). Otros agentes importantes implicados en infección vertical, aunque con limitación geográfica son *Tripanosoma cruzi* y *Plasmodium* spp [3].

Tabla 1. Microorganismos que pueden transmitirse al feto. Adaptado de Klein JO et al 2006.

VIRUS:	BACTERIAS:	PROTOZOOS
Herpesvirus: CMV, virus herpes simple 1 y 2, virus varicela-zóster	<i>Treponema pallidum</i>	<i>Toxoplasma gondii</i>
Erythrovirus B19	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	<i>Plasmodium</i> spp
Virus de la rubéola	<i>Listeria monocytogenes</i>	<i>Trypanosoma cruzi</i>
VIH-1 y VIH-2	<i>Campylobacter fetus</i>	
Virus hepatitis B, A, C y E	<i>Salmonella typhi</i>	
Virus papiloma humano (VPH)	<i>Coxiella burnetii</i>	
Virus sarampión	<i>Streptococcus agalactiae</i>	
Enterovirus (poliovirus, coxsackie y ECHO)	<i>Chlamydia trachomatis</i>	
Virus de la coriomeningitis linfocitaria	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	
Virus vaccinia		
Virus viruela		
Virus respiratorio sincitial (VRS)		
Parotiditis		
Adenovirus		

3. VIAS DE TRANSMISIÓN

Algunos microorganismos pueden tener varias vías de transmisión existiendo diversas circunstancias que pueden influir en ésta, como son: rotura prematura de membranas, parto prematuro y coinfección con otros microorganismos.

La transmisión del agente infeccioso al feto y/o RN puede producirse por vía transplacentaria o por contacto directo con el patógeno:

3.1. Vía transplacentaria

En una infección materna por diseminación hematógena, el agente infeccioso puede alcanzar la placenta y llegar al feto, produciendo en éste una infección. El virus de la rubéola, erythrovirus B19 y *T.gondii* se transmiten exclusivamente por esta vía. Otros agentes que también se transmiten vía transplacentaria aunque no exclusivamente por ella son CMV, virus herpes simple, virus varicela-zóster, *T. pallidum* y VIH.

3.2. Contacto directo con el patógeno

La infección neonatal o perinatal se produce por el contacto directo entre el patógeno y el RN durante el parto, aunque la transmisión puede verse favorecida por las maniobras exploratorias previas y los procedimientos de monitorización fetal. Los agentes que se transmiten por esta vía son: virus de la hepatitis B y C, VIH, virus varicela-zóster, virus herpes simple 1 y 2, y *T. pallidum*, aunque éste último de forma menos eficaz. En el caso del virus de la hepatitis B, la mayoría de las infecciones ocurren mediante el intercambio de sangre en el momento del parto, aunque la transmisión también puede ocurrir *in utero*.

4. FACTORES QUE AFECTAN A LA TRANSMISION VERTICAL

Los factores que más afectan a la transmisión de un agente infeccioso al feto o RN son: el agente infeccioso, la edad gestacional y el hecho de que la embarazada adquiera primoinfección durante el embarazo o bien se produzca una reactivación o reinfección. De este modo, el virus de la rubéola, erythrovirus B19, virus varicela-zóster y *T. gondii*, únicamente pueden producir infección vertical cuando la embarazada adquiere primoinfección durante la gestación. Otros como CMV y virus herpes simple, además de producir infección vertical en primoinfección materna, pueden también producirla en los casos de infección persistente o recurrente [4;5].

4.1. Virus de la rubéola

El principal factor de transmisión vertical en virus de la rubéola es la edad gestacional cuando la embarazada adquiere la primoinfección. De este modo, el 90% de los fetos de mujeres infectadas durante las primeras 11 semanas de gestación, se infectan y un alto porcentaje de ellos (65-85%) desarrollan un cuadro conocido como “síndrome de rubéola congénita” (SRC). El riesgo de SRC disminuye a un 10 -20% si la infección ocurre entre las semanas 13 y 16 de gestación, mientras que es muy raro que aparezcan defectos congénitos si la embarazada se infecta a partir de la 20 semana de gestación [6].

4.2. *Toxoplasma gondii*

La frecuencia de transmisión vertical de *T. gondii* es mayor a medida que aumenta la edad gestacional, sin embargo la gravedad del cuadro es mayor a menor edad gestacional. Dunn et al. [7] en un estudio sobre 500 embarazadas concluye que el riesgo de transmisión durante el primer trimestre puede variar de 3% a 11%, en el segundo trimestre de 16% a 30% y para el tercer trimestre puede ser de 30% a más de 60%. Así, el riesgo global de transmisión es del 29% pero depende sobre todo de la edad gestacional en el momento de la infección materna.

4.3. *Treponema pallidum*

La infección fetal se produce fundamentalmente por vía transplacentaria (situación posible hasta 5 años después de la infección en la madre, en ausencia de tratamiento), aunque también puede producirse la transmisión durante el parto por contacto con una lesión genital activa.

Las consecuencias de la infección contraída durante el embarazo están en relación con el estadio clínico de la sífilis en la gestante, de modo que la tasa de transmisión congénita en madres que llevan infectadas un año o menos se encuentra entre 70-100%, pero luego el riesgo decrece [8-11]. En madres que llevan infectadas de 10 a 15 años, tiempo suficiente para que las pruebas no treponémicas se hagan negativas, no se ha estudiado pero se piensa que es menor [8]. Las infecciones transmitidas por madres con pruebas no treponémicas negativas podrían no detectarse en aquellos programas de screening de embarazo que comienzan con una prueba no treponémica. La transmisión se detectaría en el niño sintomático al nacimiento o si existe evidencia de sífilis en etapas posteriores.

La frecuencia de transmisión depende también de la edad gestacional, de modo que la infección antes del cuarto mes de embarazo es rara [12].

4.4. Virus de la inmunodeficiencia humana

El momento asociado a mayor riesgo para la transmisión del VIH es durante el parto y postparto inmediato (60-70%), seguido de la vía transplacentaria (25 %) y la lactancia (10-14 %). [13].

La frecuencia de transmisión vertical, en ausencia de profilaxis, varía desde el 15-25 % en los países industrializados donde la lactancia está contraindicada, hasta el 25-40 % en los países africanos [14].

El riesgo de transmisión no parece ser mayor en madres que adquieren la primoinfección durante el embarazo que en madres que estaban infectadas previamente [15].

La carga viral materna es el factor más importante para predecir la transmisión perinatal del VIH como se ha visto en distintos estudios como el de

García et al. de 1999 en el que relaciona los altos niveles de RNA VIH en plasma con riesgo alto de transmisión [16].

Otros factores asociados a riesgo aumentado de transmisión incluyen: recuentos bajos de linfocitos T CD4+, el parto vaginal, una mayor duración de la rotura de membranas y la monitorización del feto mediante electrodos [17].

4.5. Virus de la Hepatitis B

La mayoría de las infecciones ocurren por el intercambio de sangre en el momento del parto pero también pueden ocurrir *in utero* (menos del 5%) [18]. La transmisión puede darse si la madre padece la enfermedad aguda durante el embarazo o si es portadora crónica en el momento del parto.

Si la hepatitis aparece precozmente en el embarazo el riesgo de transmisión es bajo. En cambio el riesgo es alto cuando la gestación está avanzada, o muy alto cuando nos encontramos en el período perinatal.

El riesgo de transmisión vertical aumenta con la presencia simultánea del antígeno “e” del virus de la hepatitis B (HBeAg) y cuanto más dure el parto. Se estima que la coexistencia de antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (HBsAg) y HBeAg supone un riesgo de transmisión próximo al 90%, disminuyendo éste al 15-20% en las gestantes con anticuerpos anti-HBe [19;20].

4.6. Erythrovirus B19

El factor de transmisión vertical más importante para erythrovirus B19 es la edad gestacional cuando la embarazada adquiere la primoinfección. El riesgo para el feto es mayor si la primoinfección en la embarazada se origina en las primeras 20-24 semanas de gestación. Las consecuencias de la exposición del feto al erythrovirus B19 son diferentes según el trimestre de gestación. El primer trimestre y principios del segundo se asocian a un mayor riesgo de pérdida fetal (15-32%), dependiendo de la existencia o no de eritema infeccioso en la gestante. La aparición de *hydrops fetalis* es más frecuente en el segundo trimestre, aunque también se han descrito casos en el primero. En el tercer trimestre la infección fetal suele ser más benigna [21].

4.7. Virus varicela-zóster

La transmisión materno-fetal del virus varicela-zóster ocurre si la gestante adquiere la primoinfección en el primer o segundo trimestre del embarazo, manifestándose clínicamente en el neonato por el “síndrome de varicela congénita” (SVC). El mayor riesgo de varicela congénita (2%) se encuentra entre las semanas 13 y 20 de gestación [22;23].

Si la madre desarrolla varicela entre 5 días antes y 2 días después del parto, el RN está expuesto a viremia secundaria de la madre y tiene un riesgo muy elevado de presentar una infección neonatal grave (varicela neonatal), cuya mortalidad puede llegar al 30%. El RN no recibe anticuerpos protectores porque la madre no tiene tiempo suficiente para desarrollarlos [23;24].

4.8. Citomegalovirus

La gran mayoría de las infecciones congénitas por CMV se producen tras una primoinfección materna durante el embarazo, lo que ocurre entre el 1 y el 8% de las gestantes seronegativas. La tasa global de transmisión vertical es del 32% en la primoinfección por CMV y del 1.4% en la recurrencia [25].

La transmisión de CMV al feto varía según la edad gestacional, siendo más alta, 40-70%, durante el tercer trimestre y entre el 20-50% durante el primer trimestre [26].

También es posible la transmisión perinatal a través del parto o la lactancia materna, pero en estos casos la infección en el neonato suele ser asintomática y no produce secuelas.

5. IMPACTO DE LAS INFECCIONES DE TRANSMISIÓN VERTICAL

5.1. Rubéola

Desde 1941 se sabe que la rubéola puede ocasionar malformaciones congénitas, así como aborto o muerte fetal, cuando la infección se produce en la madre durante los meses iniciales de la gestación. El conjunto de alteraciones graves que se producen en el RN se conoce como SRC, que puede comprometer varios órganos y sistemas. Las principales anomalías en orden de frecuencia son la hipoacusia, el retraso mental, las malformaciones cardíacas y los defectos oculares. La pérdida neurosensorial de la audición es la anomalía aislada más grave que puede surgir como única manifestación del SRC [27].

En España la rubéola congénita o SRC se incorporó a la lista de enfermedades de declaración obligatoria de la RENAVE (Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica) en el año 1996. Entre 1997 y 2012 se identificaron 19 casos de esta enfermedad. Tres casos en 1997, dos en 1998, uno en 1999, uno en 2003, uno en 2004 y cinco casos en 2005. La incidencia media anual fue inferior a 1 caso por 100.000 nacidos vivos, excepto para el año 2005 que fue de 1.09 por 100.000 nacidos vivos. En 2008 se identificaron otros dos casos, uno cuya madre procedía de Polonia, y en 2009 se notificó un sólo caso de rubéola congénita, hijo de una mujer no vacunada que se infectó con el virus de la rubéola en un viaje a Malawi, su país de origen; en 2012 se notificaron tres casos, uno de ellos en un RN cuya madre, de origen pakistaní, había viajado a Pakistán durante el primer trimestre del embarazo. En 2010, 2011 y 2013 no se ha notificado ningún caso de rubéola congénita [28]. En la actualidad los casos de rubéola congénita son esporádicos en nuestro país, con tasas inferiores a 1 por 100.000 nacidos vivos [29].

5.2. Toxoplasmosis

En términos generales, un tercio de las gestantes con infección aguda darán a luz un hijo con toxoplasmosis, en su mayoría con un desarrollo normal; sin embargo, el 4% tiene posibilidades de morir, tener un daño neurológico permanente (calcificaciones intracraneales, hidrocefalia) o compromiso visual en forma de coriorretinitis desde los primeros años de vida [30].

La situación en España sobre la incidencia de toxoplasmosis congénita es poco conocida. La mayoría de los estudios realizados en nuestro país son de prevalencia en gestantes, existiendo pocos estudios sobre la incidencia de toxoplasmosis gestacional y congénita. Bartolomé et al. en 2008 hacen una estimación mediante cálculo de seroconversión de infección aguda durante la gestación en población de Albacete, obteniendo una tasa de 0.7 infecciones agudas por 1.000 gestantes; asumiendo una tasa de transmisión global del 40%, la tasa de infección congénita estaría en torno a 2.8 por 10.000 RN [31]. En un estudio multicéntrico en 16.300 gestantes llevado a cabo en Cataluña, la incidencia de la infección primaria adquirida durante el embarazo fue del 1.02 por 1.000 gestantes susceptibles. En este estudio, nueve de las doce toxoplasmosis agudas en embarazadas se detectaron por seroconversión y la transmisión fetal ocurrió en cinco ocasiones (41.6%) lo que se traduce en una incidencia de 0.3 por 1.000 RN; todos los niños con infección congénita nacieron asintomáticos, y aún lo estaban al año del nacimiento [32].

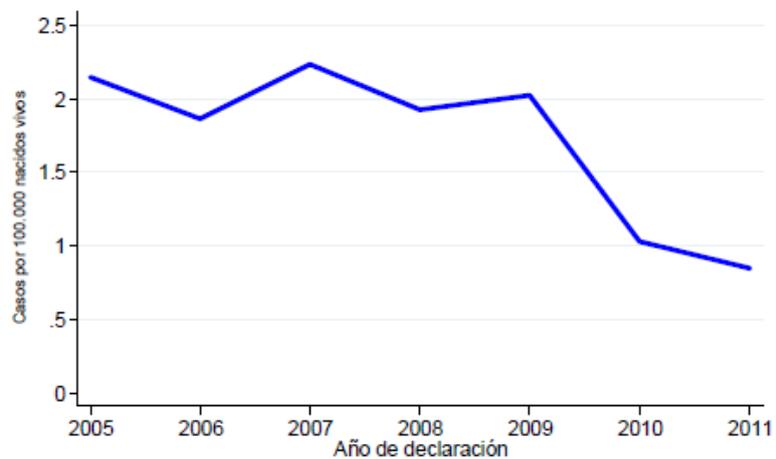
5.3. Sífilis

La infección materna no tratada puede traducirse en aborto, muerte neonatal, prematuridad, o la aparición de los síndromes precoz o tardío de la sífilis congénita. Las manifestaciones precoces de la sífilis congénita aparecen en el período perinatal, habitualmente a las 3-8 semanas de vida, en forma de lesiones cutáneas semejantes a la sífilis secundaria del adulto. La sífilis congénita tardía es la que se diagnostica después de los 2 años de vida, presentándose la clínica frecuentemente cerca de la pubertad y se caracteriza por la aparición de alteraciones óseas y de la dentición. Otras manifestaciones incluyen sordera por afectación del VIII par craneal y queratitis intersticial. En

pacientes con sífilis congénita no se han observado manifestaciones cardiovasculares [33;34].

La incidencia de sífilis congénita en España se ha estimado, aproximadamente, en 0.03 casos por 100.000 habitantes. Desde el año 2000 se ha producido un aumento general de casos de sífilis en España, incluyendo la sífilis congénita [35]. Las tasas de casos confirmados por 100.000 nacidos vivos en el periodo 2005-2011 han oscilado entre 2.14 en 2005 y 2.02 en 2009, observándose un descenso significativo a partir de esa fecha (Figura 2). En el año 2011 se declararon cuatro casos confirmados de sífilis congénita, lo que supone una incidencia de 0,85 casos por 100.000 nacidos vivos [28].

Tasas de incidencia (casos por 100.000 nacidos vivos)



Fuente: Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO)

Figura 2. Vigilancia de sífilis congénita.2005-2011. Adaptado de Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Informe anual 2011. Madrid, 2013 [28].

5.4. Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Cuando los niños se infectan por vía vertical, la progresión clínica sigue una curva bimodal. La infección por VIH progresa más rápidamente en aquellos que se infectan en los primeros meses del embarazo que en los que adquieren el virus durante el parto o postparto a través de la lactancia, y se manifiesta con una disminución de los linfocitos CD4, hepatomegalia y esplenomegalia al nacer, altas cargas virales en el primer mes de vida y alta mortalidad en el primer año de vida [36].

Hasta la fecha en España se han declarado un total de 972 casos de infección VIH de transmisión vertical, siendo las comunidades de Madrid, Cataluña y Andalucía las que mayor número de casos aportan. Lo más llamativo de estos datos es la drástica reducción de la transmisión vertical en los últimos años en nuestro país. Durante el periodo 2000-2009 el número de casos de infección vertical por VIH se ha mantenido más o menos constante en una media de 9.3 casos por año. Sin embargo, en el periodo 2010-2013 se ha producido un marcado descenso en el número de casos, sumando un total de diez casos en estos últimos cuatro años. Desglosando por años se notificaron tres en 2010, tres en 2011, tres en 2012 y un sólo caso notificado en 2013, teniendo en cuenta que no se ha notificado por completo el año 2013. En 2012, la vía de transmisión fue materno-fetal en el 0.2% de los nuevos diagnósticos de infección por VIH y en el 1.6% de los casos diagnosticados de sida [37].

5.5. Hepatitis B

La principal manifestación clínica que se ha descrito en el neonato con infección por virus de la hepatitis B es la hepatitis aguda en las primeras semanas de vida que puede debutar con colestasis y cuadros de ictericia colestática severa, con índices de mortalidad altos si se complican con sobreinfección bacteriana.

La mayor importancia de la transmisión vertical del virus de la hepatitis B radica en que más del 85% de los RN infectados se convierten en portadores crónicos y, de éstos, un 25% mueren prematuramente por cirrosis o cáncer hepático [38;39]. La transmisión perinatal no sólo es responsable de originar un

importante número de portadores crónicos, sino que es la causa epidemiológica que perpetúa la circulación del virus [40].

La incidencia de Hepatitis B en población general en España ha presentado un descenso importante desde 1998, (con tasas de 2.88 por 100.000 habitantes) manteniéndose estable desde el año 2001 hasta 2005, con tasas cercanas a 2 por 100.000 habitantes. Entre 2005 y 2008 presentó una evolución ascendente y, a partir de ahí, ha continuado disminuyendo. Es a partir de 2008 cuando el centro nacional de epidemiología comienza a notificar específicamente casos de hepatitis B en niños menores de un año. Desde 2008-2012 se han notificado un total de 14 casos de infección vertical por virus de la hepatitis B, 2 en cada año exceptuando el año 2011 con 6. Las tasas para el grupo de menores de un año en este mismo periodo se han mantenido en valores de 0.4 casos por 100.000 habitantes [28].

5.6. Infección por erythrovirus B19

La infección por erythrovirus B19 transmitida durante el embarazo puede ser causa de hidropesía fetal, con anemia grave, y aborto. El feto es especialmente vulnerable a la infección por erythrovirus B19 debido a la corta vida media de los hematíes fetales, que son las células diana principales para el virus, y también como consecuencia del rápido crecimiento de la masa eritrocitaria fetal [41]. Probablemente, erythrovirus B19 causa el 10-15% de los casos de hidropesía fetal no inmune, que supone un riesgo de hidropesía por erythrovirus B19 inferior al 1%. La hidropesía fetal no inmune es una patología infrecuente (1/3.000 nacimientos) pero con una mortalidad superior al 50%. La pérdida del feto también es infrecuente (1-9%) [42].

En España no disponemos de datos que nos permitan conocer la incidencia de infección congénita por erythrovirus B19. Gratacos et al. (1995) sobre una población de 1.600 gestantes en Barcelona, informaron una prevalencia de infección pasada por erythrovirus B19 del 35% y una incidencia de infección aguda en el embarazo del 3.7%, con una tasa de transmisión del 25%. No observaron ningún caso de hidropesía. De cinco abortos sólo en uno pudo comprobarse, por histología y PCR (*Polymerase Chain Reaction*), la existencia de infección por erythrovirus B19. Concluyen que la afectación fetal

por erythrovirus B19 es una complicación rara a pesar de que se produzca la infección en la embarazada [43].

5.7. Varicela

La infección por el virus varicela-zóster en el neonato puede causar SVC, que clínicamente se caracteriza por atrofia de miembros y cicatrices de la piel de las extremidades aunque también pueden presentarse manifestaciones oculares (cataratas, retinitis) y del sistema nervioso central (hidrocefalia, microcefalia) y, en caso de que el embarazo esté a término, varicela diseminada neonatal con afectación visceral [44].

La incidencia de varicela en población general en España ha caído fuertemente en los últimos años, pasando de 193.866 casos notificados (486.1 por 100.000 habitantes) en 1998 a 136.823 casos (296.6 por 100.000 habitantes) en 2011. La varicela está disminuyendo aunque mantiene su presentación cíclica en ondas epidémicas de 2-3 años de duración. En nuestro país no existen datos disponibles sobre el impacto de la varicela congénita, aunque todo apunta a que no se trata de un especial problema de salud pública. La baja incidencia de varicela en el embarazo (de 1 a 7 casos por 1.000 gestantes) y la baja tasa de transmisión (el 1-2% hasta la semana 20 y el 17-30% al final del embarazo) hacen que la incidencia de SVC y varicela neonatal sean entidades muy infrecuentes, estimándose una incidencia en países de nuestro entorno de 0.06 y 0.16 casos /100.000 nacidos vivos respectivamente [44;45].

5.8. Infección por citomegalovirus

La infección por CMV es la infección congénita más frecuente en los países desarrollados, y aparece entre un 0.3 y un 2.4% de los RN. Las tasas son más elevadas en Estados Unidos y menores en Europa, donde se sitúan entre el 0.5 y el 0.9% de los RN vivos [46;47].

En la infección congénita a partir de primoinfección materna, entre el 10-18% de los fetos que se infectan presentan síntomas al nacer, de los que 10-20% fallece y del 40-60% de los que sobreviven presenta secuelas

permanentes y tardías [46;46;48] (Figura 1); de los asintomáticos (82-90%), entre el 10%-15% desarrollará complicaciones tardías [49]. La mayoría de los RN (90%) con infección congénita por CMV nacidos de madres con infección secundaria está asintomática al nacimiento y menos del 10% desarrollará secuelas tardías [50;51], aunque estas cifras podrían estar subestimadas. En gestantes con infección secundaria por CMV el riesgo de reactivación (CMV latente) o de reinfección (nueva cepa de CMV) se produce principalmente por compromiso de la inmunidad celular, lo que se observa en pacientes inmunodeprimidas, tales como pacientes VIH positivas, oncológicas, o en tratamiento con inmunosupresores [52]. La proporción de infecciones congénitas por CMV debidas a reactivación o reinfección en países de Europa se encuentra alrededor del 25%, llegando en algunos estudios al 50% [53;54]. Es decir, al menos uno de cada 4 niños con infección congénita nace de una mujer con inmunidad previa. Muchas de estas infecciones son asintomáticas, aunque cada vez se describen más casos de infecciones sintomáticas en hijos de mujeres inmunes [55], incluso graves como el caso clínico comunicado por Barinaga [56].

En España no hay datos globales de incidencia de infección congénita por CMV que nos permitan valorar si se trata de un problema importante de salud pública; ésta va a depender de los criterios diagnósticos y de laboratorio para su diagnóstico al nacimiento. En años recientes se han llevado a cabo algunos estudios en nuestro país; uno de ellos utilizó cribado sistemático de orina en lactantes prematuros y se observó una tasa de infección congénita del 1% [57]. En otro estudio llevado a cabo en RN hijos de madres infectada por VIH demostró una tasa de infección congénita por CMV del 4.6% [58], similar a la encontrada en otros trabajos europeos en este grupo poblacional. En un estudio en Holanda en 7.800 RN utilizando para diagnóstico PCR a partir de exudado faríngeo o cultivo en orina encontraron una tasa de 0.9 por 1000 RN vivos [59]; en Suecia sobre más de 16.000 RN estudiados por cultivo obtuvieron una tasa de infección congénita del 0.5% [53]. En países europeos más cercanos al nuestro como Italia se ha detectado CMV en saliva del 0.49% de RN asintomáticos sin sospecha de infección congénita [60]. Finalmente, en un metaanálisis [25] que incluía 27 estudios se comunicó una tasa de infección congénita del 0.64%.

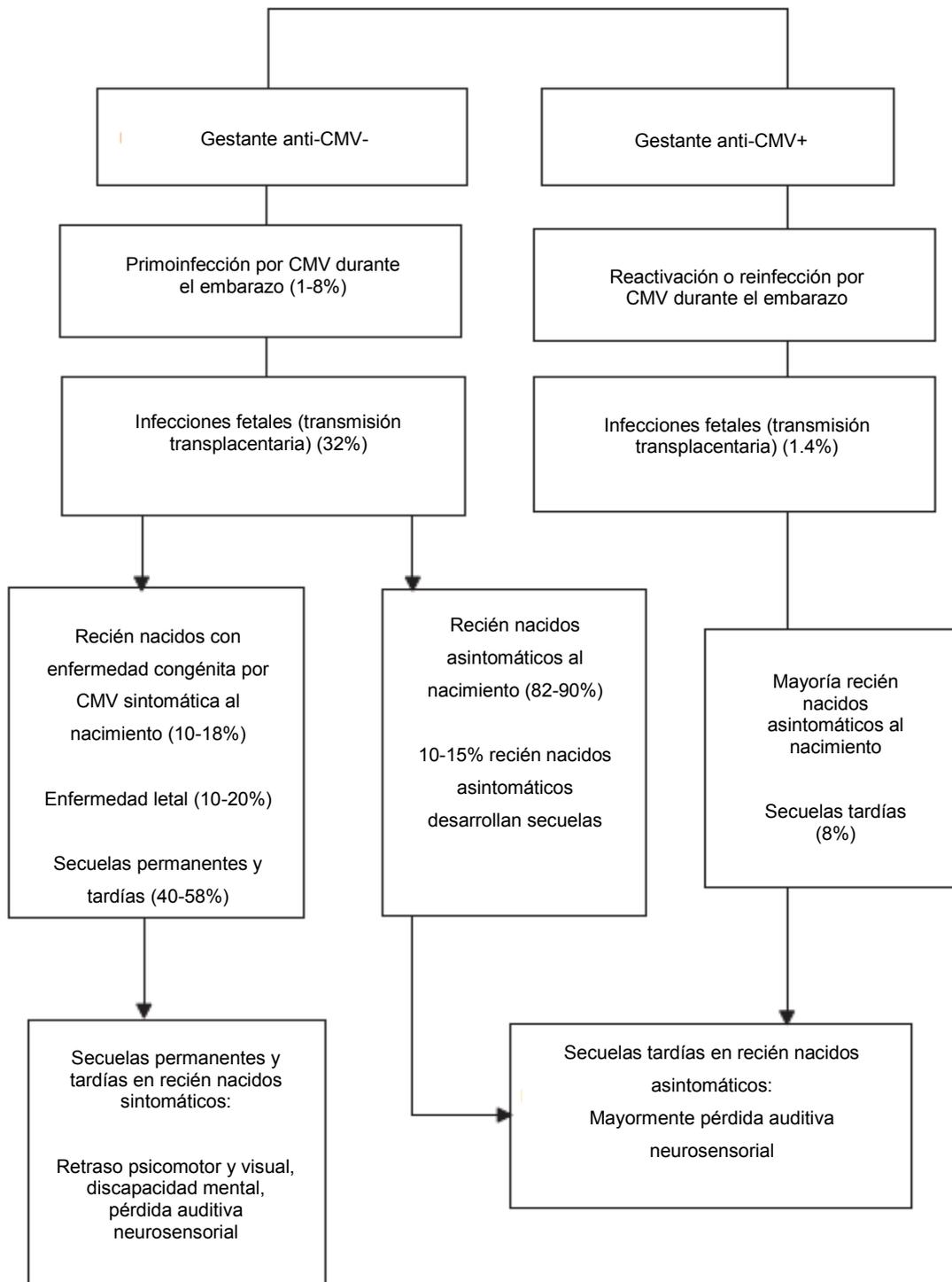


Figura 1. Frecuencia de infección materna y congénita por CMV y morbilidad en niños. Adaptado de Ludwig A et al. Euro Surveill. 2009 [47].

6. EL CONTROL SEROLÓGICO DE LA EMBARAZADA

Dentro de los programas de prevención de la infección congénita se encuentra el cribado serológico en la embarazada. El objetivo del control serológico habitual en la gestante no es el de diagnosticar la infección aguda en el embarazo, ni la infección congénita y perinatal, ya que estas situaciones necesitan planteamientos técnicos diferentes.

No es adecuado realizar un cribado frente a todos los agentes de transmisión vertical sino únicamente frente a aquellos que cumplan una serie de requisitos como son [61]:

- I. El proceso que se pretende diagnosticar tiene que ser un problema sanitario importante.
- II. Debe conocerse la historia natural de la enfermedad.
- III. Debe existir una prueba de cribado eficaz de la enfermedad y ser aceptable para la población.
- IV. El tratamiento de la enfermedad en la etapa precoz debe producir más beneficio neto que si dicho tratamiento se iniciase en una etapa más tardía.
- V. Deben existir recursos adecuados para el diagnóstico y tratamiento correcto de las anomalías detectadas.
- VI. El programa de cribado debe ser coste-efectivo.

En España hay consenso respecto a la conveniencia de realizar a toda embarazada de modo sistemático el cribado serológico frente al virus de la rubéola, sífilis, virus de la hepatitis B y VIH, y así lo reconocen la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) [62] y la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) [63]. Respecto al cribado prenatal de la toxoplasmosis existe controversia. Según la SEGO, en el estado actual de conocimientos el cribado prenatal de la toxoplasmosis no cumple los criterios necesarios para considerarlo eficaz y deja a criterio de cada centro la posibilidad de realizarlo o no [62].

En Andalucía el cribado serológico a gestantes viene recogido en el proceso asistencial “embarazo, parto y puerperio” [64](embarazo, parto y

puerperio., 2005). Este proceso contempla realizar cribado a toda gestante frente a lúes, Toxoplasma, rubéola, VIH y hepatitis B.

Realizar de modo habitual el cribado serológico para otros agentes generalmente no resulta beneficioso al no poderse prevenir su transmisión porque no existe vacuna para inmunizar a las gestantes seronegativas, el agente posee distintos mecanismos de transmisión, no hay datos disponibles que indiquen que se trata de un problema importante de salud pública o no existe tratamiento específico durante el embarazo que prevenga la transmisión o sus efectos.

6.1. CONTROL SEROLÓGICO NORMAL EN LA EMBARAZADA Y ACTUACIÓN

6.1.1. Objetivos del cribado serológico habitual en la gestación

En el caso de aquellos agentes en los que la infección en el feto sea consecuencia únicamente de la primoinfección materna, como es el caso de infección por virus de la rubéola, el objetivo del cribado es detectar las mujeres seronegativas, y por tanto susceptibles de adquirir primoinfección. La prevención irá encaminada a adoptar medidas que eviten la primoinfección materna y la vacunación una vez terminado el parto, siempre que esto sea posible.

Para aquellos agentes en los que la infección en el feto se produce a partir de la madre infectada, como *T. pallidum*, VIH y virus de la hepatitis B, el cribado serológico tiene por objeto detectar las gestantes con infección para adoptar medidas que eviten la transmisión materno-fetal.

6.1.2. Recomendaciones y situación en España según agente

6.1.2.1. Virus de la rubéola

Se recomienda la determinación cualitativa de anticuerpos totales o IgG específicas anti-virus de la rubéola en el primer trimestre del embarazo [63]. La presencia de anticuerpos IgG específicos refleja inmunidad y hace innecesaria la realización de nuevas determinaciones serológicas frente a rubéola durante el embarazo en curso y en sucesivos embarazos [62;63]. Tampoco es necesario realizarla si existe inmunidad previa documentada (cartilla de vacunación, consulta preconcepcional o gestación previa). No se aconseja la determinación de IgM específica de modo habitual en mujeres sin sospecha o manifestaciones clínicas de rubéola, pues ante un resultado de IgM positivo, y debido a la baja prevalencia de infección por virus de la rubéola, el valor predictivo de este hallazgo es muy bajo. En la práctica diaria la detección de IgM no se suele asociar a una primoinfección, sino que más bien puede deberse a falsos positivos, a reinfección no virémica o a la persistencia de IgM subsiguiente a vacunación, que puede llegar a durar varios años [65]. La reinfección por el virus de la rubéola aunque rara es posible, sin embargo las reinfecciones no son virémicas no existiendo riesgo de infección fetal [66;67].

En las mujeres seronegativas, no inmunes, no es necesario realizar nuevas determinaciones a lo largo de la gestación si no existe sospecha clínica de infección. La gestante seronegativa evitará la convivencia estrecha con niños no vacunados o que sufran enfermedad exantemática aguda y deben vacunarse frente a rubéola en el posparto inmediato, tomando medidas para evitar el embarazo en los 3 meses siguientes a la inmunización ya que la vacuna está constituida por virus vivos atenuados.

La prevalencia de IgG frente al virus de la rubéola en España supera el 95% en todos los grupos de edad, resultado que sitúa a nuestra región como una zona de bajo riesgo para rubéola. En los datos recogidos en la III Encuesta de Serovigilancia de la Comunidad de Madrid obtienen una mayor seroprevalencia en mujeres frente a hombres, descrita también en otros estudios en nuestro país, que es consecuencia de las campañas de inmunización selectiva de niñas adolescentes realizadas a finales de los años

setenta [68-70]. Algunos datos en mujeres en edad fértil aportan cifras de prevalencia aún más elevadas próximas al 99% [71].

Entre los objetivos de “Salud Para Todos en el Siglo XXI”, aprobados por la Región Europea de la OMS en 1998, para el grupo de enfermedades prevenibles por vacunación se identificaron como prioridades la eliminación del sarampión autóctono y el control de la rubéola congénita. En ese mismo año se elaboró el primer plan estratégico para eliminar el sarampión en la Región Europea. En 2003, tras evaluar la situación del plan, se decidió retrasar a 2010 la fecha de eliminación del sarampión autóctono de la región y se incorporó el objetivo de control de la rubéola congénita. En el año 2005 la mayoría de los países de la Región Europea ya habían incluido en sus programas de vacunación la vacuna frente a rubéola y se aprobó el “Plan Estratégico 2005-2010 de la Región Europea de la OMS para la eliminación del sarampión, la prevención de la Infección Congénita por Rubéola (ICR) y la eliminación de la rubéola endémica. En España y en la mayoría de países de nuestro entorno los programas de vacunación han permitido que más del 90% de las mujeres en edad fértil presenten inmunidad frente a la rubéola. Sin embargo, la existencia de bolsas de población en edad fértil no vacunada y el aumento de la población inmigrante desde países con programas de vacunación reciente, hacen que la rubéola no se considere totalmente controlada en España ni en Europa [29].

6.1.2.2. *Toxoplasma gondii*

La SEIMC recomienda la detección sistemática de IgG anti-*T. gondii* en toda embarazada durante el primer trimestre de gestación.

Ante un resultado negativo la embarazada está en riesgo de contraer la infección, aconsejándose en tal caso medidas preventivas primarias (medidas higiénicas y culinarias) [72], así como la identificación precoz de seroconversión durante el embarazo mediante la realización de un control o seguimiento serológico trimestral [63;73].

Ante un resultado positivo de IgG, según la SEIMC, se puede optar por 2 enfoques:

a) en ausencia de manifestaciones clínicas o sospecha de infección considerarlo como una infección previa al embarazo, lo que indica ausencia de riesgo de infección primaria aguda en éste y en sucesivos embarazos [63].

b) Considerar la posibilidad de infección reciente y descartarla o confirmarla mediante detección de IgM. Un resultado de IgM negativo (más del 90% casos) indica que la infección ocurrió antes del embarazo y, por tanto, sin riesgo para el feto. Sin embargo, la detección de IgM no significa de modo inequívoco infección aguda, pues la IgM puede persistir más de un año desde la primoinfección o bien tratarse de un falso positivo. Ante esta situación es necesario, por una parte, realizar ensayos adicionales como determinación de avidez de IgG y detección de IgA [74], y por otra, solicitar una segunda muestra pasadas 3 semanas con objeto de ver si se producen diferencias significativas en el título de anticuerpos IgG, aunque rara vez se observan [63;75-77].

En Andalucía el Proceso Asistencial integrado de atención al embarazo, parto y puerperio también recomienda realizar una determinación de IgG anti-*T. gondii* en el primer trimestre de la gestación, pero sólo se contempla la actuación en el caso de que el resultado en la determinación de anticuerpos IgG anti-*T. gondii* sea negativo, no haciéndose mención al seguimiento de las gestantes seronegativas para detectar posibles infecciones durante el embarazo [64].

No se dispone de vacuna eficaz pero sí de un tratamiento específico en el embarazo. Desde la sospecha de infección hasta el diagnóstico por PCR en líquido amniótico se le administrará espiramicina. Si se confirma el diagnóstico de infección fetal (PCR positiva y/o ecografía alterada) a partir de la semana 20, se recomiendan ciclos de pirimetamina más sulfadiacina y ácido fólico en forma continua hasta el final del embarazo. Los resultados sobre la utilidad del tratamiento durante la gestación son contradictorios, pero estudios recientes demuestran que la administración precoz de estos fármacos, disminuye de forma significativa la transmisión vertical del parásito [78].

La prevalencia de IgG anti-*T. gondii* en gestantes es muy diferente de unos países a otros, e incluso varía dentro del mismo país. En España hay poca información sobre la prevalencia de la toxoplasmosis en gestantes en años recientes. Al comparar la prevalencia del 28.6% obtenida en el trabajo de Muñoz C et al. en 2004 sobre 16.000 gestantes con los de otras publicaciones

efectuadas previamente en Cataluña con el 50% en 1989 y por debajo del 40% en 2000 [79-81], se constata que se trata de una prevalencia con tendencia descendente. En el área del País Vasco se comunicaron cifras del 35% [82]. En Andalucía la prevalencia parece ser más baja, entre el 25% comunicado en Málaga y solo el 13% en Jaén [83;84].

6.1.2.3. *Treponema pallidum*

En España y en nuestra Comunidad Autónoma está recomendado el cribado de sífilis a toda embarazada en el primer trimestre del embarazo. Del mismo modo se aconseja repetir la serología en el tercer trimestre de gestación (28 semanas) o, en su defecto, en el momento del parto en mujeres de alto riesgo de infección luética. En tal caso es conveniente obtener el resultado a las 48-72 h desde el nacimiento [33;63;64]. Entre las gestantes de alto riesgo para contraer la infección se incluyen las mujeres diagnosticadas de otras enfermedades de transmisión sexual, las prostitutas, las usuarias de drogas ilícitas y todas las que viven en situación de pobreza [33].

El estudio serológico inicial se realizará mediante pruebas con antígenos no treponémicos, como el VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory*) o RPR (*Rapid Plasma Reagin*). Las pruebas confirmatorias son el FTA-Abs (*Fluorescent Treponemal Antibody Absorption*) o las pruebas de aglutinación con antígenos treponémicos TPHA (*Treponema Pallidum Hemagglutination Assay*) o TPPA (*Treponema Pallidum Particle Agglutination*) (US Preventive, 2009). Alternativamente pueden emplearse pruebas de enzimoimmunoanálisis o quimioluminiscencia con antígenos treponémicos recombinantes como determinaciones de cribado, realizando posteriormente las pruebas no treponémicas (US Preventive, 2009). La actuación ante un caso confirmado consiste en el tratamiento específico, el estudio de contactos y el seguimiento de la gestante y el neonato.

Existe tratamiento frente a la sífilis específico en el embarazo. Tanto en la sífilis precoz (< 1 año) como en la latente (> 1 año) el tratamiento será con penicilina [85]. Se deben tratar todos los casos de sífilis (independientemente de los títulos serológicos) cuando no exista la seguridad de que la paciente haya realizado anteriormente un tratamiento correcto. No existen tratamientos

alternativos con eficacia probada, por tanto en embarazadas alérgicas deberá intentarse la desensibilización.

Existe un número importante de estudios de seroprevalencia en España, que incluyen mujeres gestantes, población inmigrante y trabajadores del sexo. Entre las mujeres gestantes la seroprevalencia fue del 0.15% en 1989 [86], siendo nula en diversos estudios realizados desde entonces [71;84;87].

6.1.2.4. Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH)

Se aconseja realizar el cribado serológico en la primera consulta prenatal, mediante la determinación cualitativa de anticuerpos anti-VIH (anticuerpos frente a VIH-1 y VIH-2) o la detección simultánea de anticuerpos anti-VIH y el antígeno p24. En las gestantes seronegativas con factores de riesgo asociados (UDVP, promiscuidad sexual, antecedentes de infecciones de transmisión sexual) se recomienda repetir la determinación en el tercer trimestre de gestación, antes de la semana 36. Un resultado negativo en ausencia de factores de riesgo descarta la infección por el VIH. Un resultado positivo o indeterminado en la prueba de cribado requiere el empleo de métodos de confirmación por Western Blot. En embarazadas no controladas que no se hubieran hecho esta determinación a lo largo de la gestación, la prueba de anticuerpos anti-VIH debe realizarse durante el parto, obteniendo el resultado antes de las 2 h desde el nacimiento con el objetivo de adoptar las acciones preventivas apropiadas [63;64].

La transmisión vertical del VIH ha disminuido drásticamente con el uso de zidovudina en el embarazo, parto y en el RN, y posteriormente con el tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) [88]. Se recomienda TARGA a todas las gestantes VIH+, independientemente de su situación inmunológica. Si la mujer no llevaba tratamiento previamente al embarazo, está indicado iniciarlo entre las semanas 10 y 14 porque la mayoría de los casos de transmisión se dan en las últimas semanas de gestación. Disminuye así el riesgo teratogénico y se evitan las primeras semanas en que son más frecuentes las náuseas.

La prevalencia de la infección VIH en la mujer embarazada en distintas regiones de nuestro país está en torno al 0.3%. Así, en Gijón se ha informado una prevalencia del 0.11% [89] y un 0.22% en gestantes de Salamanca [71]. En 1996 se implantó un estudio para reforzar la vigilancia epidemiológica del VIH/sida en las comunidades autónomas de Baleares, Canarias, Castilla-La Mancha, Castilla y León, Galicia, Melilla y Murcia, a las que se sumó Valencia en el segundo semestre de 2003. Su objetivo principal era el seguimiento de la seroprevalencia del VIH en madres de RN vivos durante el periodo 1996-2005. Se obtuvo una prevalencia global de 0.14%. Para el conjunto de las 7 CCAA

participantes desde el inicio, la prevalencia se mantuvo estable entre 1996 y 2005 [90].

6.1.2.5. Virus de la Hepatitis B

Actualmente el estudio sistemático de HBsAg en suero está ampliamente aceptado como prueba habitual en la mujer embarazada, siendo deseable realizarlo en el tercer trimestre y lo más cerca posible del parto [63;64;91]. Un resultado negativo en ausencia de manifestaciones clínicas o sospecha de infección descarta una infección aguda o crónica por virus de la hepatitis B. Un resultado positivo confirmado en la prueba de cribado indica infección actual por virus de la hepatitis B, debiendo continuar el estudio del resto de marcadores del virus de la hepatitis B y realizar el estudio clínico oportuno y de búsqueda de contactos susceptibles de ser vacunados.

En embarazadas no controladas en el momento del parto, esta determinación puede realizarse durante éste, siendo necesario obtener el resultado antes de las primeras 12 horas desde el nacimiento [63]. La administración de terapia combinada de inmunización pasiva (IG específicas) y activa (vacunación) en RN de madres portadoras del virus de la hepatitis B dentro de las 12 horas desde el nacimiento, ha mostrado una eficacia de un 90% en la prevención de la transmisión perinatal [92]. Sin embargo, un porcentaje no despreciable (hasta del 15 %) de los RN que han recibido tratamiento acaban convirtiéndose en portadores y, por tanto, con elevado riesgo de desarrollar hepatitis crónica activa [93]. Se considera que la infección intraútero es la principal causa del fallo terapéutico en estos casos [94].

En nuestro país, en varios estudios realizados en distintas áreas geográficas la seroprevalencia de gestantes portadoras del VHB, eligiendo como marcador de infección la positividad del HBsAg se encuentra por debajo del 1%. Así, en Gijón y Navarra [95;96] obtienen se han comunicado tasas del 0.7% y en Salamanca un 0.37% [71]. Se han informado cifras de prevalencia global más baja en Cataluña y Jaén, donde las portadoras representan únicamente el 0.1% [84;97].

6.2. EL CONTROL SEROLÓGICO FRENTE A AGENTES NO HABITUALES.

6.2.1. Erythrovirus B19

No se aconseja el cribado serológico de modo habitual frente a este agente en la gestante por lo siguiente:

a- No se ha desarrollado ninguna vacuna eficaz.

b- No es posible prevenir la infección de la gestante. Aproximadamente, el 30% de las infecciones son asintomáticas [98] y en aquellas que cursan con síntomas, los pacientes son infecciosos antes de presentarlos.

c- No existe un tratamiento específico durante el embarazo. Asimismo, más del 90% de las pérdidas fetales son abortos o muertes *in utero* sin evidencia de *hydrops fetalis*, única forma de presentación que puede beneficiarse de una posible acción terapéutica, aunque sólo en el 30% de los casos la transfusión sanguínea intrauterina evita la pérdida del feto.

Sin embargo, existen situaciones que se podrían beneficiar del control serológico durante el embarazo; en el caso de contacto con un caso de infección se recomienda la detección de IgG; ante un resultado positivo la embarazada es inmune y no existe riesgo para el feto, y en caso de ser negativa se recomienda repetir la determinación en una nueva muestra recogida 3-4 semanas después [10]. En presencia de signos clínicos compatibles con infección (exantema, artralgias) se investigará la presencia de IgM e IgG. La presencia de IgM específica indica infección aguda, aconsejándose monitorización fetal. En estos casos, la detección del virus por PCR en sangre materna es también diagnóstica; la detección del virus en sangre precede a la detección de IgM de 7 a 14 días y puede persistir varios meses [99]. La determinación de IgM específica en gestantes con ecografía sugestiva de hidrops fetal puede ser negativa en un elevado porcentaje de casos y obliga a investigar la infección en el feto [10].

La prevalencia de inmunidad frente a erythrovirus B19 en gestantes en Estados Unidos y Europa se ha estimado entre el 35-53% [100;101]. En España existen estudios en gestantes en los que se comunican unos valores de seroprevalencia de inmunidad frente a erythrovirus B19 muy variables: 35% [43], 58% [102] y 60% [103]. En un trabajo en mujeres en edad fértil en la

Comunidad de Madrid se comunicó una seroprevalencia de 72.1% [104;104]. En este estudio se observó un aumento de la seroprevalencia en las mujeres hasta el 70%, manteniéndose este porcentaje de seropositividad mientras dura la edad fértil, lo que indica que la tercera parte de las mujeres son susceptibles de infección por el virus.

6.2.2. Virus varicela-zóster

En la actualidad en España no se recomienda el cribado serológico habitual frente a varicela por diferentes razones: por una parte, más del 90% de las mujeres en edad gestacional están inmunizadas y, por tanto, la enfermedad en la embarazada es infrecuente [44;45]; por otra, la tasa de transmisión al feto es baja (1-2% hasta la semana 20 y el 17-30% al final del embarazo); además el diagnóstico de infección es básicamente clínico; en caso de ser necesaria confirmación por el laboratorio se puede realizar inmunofluorescencia directa a partir de material de las vesículas, cultivo viral (tradicional o por técnica *shell via*) y/o PCR. La determinación de IgM tiene poco valor, pues la tasa de falsos positivos es alta [44;105].

En cambio, es recomendable el cribado serológico para detección de estado inmune a aquellas gestantes sin antecedentes de infección por el virus varicela-zóster y que se ven expuestas a un caso de varicela en el ambiente laboral o familiar. En esta situación el conocimiento del estado inmune podría ser beneficioso en dos sentidos. En primer lugar, si la gestante es seropositiva frente al virus varicela-zóster (situación muy habitual) el resultado evitaría estados de ansiedad innecesarios. Por el contrario, si se confirma que es susceptible a la infección se podrían adoptar las medidas de control oportunas como una vigilancia más estrecha de la madre y del RN y, eventualmente, la administración de profilaxis si fuera necesario. Si se optara por esto último, la administración de inmunoglobulina en la gestante se debe realizar durante las primeras 72-96 horas del contacto (tiene algún efecto hasta 10 días después del contacto), independientemente del trimestre de gestación. La principal indicación que tiene la inmunoglobulina en la mujer embarazada es prevenir las complicaciones derivadas de la varicela por encima de la protección del feto ya que se desconoce con exactitud su eficacia en éste. La inmunoglobulina se

recomienda en neonatos cuyas madres desarrollen varicela entre 5 días antes y 2 días después del parto [10;44]. La inmunoglobulina específica del virus varicela-zóster no está disponible en nuestro medio y la profilaxis se efectúa con inmunoglobulina polivalente que tiene una efectividad del 50-65%. El programa de cribado del estatus frente a varicela y la vacunación podría realizarse de 2 modos, bien en mujeres embarazadas o bien a todas las mujeres en edad fértil no embarazadas. En el primer caso las susceptibles deben ser vacunadas una vez la embarazada haya dado a luz, administrando la primera dosis de vacuna en el hospital antes del alta y la segunda 4-8 semanas después, además de evitar el embarazo en los 3 meses siguientes a la inmunización.

En nuestro país, en Barcelona, se ha analizado la seroprevalencia de varicela en embarazadas durante el periodo de 1996 a 2003 por edad y ha sido del 94% en el grupo de 15-24 años, 95% en el de 25-29 años y más del 95% en las de 30-49 años. En estudios realizados en mujeres en edad fértil (entre 15-39 años), la mayoría de los países europeos informaron que menos del 5% fueron seronegativas para varicela en ese mismo periodo [106;107].

6.2.3. Citomegalovirus

Aunque la seroprevalencia de CMV en mujeres embarazadas no se ha estudiado en España, en mujeres de 20 a 40 años entre el 70 y el 80% son inmunes frente al CMV [71]. La frecuencia de infección congénita por CMV en países con tasas de seroprevalencia similares a España se encuentra alrededor del 0.5%, siendo mucho más elevada que la del resto de las infecciones para las que se realiza cribado serológico normal [46].

El cribado serológico de CMV:

1) identifica a las gestantes seronegativas, lo que puede ayudar a establecer medidas de profilaxis higiénico-sanitarias [108]. No se ha desarrollado, por el momento, ninguna vacuna eficaz para inmunizar a las mujeres seronegativas.

2) permite el diagnóstico de la primoinfección en la embarazada. El mejor método es la demostración de seroconversión IgG; sin embargo, raramente se dispone de sueros pareados obtenidos en la fase aguda y

convaleciente de la infección, pues ésta suele cursar de modo asintomático (70% casos). La detección de IgM en una única muestra de suero es indicativa de infección, pero su posible persistencia hasta 10 meses desde el inicio [26], su posible aparición en reactivaciones y reinfecciones, y la posibilidad de reacciones falsas positivas dificultan tremendamente la interpretación de un resultado positivo aislado [51]. Ante un resultado positivo de IgM y en ausencia de IgG es necesario volver a realizar estas determinaciones pasadas 2-3 semanas con objeto de demostrar seroconversión; si en la segunda muestra el resultado de IgG sigue siendo negativo, se considerará la IgM un falso positivo que puede presentarse por reactividad heteróloga con otros herpesvirus, especialmente con el virus de Epstein-Barr. [109]. En el caso de un resultado positivo de IgM e IgG es necesario recurrir a ensayos de avidez de IgG, pues son útiles para distinguir una infección primaria de una infección pasada o recurrente, y pueden ayudar a datar el momento de la infección. La presencia de anticuerpos IgG de alta avidez indicaría una infección antigua (de al menos 3 meses) y, por tanto, la presencia de IgM podría deberse a una reactivación o incluso a una reinfección. Por el contrario, un índice de avidez bajo sugiere una primoinfección reciente [51]. No está aprobado el tratamiento con antivirales durante el embarazo por su teratogenicidad.

3) permite la detección de la gran mayoría de los niños con infección congénita, incluidos los pacientes asintomáticos, para tratamiento y/o seguimiento en su caso.

En la situación actual, la gran mayoría de los países europeos no realizan cribado serológico para CMV [110] y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos lo recomienda a petición de los padres, si la embarazada presenta un síndrome mononucleótico o ante la presencia de alteraciones ecográficas fetales [111]. En nuestro país la SEGO, la Sociedad Española de Medicina Perinatal (SEMPE) y la SEIMC no lo recomiendan [63;112;113]. La realización del cribado serológico plantea muchos problemas asistenciales si se comparan riesgos y beneficios. La proporción de mujeres con IgM positiva en el primer trimestre en Europa oscila entre un 1.3 y un 2.7% [54]. En España, con más de 450.000 embarazos anuales, esto implica que unas 9.000 gestantes requerirían estudio de avidez de anticuerpos. Esta técnica permitiría excluir a menos del 15% de las mujeres, por lo que más de

7.500 embarazadas necesitarían confirmar la infección fetal mediante PCR en líquido amniótico [114]. Actualmente se dispone de nuevos métodos diagnósticos y terapéuticos en la infección congénita por CMV, aunque son todavía difícilmente accesibles e insuficientemente probados. Las vacunas se encuentran todavía en fase de experimentación. Por el momento, con los datos que se poseen, y desconociendo la prevalencia de infección en la embarazada y el RN, no parece recomendable incluir al CMV en el cribado serológico habitual de la embarazada.

II. OBJETIVOS

La infección congénita no se encuentra entre las complicaciones más habituales que afectan el resultado del embarazo, pero es una sobre las que se puede influir y ejemplo de ello son los programas de cribado y de vacunación.

Antes de la evaluación de la eficacia y el costo en cualquier intervención es necesario realizar estudios regionales sobre la incidencia de estas infecciones así como la proporción de mujeres embarazadas susceptibles de padecerlas. Los estudios seroepidemiológicos permiten evaluar las gestantes susceptibles de infecciones primarias y en riesgo de infección congénita y los grupos críticos que mantienen la transmisión, además de adoptar acciones preventivas o terapéuticas que han demostrado su utilidad en la asistencia preconcepcional y prenatal de la mujer.

Los objetivos concretos del presente trabajo han sido:

- 1 Estudiar la seroprevalencia en nuestra área asistencial de agentes de transmisión vertical incluidos en el control serológico normal de la embarazada, como son virus de la rubéola, *T. gondii*, *T. pallidum*, VIH y virus de la hepatitis B.
- 2 Comparar la seroprevalencia de estos agentes en gestantes autóctonas e inmigrantes, así como su distribución por área geográfica de procedencia.
- 3 Conocer si el control serológico habitual del embarazo se está realizando de modo adecuado en nuestra área asistencial.
- 4 Estimar la incidencia de toxoplasmosis en gestantes.
- 5 Conocer la seroprevalencia en gestantes autóctonas frente a agentes de transmisión vertical no incluidos habitualmente en el control del embarazo (erythrovirus B19, virus varicela-zóster y CMV), así como la influencia de la edad y el medio de residencia (urbano o rural) en estos resultados.

III. MATERIAL Y MÉTODOS

1. Estudio de prevalencia de virus de la rubéola, *T. gondii*, *T. pallidum*, anticuerpos frente a VIH y hepatitis B

1.1. Diseño

Estudio retrospectivo de prevalencia.

1.2. Ámbito, pacientes y periodo

Se han incluido todas las gestantes pertenecientes al Área Norte de Salud de Granada y con serología solicitada desde atención primaria para control serológico habitual de embarazo y realizada en nuestro laboratorio entre mayo de 2007 y abril de 2008. El número de gestantes que se ha realizado algún cribado serológico en este periodo ha sido de 4.171. El número de partos realizados en nuestro hospital en ese periodo fue de 4205.

1.3. Recogida de variables

Para recogida de datos se ha utilizado la base de datos del sistema informático del Laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves y la Historia Clínica de la gestante.

Los variables recogidas fueron: país de nacimiento, edad, número de partos previos, lugar de residencia (urbano o rural) y resultados de serología de control normal de embarazo realizada durante el periodo de estudio. Según área geográfica de nacimiento se asignó a las participantes en 5 grupos: Latinoamérica, África del Norte, Asia, Europa del Este, y África Subsahariana. En el caso de multíparas se recogieron datos de serología realizadas por embarazos anteriores de IgG anti-virus de la rubéola e IgG anti-*T.gondii*.

2. Estudio de prevalencia de IgG frente a erythrovirus B19, virus varicela-zóster y citomegalovirus en gestantes españolas

2.1. Diseño

Estudio prospectivo de prevalencia.

2.2. Ámbito, pacientes y periodo

Las pacientes se seleccionaron aleatoriamente entre aquellas gestantes españolas que acudieron a urgencias del Hospital Universitario Virgen de las Nieves con pródromos de parto durante el periodo de enero a diciembre de 2011, hasta completar un tamaño de muestra adecuado. A las gestantes se les informó y solicitó consentimiento para participar en el estudio (Anexo I).

2.3. Tamaño muestral

Seroprevalencia frente a erythrovirus B19: el número de pacientes reclutadas con un intervalo de confianza del 95% y una precisión del 5% y para una seroprevalencia esperada del 60% [103;115] ha sido de 340.

Seroprevalencia frente a virus varicela-zóster: el número de gestantes reclutadas con un intervalo de confianza del 95% y una precisión del 3%, para una seroprevalencia esperada del 95% [107], ha sido de 352.

Seroprevalencia frente a citomegalovirus: basándonos en el número de partos de nuestro hospital del año 2009 (4205 partos) y estimando una seroprevalencia del 70% [71], para un error del 5% y un nivel de confianza del 95% se obtuvo un tamaño muestral de 300 gestantes.

2.4. Muestras

Para las determinaciones serológicas, se han utilizado sueros ya recibidos previamente en nuestro laboratorio para control serológico normal de embarazo y conservados a -20°C hasta su utilización. Antes de realizar los ensayos serológicos los sueros se descongelaron a temperatura ambiente y se homogeneizaron con empleo de un vórtex.

3. Estimación de la incidencia de toxoplasmosis en gestantes

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo en gestantes del Área Norte de Granada desde el año 2004 a 2008, que incluyó a todas las gestantes que tenían una determinación de IgG anti-*T. gondii* con resultado negativo y una determinación con resultado positivo (estudio de seroconversión), correspondientes a embarazos consecutivos separados por al menos un año. La fuente de información para su selección fue la base de datos del Laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves. Las mujeres con alguna determinación de IgG anti-*T. gondii* con resultado equívoco fueron excluidas del estudio. Para cada mujer se calculó el tiempo en riesgo de adquirir la infección. Para calcular el tiempo en riesgo se consideró que cada mujer con seroconversión fue infectada en el punto intermedio entre la fecha en que era seronegativa y la fecha en que resultó seropositiva. Así, para las mujeres con seroconversión el tiempo en riesgo calculado fue el intervalo de tiempo entre la primera determinación de IgG anti-*T. gondii* con resultado negativo y la primera determinación con resultado positivo dividido por dos.

Para estimar el riesgo de adquirir la infección en la población estudiada, se calculó la densidad de incidencia como el cociente entre el número de seroconversiones y la suma de tiempos en riesgo. Se calcularon los intervalos de confianza (IC) del 95% para la incidencia suponiendo que el número de seroconversiones seguía una distribución de Poisson.

4. Ensayos serológicos

Para las determinaciones IgG anti- *T.gondii*, IgG anti-virus de la rubéola, anticuerpos totales anti- *T.pallidum*, anticuerpos anti-VIH y HBsAg, se utilizaron técnicas ELISA (*enzimoinmunoensayo en fase sólida*) comercializadas (Siemens Healthcare Diagnostics®, Alemania). Según la técnica ELISA, las tiras de micropocillos que se usan como fase sólida están recubiertas con antígenos (o anticuerpos en caso de detección de HBsAg) específicos del microorganismo. Los anticuerpos existentes en la muestra unen a los antígenos inmovilizados de la placa de microtitulación. El conjugado de anticuerpos IgG anti humano con peroxidasa se une con los complejos antígeno-anticuerpo en muestras positivas. Estos complejos inmunológicos desarrollan una coloración azul después de incubarlos con sustrato de tetrametilbenzidina (TMB). Finalmente se añade ácido sulfúrico para detener la reacción, causando un cambio de coloración de azul a amarillo que se puede medir con un fotómetro; se realizó de modo automático mediante el empleo de una plataforma dispensadora/diluidora de sueros, Freedom Evo (TECAN). Una vez dispensados los sueros en la placa ELISA, las incubaciones, lavados, adición de conjugados o sustrato/reactivo de parada y lectura de densidades ópticas e interpretación se realizó de modo automático en un sistema BEP III (Siemens®). Todos los procesos e interpretación de resultados se llevaron a cabo siguiendo las instrucciones del fabricante (Siemens®).

Para el caso de la hepatitis B, aquellos sueros con HBsAg positivo se les determinaron el resto de marcadores de hepatitis B, por los siguientes ensayos:

-Anti HBs: ELISA comercial (Siemens®).

-Anti HBe anticuerpos totales: ELISA comercial (Siemens®).

Los siguientes ensayos ELISA se realizaron de modo automático, descrito anteriormente:

-Antígeno e: ensayo MEIA (*enzimoinmunoensayo de micropartículas*) comercial, en sistema automático AXSYM (Abbott®). El ensayo MEIA se basa en el mismo principio que el ELISA, pero el MEIA emplea habitualmente micropartículas submicrónicas como medio de captura de la sustancia a analizar.

-Anticuerpos anti Hbe: ensayo MEIA comercial, en sistema automático AXSYM (Abbott®).

Las muestras con serología ELISA anti VIH positivo se confirmaron mediante INNO-LIA HIV 1 y 2 (INNO-LIA HIV I/II Score, Innogenetics®, Barcelona), un inmunoensayo que utiliza como antígenos péptidos sintéticos purificados y fijados a una membrana de nylon.

Las muestras con ELISA anti *T. pallidum* (anticuerpos treponémicos) positivos se ensayaron mediante VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory Cardiolipin Antigen*, Siemens®, Alemania) y TPHA (Biokit® SA, Barcelona, España) siguiendo instrucciones del fabricante.

4.1. Determinación de anticuerpos IgG anti-erythrovirus B19

Se llevaron a cabo con ensayos ELISA comerciales (Anexo II) pero, a diferencia de los anteriores, se realizaron de modo manual como se describe a continuación:

- 1- Se diluyen las muestras 1:100 con solución tampón IgG para muestras y se mezclan adecuadamente con un vortex. Los controles están listos para su uso.
- 2- Se pipetea 100 µl de cada uno de los controles (negativo, cut-off 2x, positivo) en los pocillos A1 a D1 de la tira de la placa. A continuación pipetear 100 µl de cada muestra en los siguientes pocillos. La etapa de pipeteo no debe durar más de 15 minutos por placa de prueba. Cubrir la placa con la lámina adhesiva. Se incuba 60 minutos (± 5 minutos) a $+37^{\circ}\text{C} \pm 1^{\circ}\text{C}$.
- 3- Se lava con 3 X 300 µl de solución de lavado diluida. El tiempo de remojo entre cada ciclo de lavado debe ser mayor a 5 seg. Después del último lavado se deben eliminar los restos de líquido golpeando suavemente la placa boca abajo sobre un papel absorbente.
- 4- Se distribuyen 100 µl del conjugado anti-IgG humana en cada pocillo. Al finalizar cubrir la placa con lámina adhesiva e incubar a temperatura ambiente durante 30 min.
- 5- Lavado: proceder como en el punto 4.

- 6- Se distribuyen en cada pocillo 100 µl de solución de sustrato TMB con peróxido de hidrógeno e incubar a oscuras 15 minutos exactamente a temperatura ambiente.
- 7- Se agregan a cada pocillo 100 µl de solución de parada. Finalmente se mide en el fotómetro a 450 nm (como longitud de onda de la medida de referencia se aconseja 620 nm).
- 8- Cálculo de resultados

8.1. Criterios de validez del ensayo

Si los siguientes criterios no se cumplen, la prueba no es válida y deberá repetirse:

- Sustrato blanco en A1: absorbancia < 0.100
- Control negativo en B1: absorbancia < 0.200 e < cut-off
- Control Cut-off en C1 e D1: absorbancia 0.150 – 1.30
- Control positivo en E1: absorbancia > Cut-Off

8.2. Calculo del valor de la medición

El cut-off se obtiene de la media de los valores de la extinción de los dos controles Cut-off.

8.3. Interpretación de los resultados

Las muestras se consideran positivas cuando el valor de la extinción es como mínimo mayor al 10% del valor del cut-off. Las muestras con valores de extinción $\pm 10\%$ del cut-off no pueden ser consideradas claramente positivas o negativas (zona intermedia), para lo que se recomienda repetir el ensayo con nuevas muestras del paciente de 2 a 4 semanas más tarde. Si de nuevo se encuentran resultados en la zona intermedia, la muestra debería interpretarse como negativa. Las muestras se consideran negativas si el valor de la extinción esta por lo menos un 10% por debajo del cut-off.

4.2. Detección de anticuerpos frente a virus varicela-zóster

Se realizó por aglutinación de partículas látex (VVZScan latex agglutination, Becton Dickinson®, USA), siguiendo el siguiente procedimiento:

- 1) Se agita en vortex las partículas de látex durante 5 a 10 segundos.

- 2) Se dispensan 50 μ L de los controles o 50 μ L de la muestra del paciente sobre el círculo apropiado de una tarjeta y con punta de plástico distribuir la muestra por el círculo de la tarjeta.
- 3) Manteniendo el frasco en posición vertical invertida, se vierte una gota de reactivo látex.
- 4) Se mezcla y se coloca la tarjeta en un agitador-rotador durante 10 minutos.
- 5) Inmediatamente después de la rotación mecánica, se lee la aglutinación bajo luz intensa (preferentemente luz incandescente).

Interpretación de resultados: cualquier tipo de aglutinación se interpreta como positivo (presencia de IgG anti virus varicela-zóster). Para eliminar la posibilidad de falsos negativos (efecto prozona) se repitió la aglutinación de los sueros negativos, haciendo una dilución 1:40 del suero en solución diluyente ya incluida en el kit. Cuando no hay aglutinación en las diluciones de 1:2 y 1:40, la muestra se considera negativa para anticuerpos anti virus varicela-zóster.

4.3. Detección de IgG anti-citomegalovirus

Para esta determinación se empleó el ensayo comercial **IMMULITE 2000 CMV IgG** (Siemens®) en una plataforma automática IMMULITE 2000 XPi. El sistema IMMULITE 2000 XPi es un instrumento de acceso aleatorio continuo que realiza ensayos inmunológicos quimioluminiscentes, CLIA (inmunoensayos quimioluminiscentes). Los instrumentos automatizan todo el procedimiento. Los tubos primarios, secundarios y de micromuestras se pueden cargar directamente en el instrumento. Éste utiliza microesferas de poliestireno recubiertas de antígeno de CMV como fase sólida. Se dispensa una microesfera en un tubo de reacción de diseño específico, que sirve como recipiente para los procesos de incubación, lavado y reacción. Tras incubar la muestra con anti IgG marcada con fosfatasa alcalina, la mezcla de reacción se separa de la microesfera haciendo girar el tubo de reacción a alta velocidad sobre su eje vertical. El líquido se transfiere a una cámara coaxial de desechos, que es parte integrante de la estación de lavado de tubos o microesferas. En unos pocos segundos se realizan cuatro lavados distintos, lo que permite que los tubos de reacción se procesen secuencialmente, a intervalos uniformes.

La microesfera se queda en el tubo de reacción sin marcador residual no unido. A continuación, el marcador unido se cuantifica utilizando el sustrato de dioxetano (adamantil fosfato de dioxetano) para producir luz. Cuando el sustrato quimioluminiscente reacciona con la fosfatasa alcalina unida a la microesfera se produce una emisión de luz. La cantidad de luz emitida es proporcional a la cantidad de IgG anti CMV presente originalmente en la muestra. El tubo fotomultiplicador detecta esta emisión de luz y se calculan los resultados para cada muestra.

Para el cálculo de resultados se procedió primero a calcular el cut-off, que se obtiene de la media de las cuentas por segundo (cps) del ajustador bajo (ajuste más reciente) multiplicada por el parámetro 1 de la curva. Después se calcula el ratio señal/cutt-off (s/co). Los cálculos se obtienen automáticamente a través de IMMULITE 2000. Un resultado se considera positivo cuando se obtiene un ratio de ≥ 1.1 y negativo, con un ratio < 0.9 . Para cualquier resultado indeterminado (entre 0.9 y < 1.1) se recomienda repetir la prueba, y en caso de que se vuelva a repetir este resultado debe tomarse una segunda muestra en una semana.

5. Análisis estadístico

En las variables edad e hijos previos se ha calculado la media y desviación estándar.

En el estudio retrospectivo, las prevalencias de anticuerpos o antígeno (HBsAg) se calcularon a partir de la proporción de gestantes positivas respecto del total de gestantes de la muestra. Se ha calculado prevalencia por región de origen; la relación estadística entre prevalencias se analizó mediante el cálculo de OR (*odds ratios*) y su intervalo de confianza del 95%.

La relación entre prevalencia a rubéola y *T. gondii* y el ser nulípara o múltipara se analizó mediante el cálculo de *odds ratios* y su intervalo de confianza del 95%.

Para examinar el efecto de la edad sobre la seroprevalencia de rubéola y *T. gondii* se establecieron 5 grupos: menores de 20 años, entre 20 y 25, entre 26 y 30, 31 y 35 y mayores de 35 años, y se calculó *odds ratios* y su intervalo de confianza del 95%; del mismo modo se hizo en el caso de erythrovirus B19,

virus varicela-zóster y citomegalovirus para ver asociación entre prevalencia y residencia en medio urbano o rural de la gestante.

La significación estadística (p) entre proporciones se calculó mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) con corrección de Yates. Se consideraron significativos los valores de p inferiores a 0,05. Para realizar el análisis se utilizó el paquete estadísticos SPSS (SPSS for Windows, versión 13.0.0. SPSSInc, Chicago, EE.UU.).

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. PREVALENCIA DE AGENTES INCLUIDOS EN EL CONTROL NORMAL DEL EMBARAZO

1.1. Distribución de población estudiada

En el estudio se ha incluido un total de 4.171 gestantes, de las cuales 351 (8.4%) eran extranjeras. La distribución de las gestantes extranjeras según área geográfica de procedencia fue la siguiente: 123 (35%) mujeres eran originarias de Latinoamérica, 100 (28.5%) de África del norte, 74 (21%) de Europa del Este, 37 (10.5%) de Asia y 17 (4.8%) de África Subsahariana.

En el grupo de mujeres latinoamericanas los países más representados fueron Bolivia con 26 gestantes (21.1%), Argentina con 25 gestantes (20.3%), Colombia con 20 (16.2%) y Brasil 15 (12.2%). En el subgrupo de norteafricanas la práctica totalidad de las embarazadas eran marroquíes (99; 99%). Entre las mujeres de origen asiático las mujeres chinas fueron las más numerosas (n=26; 70%). En el subgrupo de Europa del Este las embarazadas más representadas fueron las de origen rumano (n=41, 55.4%) y ruso (n=20, 25.7%). En las provenientes de África Subsahariana su origen fue Senegal (n=8; 47%), Nigeria (n=3, 17.6%) y Guinea Ecuatorial (n=3, 17.6%).

La edad media y número de hijos previos por área geográfica de origen vienen reflejados en la Tabla 2.

Tabla 2. Descripción general de la muestra según origen.

	Edad (años)*	Hijos Previos, n (%)	
		Nulíparas	1 o más hijos
Españolas	30.2 (5.7)	1565 (40.9)	2255 (59.1)
Extranjeras	29 (5.8)	124 (35.3)	227 (64.7)
Latinoamericanas	29.5 (5.9)	44 (35.7)	79 (64.3)
Norteafricanas	30.8 (5.8)	31 (31)	69 (69)
Subsaharianas	30.8 (5.5)	6 (35.3)	11 (64.7)
Europeas del Este	25.9 (5.1)	31 (41.9)	43 (58.1)
Asiáticas	28.1 (5)	12 (32.4)	25 (67.6)

*Media (desviación estándar)

1.2. Susceptibilidad a la rubéola

De 3.931 gestantes a las que se determinó su estatus inmune frente a rubéola, 120 (3%) fueron seronegativas y por tanto susceptibles a la infección. La distribución de susceptibilidad a rubéola por subgrupos se refleja en la Tabla 3.

En gestantes autóctonas esta seronegatividad fue significativamente menor: 2.7% frente al 7% en las extranjeras (OR=2.7; $p < 0.05$). Esta diferencia es debida probablemente a que muchas extranjeras proceden de países donde no se vacuna o donde la introducción de la vacuna frente a la rubéola ha tenido lugar hace poco tiempo [116](WHO., 2013). En este trabajo no hemos tenido en cuenta el tiempo de permanencia de las extranjeras en España, por lo que los resultados de susceptibilidad obtenidos pueden estar subestimados, pues podrían haber sido vacunadas en nuestro país al detectarse su falta de protección en embarazos previos, aunque este hecho no lo hemos podido constatar.

Por subgrupos y en función del área geográfica de nacimiento la mayor tasa de susceptibles ha correspondido a las procedentes de países del África subsahariana (11.2%). La seropositividad en esta población es un reflejo de la elevada circulación natural del virus en edad infantil. También habría que reseñar el subgrupo de gestantes norteafricanas (10.2%). Este último corresponde en su totalidad a marroquíes y la elevada tasa de gestantes no inmunes puede deberse a que la introducción de la vacunación en Marruecos ha tenido lugar hace pocos años, concretamente en 2003 [116].

Otro subgrupo con elevada tasa de susceptibles ha correspondido a las embarazadas de origen latinoamericano (7.4%), coincidiendo este resultado con otros estudios que sobre este grupo de población se han llevado a cabo en otras CCAA de nuestro país [117]. Desde la década de 1990, en países sudamericanos se han hecho esfuerzos dirigidos a globalizar el acceso a la vacuna triple vírica. En la actualidad la vacunación frente a la rubéola en Sudamérica se encuentra en el calendario de todos los países de esta zona, habiéndose introducido ya a mediados de los años 90 en países como Colombia, Argentina, Chile y ciertas áreas de Brasil [116]. Al igual que sucede con los países africanos, la introducción de la vacuna relativamente reciente

justifica esta elevada tasa de susceptibles tanto en gestantes como en mujeres en edad fértil.

En el grupo originario de Asia, la susceptibilidad, aunque mayor que en españolas, no presenta diferencias significativas con éstas (5.9% vs 2.7%, OR=2.2; $p > 0.05$). En el año 2000 sólo algunas provincias de China incluían la triple vírica en el calendario vacunal, por lo que la elevada prevalencia de protección en nuestro grupo puede deberse a que estas gestantes de origen chino en nuestro país, procedan de estas regiones o a que lleven mucho tiempo residiendo en España habiendo accedido a los programas de vacunación de nuestro país [117]. Sin embargo, ninguna de las dos hipótesis las hemos podido constatar.

La susceptibilidad a rubéola en gestantes de Europa del Este ha sido baja y menor que en embarazadas autóctonas (1.7% vs 2.7%, OR=0.6; $p > 0.05$). Este dato sería contrario a lo que cabría esperar, pues en países como Rumania, Polonia o Rusia, de donde provienen la mayoría en nuestro grupo, en el año 2000, de entre las infecciones virales exantemáticas sólo se vacunaba contra el sarampión [118]. Contrariamente a nuestros resultados, Vargas-Leguás et al. en 2009 sí encuentran diferencias significativas al comparar la inmunidad frente a rubéola en grupos de gestantes autóctonas y de procedencia del este europeo a favor de las autóctonas [117]. Este hecho podría deberse, aunque no se ha podido confirmar, a que las embarazadas incluidas en nuestro estudio fuesen originarias de regiones donde se produjeron brotes importantes por rubéola en años 90 y 2000 y hubiesen adquirido la infección por vía natural o bien que hubiesen adquirido la inmunidad por campañas de vacunación a población diana en esas regiones que se promovieron como consecuencia de dichos brotes [119].

El hecho de que existan grupos de población en nuestro estudio donde la falta de protección a la rubéola esté por encima del 10%, concretamente en subsaharianas y norteafricanas, podría facilitar la aparición de casos de rubéola y por tanto, existir riesgo de rubéola congénita aunque este riesgo sea bajo [120].

La doble estrategia de continuar vacunando sistemáticamente a los niños (para mantener interrumpida la transmisión en el futuro) y a las mujeres en edad fértil que no acrediten estar protegidas (para evitar en el presente la

aparición de SRC) se considera la mejor manera de controlar la enfermedad [121]. En 2013 no se ha notificado ningún caso de rubéola congénita y los notificados en los últimos años son hijos de mujeres procedentes de países con altas tasas de susceptibilidad a rubéola [122].

Tabla 3. Susceptibilidad a rubéola (IgG anti-virus de la rubéola negativo) en gestantes por subgrupos geográficos.

Subgrupo	Prevalencia (%)*	OR (IC 95%)**	<i>p</i>
Españolas	99/3632 (2.7)	Ref	
Extranjeras	21/299 (7)	2.7 (1.6 – 4.4)	<0.05
Latinoamericanas	8/108 (7.4)	2.9 (1.3 – 6)	<0.05
Norteafricanas	9/88 (10.2)	4.1 (1.9 – 8.3)	<0.05
Subsaharianas	1/9 (11.2)	4.5 (0.6 – 36)	0.64
Europeas del Este	1/60 (1.7)	0.6 (0.1 – 4.4)	0.93
Asiáticas	2/34 (5.9)	2.2 (0.5 – 9.4)	0.53

*Casos negativos/casos total (porcentaje)

**IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; Ref: categoría de referencia (OR=1)

p: valor de *p* (significación estadística) para la diferencia de prevalencias entre subgrupos (prueba de χ^2 con corrección de Yates)

1.2.1. Variables asociadas a la susceptibilidad a la rubéola en gestantes españolas

Relación con número de hijos previos

El riesgo de susceptibilidad a la rubéola en función del número de hijos previos ha sido superior en nulíparas (3.9%) que en aquellas con hijos previos (1.9%) (Tabla 4). La vacunación en el postparto inmediato de aquellas gestantes seronegativas frente a rubéola detectadas en el control serológico normal de embarazo podría justificar esta menor susceptibilidad en embarazadas multíparas.

Tabla 4. Susceptibilidad a rubéola (IgG anti-virus de la rubéola negativo) en gestantes autóctonas por hijos previos.

	Subgrupo	Prevalencia (%)*	OR (IC 95%)	<i>p</i>
Hijos	Nulípara	56/1422 (3.9)	2.06 (1.38-3.09)	<0.05
	1 o más	43/2210 (1.9)	Ref	

*Casos negativos/casos total (porcentaje)

**IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; Ref: categoría de referencia

p: valor de *p* (significación estadística) para la diferencia de prevalencias entre subgrupos (prueba de χ^2 con corrección de Yates)

Relación con la edad

Se ha observado una asociación significativa entre menor edad y la susceptibilidad a la rubéola. La diferencia alcanzó significación estadística en el grupo de gestantes menores de 20 años (Tabla 5). La susceptibilidad a la rubéola en el grupo con menos de 20 años casi cuadruplica al que presentan las mayores de 35 años. La mayor seroprevalencia con la edad puede deberse a la mayor exposición al virus salvaje en mujeres de más edad o bien a que al aumentar la edad aumenta el número de gestantes que ya han tenido hijos anteriores, con lo que su detección previa de susceptibilidad se habría resuelto con vacunación en el postparto inmediato.

Tabla 5. Edad y susceptibilidad a rubéola en gestantes autóctonas.

Edad	Prevalencia (%)*	OR (IC 95%)**	<i>p</i>
<20	19/288 (6.6)	3.96 (1.86-8.45)	<0.05
20-25	14/395 (3.5)	2.06 (0.92-4.59)	0.10
26-30	20/854 (2.3)	1.34 (0.64-2.83)	0.55
31-35	35/1466 (2.4)	1.37 (0.69-2.72)	0.45
>35	11/629 (1.7)	Ref	

*Casos negativos/casos total (porcentaje)

**IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; Ref: categoría de referencia

p: valor de *p* (significación estadística) para la diferencia de prevalencias entre subgrupos (prueba de χ^2 con corrección de Yates)

1.3. Prevalencia IgG anti-*T. gondii*

La prevalencia de IgG anti-*T. gondii* en el total de mujeres estudiadas ha sido del 17%. (601/3541). En mujeres nacidas en España la seroprevalencia ha resultado del 14.4% y en mujeres nacidas fuera de España significativamente mayor, de un 44%. En la Tabla 6 queda reflejada la prevalencia de IgG anti-*T. gondii* y su distribución por subgrupos de población.

La prevalencia de toxoplasmosis al comparar autóctonas con extranjeras fue significativamente mayor en casi todos los subgrupos de extranjeras, pero especialmente en el grupo de gestantes procedentes del norte de África (54.3%) y en latinoamericanas (48,6%). En los demás subgrupos de gestantes obtuvimos los siguientes valores de seroprevalencia: Subsaharianas, un 40%; gestantes de Europa del Este, un 39%; no se encontraron diferencias significativas cuando la comparación se hizo con mujeres procedentes de Asia (Tabla 6).

Tabla 6. Prevalencia de anticuerpos frente a T. gondii (IgG anti-T. gondii) por subgrupos de gestantes.

Subgrupo	Prevalencia (%)*	OR (IC del 95%)**	p
Españolas	467/3234 (14.4)	Ref	
Extranjeras	135/307 (44)	4.6 (3.6-5.9)	<0.05
Latinoamericanas	53/109 (48.6)	5.6 (3.8-8.3)	<0.05
Norteafricanas	51/94 (54.3)	7 (4.6-10.6)	<0.05
Subsaharianas	4/10 (40)	3.9 (1.1-14)	<0.05
Europeas del Este	23/59 (39)	3.8 (2.2-6.4)	<0.05
Asiáticas	4/35 (11.4)	0.7 (0.2-2.2)	0.8

*Casos positivos/casos total (porcentaje)

**IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; Ref: categoría de referencia

p: valor de p (significación estadística) para la diferencia de prevalencias entre subgrupos (prueba de χ^2 con corrección de Yates)

La baja seroprevalencia frente a *T. gondii* encontrada en nuestro estudio en gestantes españolas (14.4%) es similar a la hallada por otros autores recientemente en otros puntos de España como Elche (11.2%) [87] y Albacete (16%) [31], pero mucho menor al 28% encontrado por Muñoz et al. (2004) en Cataluña. Estudios llevados a cabo hace más de 20 años en Granada encontraron una prevalencia de toxoplasmosis del 30% [123], mucho mayor al comparar con nuestro resultado de sólo el 14.4%; esta disminución de seroprevalencia en el tiempo, que también se ha constatado en otros estudios en nuestro país [32;79;80] puede estar relacionada con las mejoras en la higiene alimentaria y las condiciones socioeconómicas ocurridas en nuestro país en las últimas décadas.

La gran diferencia de seroprevalencia que hemos encontrado entre mujeres inmigrantes y las nacidas en España (excepto en las procedentes de Asia) sugiere que la mayoría de las mujeres inmigrantes adquirieron la infección en su país de origen donde las prevalencias comunicadas son muy elevadas [124-126].

La prevalencia en diferentes países se relaciona con los hábitos de alimentación cárnica, la ingestión de productos hortícolas contaminados con tierra, la presencia de gatos en el hogar, la ruralización de las viviendas y otros muchos factores menos determinados [127].

Así, en Sudamérica la seroprevalencia en gestantes se encuentra por encima del 50%, alcanzando valores de hasta el 80% en determinadas áreas de Brasil [124].

Nuestros resultados en gestantes norteafricanas también son acordes con las tasas de prevalencia encontradas en Marruecos en población gestante, que se encuentran alrededor del 50% [125].

Las elevadas tasas que hemos obtenido en el grupo de gestantes del este europeo, formado por mujeres de origen rumano y ruso, también es un reflejo de los datos de prevalencia en su país de origen, como por ejemplo Rumanía en la que se han comunicado tasas entre el 40% y 57% [128;129].

De igual modo la baja seroprevalencia encontrada en mujeres asiáticas seguramente es reflejo de esta misma situación en su país, donde se han comunicado bajas tasas de infección [130].

1.3.1. Variables asociadas a la susceptibilidad a la toxoplasmosis en gestantes españolas.

Relación con número de hijos previos

Las mujeres con embarazos previos presentan una mayor seroprevalencia de IgG frente a *T. gondii* que las nulíparas. De hecho, en función del número de hijos previos, la susceptibilidad a toxoplasmosis ha sido casi tres veces superior en nulíparas que en multíparas (OR=2.68; $p<0.05$) (Tabla 7). Posiblemente esta mayor prevalencia en multíparas se relacione con la mayor edad media de este grupo y, por tanto, con un mayor tiempo de exposición.

Tabla 7. Prevalencia de toxoplasmosis en gestantes autóctonas por hijos previos.

	Subgrupo	Prevalencia (%)*	OR (IC 95%)	<i>p</i>
Hijos	Nulípara	192/1252 (15.4)	Ref	
	1 o más	648/1982 (32.7)	2.68 (2.23-3.21)	<0.05

*Casos positivos/casos total (porcentaje)

**IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; Ref: categoría de referencia

p: valor de *p* (significación estadística) para la diferencia de prevalencias entre subgrupos (prueba de χ^2 con corrección de Yates)

Relación con la edad

La seroprevalencia de anticuerpos anti-*T.gondii* se incrementó con la edad de forma significativa desde el 9% en el grupo de mujeres menores de 20 años a casi el 17% en las mayores de 35 años (Tabla 8). En todos los grupos la prevalencia fue aumentando, alcanzando significación estadística en el grupo de 31-35 años, en las mayores de 35 años e incluso en el grupo de 26 a 30 años. Los resultados en las mujeres más jóvenes tienen especial interés epidemiológico porque refleja infecciones adquiridas en años más recientes. En nuestro estudio la seroprevalencia en mujeres gestantes menores de 25 años es baja y similar a la descrita en la provincia de Albacete en mujeres de la misma edad [31]. El aumento de seroprevalencia con la edad puede deberse al mayor tiempo en riesgo de adquirir la infección al aumentar la edad, o bien a las mejoras en condiciones higiénico alimentarias en años más recientes que justificaran la menor prevalencia en el grupo de menor edad.

Tabla 8. Edad y prevalencia de toxoplasmosis en gestantes autóctonas.

Edad	Prevalencia (%)*	OR (IC 95%)**	<i>p</i>
<20	26/282 (9.2)	Ref	
20-25	36/341 (10.5)	1.1 (0.6-1.9)	0.6
26-30	120/843 (14.2)	1.6 (1-2.5)	<0.05
31-35	191/1215 (15.7)	1.8 (1.2-2.8)	<0.05
>35	94/553 (16.9)	2.0 (1.2-3.2)	<0.05

*Casos positivos/casos total (porcentaje)

**IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; Ref: categoría de referencia

p: valor de *p* (significación estadística) para la diferencia de prevalencias entre subgrupos (prueba de χ^2 con corrección de Yates)

1.4. Prevalencia de anticuerpos específicos anti-*T. pallidum*

La presencia de anticuerpos específicos frente a *T. pallidum* se encontró en 14 de 4.140 (0.3%) gestantes a las que se les realizó esta determinación. El ensayo VDRL fue negativo en todas las muestras en las que se detectaron anticuerpos específicos frente a *T. pallidum*; no obstante en diez casos se administró penicilina como tratamiento y como prevención de infección congénita al no tenerse evidencia de tratamiento previo de la sífilis. En seis casos la gestante conocía su situación respecto a la sífilis con anterioridad a la gestación, y en los ocho restantes la presencia de anticuerpos frente a *T. pallidum* se detectó por primera vez en el cribado serológico del embarazo.

La presencia de anticuerpos específicos anti *T. pallidum* fue significativamente mayor en extranjeras que españolas (3.5% vs. 0.07%, OR=46; $p<0.05$). La seroprevalencia obtenida en nuestro estudio en autóctonas es similar a la de otros estudios y siempre se sitúa por debajo de 0.5% [131]. Ramos et al. comunicaron en 2007 [87] una prevalencia del 0.3% en población gestante extranjera residente en Elche frente al 0% en autóctonas. El hecho de que estos autores investiguen sólo sífilis mediante RPR explicaría las diferencias con nuestro estudio. Si en nuestro estudio el cribado serológico a las embarazadas se hubiese realizado con un método no treponémico (VDRL o RPR), la tasa de sífilis obtenida habría sido también del 0%; aunque el CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) [132] sigue recomendando realizar el cribado mediante ensayos no treponémicos, también admite el empleo de ensayos treponémicos automatizados en laboratorios con elevado volumen de muestras como ELISA o CLIA, y, en tal caso, ante un positivo ensayar con una prueba no treponémica. Si existen discordancias entre ambas, es necesario realizar otro ensayo treponémico tradicional, que en caso de ser positivo es necesario el tratamiento de la gestante no tratada previamente, independientemente del resultado del test no treponémico [132]. En nuestro estudio únicamente están incluidas las gestantes con ELISA treponémico positivo y confirmado con otra prueba que detecta anticuerpos específicos como es el TPHA.

Por subgrupos, la mayor tasa de infección correspondió a las gestantes de Europa del Este (11.5%) (OR=165; $p<0.05$) y latinoamericanas (3.5%)

(OR=46.7; $p<0.05$). En ninguno de los casos se trataba de sífilis con VDRL positivo, y se clasificaron como sífilis con tiempo de evolución indeterminado. El resto de resultados viene reflejado en la Tabla 9. Desconocemos si el contacto con *T. pallidum* en gestantes de origen sudamericano y de Europa del Este ha sucedido en su país de origen, donde las tasas de sífilis son más altas que en España [133], o bien éste ha tenido lugar en nuestro país, pues generalmente se trata de un colectivo de mayor vulnerabilidad social con menor accesibilidad a los mensajes de prevención.

En nuestro estudio no se detectaron anticuerpos anti-*T. pallidum* en el grupo de embarazadas procedentes de África, sin embargo son países donde se han comunicado altas tasas de sífilis en gestantes [134;135]. Esto podría ser debido al bajo número de individuos de este grupo en nuestra serie.

De cualquier forma, a pesar de la baja prevalencia de esta infección en las gestantes españolas tanto en éste como en otros estudios (< 0,5%), la sencillez y bajo coste del diagnóstico, la eficacia del tratamiento para la madre y el feto, y la potencial gravedad del daño evitado justifican, a nuestro juicio, que se mantenga en este estudio.

*Tabla 9. Prevalencia de anticuerpos anti-*T. pallidum* por subgrupos de gestantes.*

Subgrupo	Prevalencia (%)*	OR (IC del 95%)**	<i>p</i>
Españolas	3/3825 (0.07)	Ref	
Extranjeras	11/315 (3.5)	46 (12.8-166)	<0.05
Latinoamericanas	4/113 (3.5)	46.7 (10.3-211.4)	<0.05
Norteafricanas	0/94 (0)	NC	
Subsaharianas	0/13 (0)	NC	
Europeas del Este	7/61 (11.5)	165.1 (41.6-655.7)	<0.05
Asiáticas	0/34 (0)	NC	

*Casos positivos/casos total (porcentaje)

**IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; NC: no calculado; Ref: categoría de referencia

p: valor de *p* (significación estadística) para la diferencia de prevalencias entre subgrupos (prueba de χ^2 con corrección de Yates)

1.5. Prevalencia frente al VIH

Únicamente se confirmó la infección por VIH en siete de las 4.168 gestantes a las que se realizó esta determinación, lo que supone una tasa del 0.16%. De las siete gestantes con anticuerpos anti-VIH, cuatro (57.14%) fueron diagnosticadas por primera vez en el transcurso del embarazo y el resto conocía su estado de portadora previamente a la gestación.

La prevalencia anti VIH en madres de RN en diferentes comunidades autónomas de España oscila entre 0.14% y 0.19% [90], entre los que se encuentra el 0.16% obtenido en nuestro estudio.

En la Tabla 10 queda reflejada la prevalencia de anticuerpos anti-VIH y su distribución por subgrupos de población.

El riesgo de infección por VIH es significativamente mayor en extranjeras cuando se compara frente a nativas (0.9% vs 0.1%, OR=8.3; $p<0.05$). Al analizar este riesgo por subgrupos únicamente parece significativo el hecho de ser originario del África Subsahariana (11.8%), aunque podría existir un sesgo debido al escaso número ($n=17$) existente en esta muestra de gestantes subsaharianas. No obstante, la mayoría de los nuevos diagnósticos en mujeres en nuestro país corresponden a mujeres extranjeras, siendo las que provienen de África y Latinoamérica las más numerosas [136].

En España existe un número importante de estudios poblacionales sobre la prevalencia del VIH. En población general la seroprevalencia es inferior al 0.5% en diversos estudios realizados [90]. En inmigrantes, la seroprevalencia encontrada depende fundamentalmente del origen de la población estudiada. Así en subsaharianos se han encontrado tasas del 4%, en latinoamericanos del 2.1% y en europeos del este, del 1.4% [137;138].

Tabla 10. Prevalencia de anticuerpos contra el virus de la inmunodeficiencia humana (anti-VIH) por subgrupos de gestantes.

Subgrupo	Prevalencia (%)*	OR (IC del 95%)**	<i>p</i>
Españolas	4/3823 (0.1)	Ref	
Extranjeras	3/345 (0.9)	8,3 (1.8-37.6)	<0.05
Latinoamericanas	0/120 (0)	NC	
Norteafricanas	1/99 (1)	9.7 (1.0-88)	0.2
Subsaharianas	2/17 (11.8)	127.3 (21.6-748.8)	<0.05
Europeas del Este	0/72 (0)	NC	
Asiáticas	0/37 (0)	NC	

*Casos positivos/casos total (porcentaje)

**IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; NC: no calculado; Ref: categoría de referencia

p: valor de *p* (significación estadística) para la diferencia de prevalencias entre subgrupos (prueba de χ^2 con corrección de Yates)

Al igual que sucede en el caso de la sífilis, desconocemos si los diagnósticos en inmigrantes son infecciones importadas o adquiridas en España, ya que este colectivo procede en general de países con mayor prevalencia de VIH y otras enfermedades de transmisión sexual y por otro lado presentan condiciones de mayor vulnerabilidad social y dificultades en el acceso a los mensajes de prevención (consulta prenatal) lo que facilita la adquisición de la infección en nuestro país. La menor utilización de algunos servicios sanitarios por parte de la población inmigrante se ha observado en otros trabajos realizados en España sobre diferentes aspectos sanitarios relacionados con la inmigración [139].

1.6. Prevalencia de Hepatitis B

Se detectó HBsAg en 27 de las 4.169 gestantes y ha resultado una prevalencia en población gestante global del 0.64%. De las 27 gestantes portadoras 14 (51.8%) eran previamente conocidas antes del cribado serológico por embarazo, y en el resto el estado de portador se detectó por primera vez en el control serológico del embarazo.

Se realizó el resto de marcadores de hepatitis B a las 27 muestras positivas para HBsAg. El 100% de las gestantes presentó anticuerpos IgG anti-HBc y 26 (96.3%) presentaban anticuerpos anti-HBe. Solamente se detectó un caso (3.7%) con antígeno “e” (HBeAg) en una gestante de origen asiático.

Al comparar población gestante autóctona y extranjera encontramos una tasa significativamente mayor de portadoras en las embarazadas extranjeras (2.6 vs. 0.47, OR=5.7; $p<0.05$). La mayor diferencia en gestantes portadoras correspondió a la comparación entre autóctonas y asiáticas y del este europeo donde se encontraron prevalencias del 8% y 6.9%, respectivamente (Tabla 11).

En un estudio epidemiológico realizado en atención primaria en nuestra provincia en 1990 [140] se comunicó una prevalencia en embarazadas del 3%. El hecho de que este estudio se basara en una población de bajo nivel socioeconómico y que se realizara antes de la introducción de la vacuna en RN de modo universal explicaría las tasas de portadoras de hepatitis B tan elevadas. La vacuna contra la hepatitis B se introdujo en Cataluña en 1991, y en 1996 se incorporó al calendario nacional de vacunación. Estudios más recientes sobre prevalencia de hepatitis B en gestantes en otras zonas de España ofrecen resultados similares al nuestro, como el 0.8% en el área sanitaria de Gijón [96], el 0.4% en Salamanca [71] o el 0.7% en Navarra [95]; sólo en Cataluña la prevalencia global es más baja, donde las portadoras representan únicamente el 0.1% [97].

Tabla 11. Prevalencia de antígeno de superficie de la hepatitis B (HBsAg) por subgrupos de gestantes.

Subgrupo	Prevalencia (%)*	OR (IC del 95%)**	<i>p</i>
Españolas	18/3825 (0.47)	Ref	
Extranjeras	9/344 (2.6)	5.7 (2.5-66.3)	<0.05
Latinoamericanas	0/121 (0)	NC	
Norteafricanas	0/98 (0)	NC	
Subsaharianas	1/17 (5.9)	13.2 (1.6-105)	0.08
Europeas del Este	5/71 (6.9)	16 (5.7-44.4)	<0.05
Asiáticas	3/37 (8.1)	18.6 (5.2-66.3)	<0.05

*Casos positivos/casos total (porcentaje)

**IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; NC: no calculado; Ref: categoría de referencia

p: valor de *p* (significación estadística) para la diferencia de prevalencias entre subgrupos (prueba de χ^2 con corrección de Yates)

Las tasas tan elevadas de portadoras de hepatitis B observadas en nuestro estudio en mujeres de procedencia asiática y de Europa del este, pueden relacionarse con la elevada endemicidad de hepatitis B en su país de origen; de hecho, la prevalencia de hepatitis B en población general de China es del 7% [141] y en Rumanía se sitúa entre el 4% y 6% [142].

En España se han realizado estudios con inmigrantes, embarazadas o población general de distintos países, encontrando elevadas tasas de portadoras de hepatitis B principalmente en gestantes asiáticas, africanas y de Europa del este [97;138;139]. En un trabajo realizado por Salleras et al. en Cataluña encontraron una prevalencia de anticuerpos anti-HBc (marcador hepatitis B pasada) en gestantes asiáticas de 27.6% y en africanas de 18.8%, frente al 3.7%, 3.3% y 4.6% en gestantes españolas, europeas y americanas, respectivamente [97]. Ramos et al. en estudios en población inmigrante residente en Elche ponen de manifiesto que la prevalencia de hepatitis B depende de la zona geográfica de la que proceda el inmigrante, siendo más alta entre los originarios de África y Europa del este [138].

1.7. Cumplimiento del control serológico habitual frente a los agentes de transmisión vertical en gestantes del Área Norte de Granada

De forma global en nuestro estudio hemos obtenido un alto grado de cumplimiento en cuanto a peticiones serológicas por agente se refiere.

En el periodo de estudio se han incluido 4.171 gestantes que son de las que se disponía algún resultados serológico en nuestra sistema informático de laboratorio. El número de partos en nuestro hospital durante ese periodo ha sido de 4205, por lo que prácticamente todas las embarazadas se han realizado control serológico. Posiblemente la diferencia entre el numero de embarazadas que han dada a luz en nuestro hospital y el numero de gestantes de las que disponemos de resultados serológicos es debida a la movilidad de las embarazadas desde otros puntos geográficos a nuestro hospital para dar a luz.

Del total de gestantes del estudio, en 3.931 (94.2%) se solicitó determinación de anticuerpos IgG anti-virus de la rubéola y 3.541 (85%) tenían al menos una determinación de IgG anti-*T. gondii* realizada durante el embarazo. Para el caso de la sífilis, VIH y virus de la hepatitis B se solicitaron 4.140 (99.2%), 4.168 (100%) y 4.169 (100%) peticiones, respectivamente.

De las 3.931 gestantes a las que se les solicitó IgG frente a rubéola en el periodo de estudio se disponía de antecedentes serológicos por embarazo previo en 1882 casos (47.9%), siendo estos antecedentes positivos en el 97% (n=1.825) de ellos. Puesto que un resultado positivo refleja inmunidad permanente, no siendo necesarias determinaciones posteriores en ningún otro momento [63;64;143], éstas 1.825 determinaciones se han solicitado y realizado de modo innecesario.

Para el caso de toxoplasmosis se solicitaron 3.541 serologías IgG frente a *T. gondii* en gestantes. De éstas, se disponía de antecedentes serológicos por embarazo previo en 280 casos (7.9%), siendo estos antecedentes positivos en 260 (92.8%). Al igual que en el caso del virus de la rubéola, la infección congénita por *T. gondii* sólo se produce como consecuencia de una primoinfección en la gestante, de aquí que las recomendaciones de la SEIMC, y el Proceso Asistencial “embarazo, parto y puerperio” en Andalucía establecen que no es necesario repetir esta determinación serológica en embarazadas en

las que esté documentada previamente su inmunidad en embarazos previos [63;64;143]. Se han realizado de modo innecesario 260 determinaciones anti-*T. gondii* en el periodo de estudio. Por tanto, el número de serologías frente a rubéola y *T. gondii* solicitadas de modo innecesario a gestantes en un año fue de 2.085.

Las determinaciones innecesarias realizadas ocasionaron un coste global de 5.546,1 Unidades Relativas de Valor (URV). El equivalente monetario de este coste es de difícil cálculo, sólo es posible conocer el coste en fungibles; teniendo en cuenta que una determinación tiene un precio aproximado de 2 euros, el gasto únicamente en reactivos sería de 4.170 euros.

2. PREVALENCIA DE OTROS AGENTES NO INCLUIDOS EN EL CONTROL NORMAL DEL EMBARAZO

2.1. Prevalencia IgG anti-erythrovirus B19 en gestantes españolas

El porcentaje de inmunidad de las gestantes analizadas fue del 61.4% (209/340) (IC del 95%, 56.2-66.4%). Este valor ha resultado similar al 60% de prevalencia comunicado en otros puntos de la geografía española [102;103], aunque superior al 35% comunicado por Gratacos sobre 1.600 gestantes de Barcelona [43].

Nuestros resultados son acordes también a los obtenidos en otros países europeos como Finlandia donde se han comunicado seroprevalencias en este grupo del 58% [144] o Dinamarca con resultados algo mayores (65%) [115].

Los valores de prevalencia en todos los grupos de edad han sido similares y sobre el 60%, excepto para el grupo de mayores de 35 años donde la seroprevalencia obtenida, aunque de modo no significativo, ha sido mayor que en el resto de los grupos con un 72.7% (Tabla 12). Aunque el aumento en las tasas en función de la edad no ha resultado significativo en nuestro estudio, sí se ha comunicado en otros estudios realizados en nuestro país [104;145]. Esto podría deberse al menor número de pacientes de nuestro estudio o bien a una mayor incidencia de infección en nuestra área asistencial en población más joven. De hecho la infección por erythrovirus B19 es cosmopolita y la prevalencia de IgG aumenta con la edad según la localización geográfica y el periodo desde el último brote epidémico de la enfermedad. Así, en Japón, la seropositividad en grupos menores de 20 años corresponde a un 20% y en grupos mayores de 60 años de edad es de 80% [146]. En Inglaterra y Gales, la tasa de seropositividad es 5% a 15% en niños de 1-5 años, 50% a 60% en adolescentes y adultos jóvenes, y más de 85% en grupos sobre 70 años de edad [147]. En Estados Unidos, la seroprevalencia es de 2% en niños menores de 5 años y de 50% en los adultos mayores de 20 años [148]. En Brasil, se ha observado una prevalencia del 35% en niños menores de 5 años, mientras que en niños de 11 a 15 años se obtuvo casi un 80% y un 90% en adultos que rondaban los 50 años [149;150]. Es posible que se produzca una estabilización

de las cifras de seroprevalencia por encima de los 16-20 años, tras un rápido incremento en la adolescencia.

No hemos encontrado ninguna asociación entre la prevalencia de inmunidad por erythrovirus B19 y el lugar de residencia; así en gestantes procedentes de medio urbano ésta ha sido del 59.6%, mientras que en las residentes en medio rural ha sido del 63.5% (Tabla 13). Nuestros resultados son acordes con los comunicados por Suarez et al en 2002 [103] en el estudio realizado en gestantes en Gijón.

Tabla 12. Inmunidad frente a erythrovirus B19 en gestantes por grupos de edad.

Grupo edad	Prevalencia (%)*	IC 95%**	OR (IC95%)	<i>p</i>
<20	22/37 (59.4)	43.4-73.6	Ref	
20-25	76/126 (60.3)	51.5-68.4	1.03 (0.5-2.1)	0.9
26-30	85/138 (61.5)	53.2-69.2	1.09 (0.5-2.2)	0.9
31-35	18/28 (64.2)	45.8-79.2	1.22 (0.4-3.3)	0.8
>35	8/11 (72.7)	43.4-90.2	1.81 (0.4-7.9)	0.6

*Casos positivos/casos total (porcentaje)

**IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; Ref: categoría de referencia

p: valor de *p* (significación estadística) para la diferencia de prevalencias entre subgrupos (prueba de χ^2 con corrección de Yates)

Tabla 13. Inmunidad frente a erythrovirus B19 en gestantes por lugar de residencia.

Hábitat	Prevalencia (%)*	IC 95%**	OR (IC95%)	<i>p</i>
Urbano	139/233 (59.6)	53.2-65.7	Ref	
Rural	68/107(63.5)	54.1-72	1.17 (0.7-1.8)	0.57

*Casos positivos/casos total (porcentaje)

**IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; Ref: categoría de referencia

p: valor de *p* (significación estadística) para la diferencia de prevalencias entre subgrupos (prueba de χ^2 con corrección de Yates)

2.2. Prevalencia IgG anti-virus varicela-zóster

La prevalencia obtenida de IgG anti-virus varicela-zóster en el total de gestantes ha sido del 98% (345/352) (IC del 95%, 95.9-99.0%).

Plans et al en un estudio llevado a cabo en Cataluña, con objeto de determinar la seroprevalencia de anticuerpos anti-virus varicela-zóster en mujeres en edad fértil, obtuvieron un valor global de protección del 96.1%, valor semejante al encontrado por nosotros en Granada [107].

Estudios seroepidemiológicos llevados a cabo en países desarrollados obtienen unos valores de seroprevalencia en gestantes similar a la observada en nuestro estudio [106;151].

Si parecen existir diferencias cuando estos estudios se comparan con los realizados en gestantes de países tropicales donde se han comunicado niveles de protección al virus varicela-zóster en torno al 80% [152], lo que es reflejo de una baja transmisión de virus varicela-zóster entre niños y adultos en estas poblaciones [153].

Actualmente la vacunación frente a la varicela se encuentra incluida en el calendario vacunal de Andalucía y del resto de CCAA de España para niños entre 11 y 12 años que no hayan pasado la enfermedad o no hayan sido vacunados con anterioridad, con el objetivo de disminuir la mortalidad e incidencia de varicela y herpes-zóster. Sin embargo no se contempla la vacunación a mujeres en edad reproductiva. Países como Estados Unidos y Alemania sí recomiendan la vacunación tanto en adolescentes como en mujeres en edad fértil susceptibles a la infección [106;154-156]. Sería recomendable introducir en España la vacunación en este colectivo, previo cribado del estatus inmune por 2 razones: (i) la susceptibilidad, sobre todo en las gestantes más jóvenes [107], es mayor y (ii) los programas de inmunización en España en niños de 11-12 años necesitarán más de 20 años para conseguir la protección en las mujeres en edad fértil.

En nuestro estudio la prevalencia en gestantes de menos de 20 años ha resultado del 94%; en el grupo entre 20 y 25 años del 97.4% y del 98.7% en el grupo de 26 a 30 años. A edades mayores de 30 años todas las gestantes presentaban protección a la infección por varicela aunque estas diferencias no han resultado significativas (Tabla 14). En el estudio de Plans, los autores no

encuentran asociación entre seroprevalencia y lugar de nacimiento, nivel educacional o lugar de residencia (urbano o rural); si encuentran en cambio un aumento significativo de la prevalencia con la edad desde el 93.9% en el grupo 15-24 años al 98% en el grupo de más de 35 años [107]. En nuestro trabajo, aunque hemos visto este incremento de prevalencia con la edad (Tabla 14), los resultados no han sido significativos, posiblemente por el bajo número de individuos de mayor edad incluidos en nuestro estudio.

Aparte de la edad también estudiamos la variable lugar de residencia. Sin embargo, la prevalencia de varicela no se asoció al lugar de residencia [107], de hecho las prevalencias en ambos grupos rural y urbano fueron similares, 94% y 98% (Tabla 15).

Tabla 14. Inmunidad frente a varicela en gestantes por grupos de edad.

Grupo edad	Prevalencia (%)*	IC 95%**	OR (IC95%)	<i>p</i>
<20	32/34 (94.1)	80.9-98.3	Ref	
20-25	115/118 (97.4)	92.7-99.1	2.3 (0.38-14.9)	0.6
26-30	157/159 (98.7)	95.5-99.6	4.9 (0.66-36.1)	0.2
31-35	30/30 (100)	NC	NC	
>35	11/11 (100)	NC	NC	

*Casos positivos/casos total (porcentaje)

**IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; NC: no calculado; Ref: categoría de referencia

p: valor de *p* (significación estadística) para la diferencia de prevalencias entre subgrupos (prueba de χ^2 con corrección de Yates)

Tabla 15. Inmunidad frente a varicela en gestantes por lugar de residencia.

Hábitat	Prevalencia (%)*	IC 95%**	OR (IC95%)	<i>p</i>
Urbano	240/245 (98)	95.3-99.1	2.85 (0.8-9.5)	0.15
Rural	101/107 (94)	88.3-97.4	Ref	

*Casos positivos/casos total (porcentaje)

**IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; Ref: categoría de referencia

p: valor de *p* (significación estadística) para la diferencia de prevalencias entre subgrupos (prueba de χ^2 con corrección de Yates)

2.3. Prevalencia de IgG anti-CMV

La prevalencia de anticuerpos IgG anti-CMV en el total de mujeres estudiadas ha sido del 64.3% (193/300) (IC del 95%, 58.7-69.5%).

Las cifras de seroprevalencia en la población general son variables en todo el mundo. Los datos de seroprevalencia en la población de gestantes tienen interés epidemiológico pues nos permiten conocer a priori la parte de éstas susceptible de sufrir una primoinfección. Aunque la infección congénita puede producirse como consecuencia de una reinfección en mujeres con inmunidad preconcepcional, ésta se produce con más frecuencia y con mayor gravedad si la infección ocurre en gestantes previamente seronegativas, pues la presencia de anticuerpos preconceptionales proporciona al feto una protección parcial.

En España varios estudios de prevalencia en mujeres han mostrado seroprevalencias del 75% [157] resultando una cifra superior a la obtenida en nuestro estudio para gestantes de Granada con un 64%.

Los estudios de seroprevalencia frente a CMV en población gestante en diferentes países europeos oscilan entre el 40 y el 70% [47], valores entre los que se encuentra el 64% obtenido en población embarazada de nuestra área asistencial. A medida que nos alejamos de nuestro entorno socioeconómico las cifras de seroprevalencia se incrementan significativamente, llegando a valores superiores al 90% en países como Turquía [158], Taiwan [159] o Brasil [160].

En cuanto a la distribución por edad, hemos encontrado que la tasa más baja ha correspondido al grupo de mujeres más jóvenes (48.3%) y la más alta a aquellas con edad mayor de 35 años (80%) (Tabla 16). En España De Ory et al. en 1998 encontraron también un aumento de la seroprevalencia con edad [157]. Sin embargo, las tasas encontradas por estos autores en todos los grupos de edad fueron superiores a los obtenidos en nuestro estudio. Es posible que el aumento en la seroprevalencia frente a CMV en relación con la edad sea en parte consecuencia de determinados cambios higiénico-sanitarios, de manera que los grupos más jóvenes de población se hubieran beneficiado de las mejoras en los hábitos higiénicos alcanzadas en los últimos años, estando por tanto sujetos a un menor riesgo de infección. Esto podría

explicar la menor seroprevalencia tanto global como en todos los grupos de edad obtenidos en nuestro trabajo.

En cuanto a la distribución en función del lugar de residencia no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas pues la prevalencia ha sido del 62.8% y del 67.3% en gestantes residentes en medio urbano y rural, respectivamente (Tabla 17).

Tabla 16. Seroprevalencia IgG anti-CMV en gestantes por grupos de edad.

Grupo edad	Prevalencia (%)*	IC 95%**	OR (IC95%)	<i>p</i>
<20	14/29 (48.2)	31.3-65.5	Ref	
20-25	58/98 (59.2)	49.2-68.3	1.5 (0.6-3.5)	0.4
26-30	92/137 (67.1)	58.9-74.4	2.2 (1-4.9)	0.08
31-35	19/26 (73)	53.9-86.3	2.9 (1-9)	0.1
>35	8/10 (80)	49.0-94.3	4.2 (0.7-23.7)	0.1

*Casos positivos/casos total (porcentaje)

**IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; Ref: categoría de referencia

p: valor de *p* (significación estadística) para la diferencia de prevalencias entre subgrupos (prueba de χ^2 con corrección de Yates)

Tabla 17. Seroprevalencia IgG anti-CMV en gestantes por lugar de residencia.

Hábitat	Prevalencia (%)*	IC 95%**	OR (IC95%)	<i>p</i>
Urbano	125/199 (62.8)	55.9-69.2	Ref	
Rural	68/101 (67.3)	57.6-75.6	1.21 (0.7-2)	0.5

*Casos positivos/casos total (porcentaje)

**IC: intervalo de confianza; OR: odds ratio; Ref: categoría de referencia

p: valor de *p* (significación estadística) para la diferencia de prevalencias entre subgrupos (prueba de χ^2 con corrección de Yates)

3. RESULTADOS DE ESTIMACIÓN DE INCIDENCIA DE TOXOPLASMOSIS EN GESTANTES

Entre 2004 y 2008 se incluyeron en el estudio de incidencia 10.043 gestantes. La suma total de tiempos en riesgo fue de 28.484 años. De las 10.043 mujeres, 39 (0.38%) tuvieron una seroconversión. La incidencia de seroconversiones fue de 1.36 por 1.000 mujeres-año (IC 95%=0.54-2.61 por 1.000 mujeres-año). En ninguno de los ocho casos con seroconversión se realizó la serología de toxoplasmosis porque se sospechara una infección por *T. gondii*.

La incidencia de infección por *T. gondii* en gestantes de Granada ha sido baja. Comparando con otros estudios realizados en nuestro país nuestro resultado fue similar al encontrado por Ramos et al. en gestantes de Elche con un 11.2% [87] y ligeramente superior al obtenido por Muñoz C et al. en un estudio multicéntrico sobre 16.000 gestantes en Barcelona con un 28.6% [32].

En nuestro trabajo el tiempo mínimo de seguimiento serológico fue de un año. Sin embargo, un individuo puede haber sido infectado y ser seronegativo para IgG anti-*T. gondii* durante los primeros días o semanas después de la infección (periodo ventana). En la toxoplasmosis la duración de este periodo es de una a dos semanas. En nuestro estudio establecimos el tiempo mínimo de seguimiento serológico en un año con objeto de que la duración del periodo ventana fuera muy pequeña en comparación con el tiempo de seguimiento.

Hay pocos estudios europeos sobre la incidencia de la infección por *T. gondii* que ofrezcan resultados ajustados por el tiempo de seguimiento de los sujetos. En estos estudios, realizados en mujeres gestantes en los años 90, la incidencia de seroconversiones por 1.000 gestaciones susceptibles (9 meses, 40 semanas o 280 días de gestación, según el estudio) fue de 2.9 en Dinamarca [161]; 0.63 en Noruega [162] y 0.51 en Suecia [163]. En algunos estudios de incidencia en mujeres gestantes, la presencia de IgM anti-*T. gondii* con IgG de baja avidéz en el primer control serológico a menudo impide saber con certeza si la infección ocurrió durante el embarazo. El diseño de nuestro estudio permite estimar la incidencia ajustada por el tiempo de seguimiento de las mujeres y evita los problemas diagnósticos causados por la persistencia de la IgM y la IgG de baja avidéz.

V. CONCLUSIONES

1. En general el control serológico en la embarazada tiene un elevado grado de cumplimiento en nuestra área asistencial, no obstante existen un exceso de peticiones de inmunidad a rubéola y toxoplasmosis lo que genera un gasto innecesario y evitable.
2. La inmunidad frente a rubéola en las gestantes del Área Norte de Granada es alta (97%), aunque existen grupos de gestantes de origen subsahariano y norteafricanas donde la tasa de protección es significativamente menor lo que supone un riesgo de infección por rubéola y por tanto de rubéola congénita.
3. La seroprevalencia frente a *T. gondii* en gestantes del Área Norte de Granada es baja (17%), especialmente en las autóctonas. Esta baja tasa de infección haría innecesario el control serológico frente a este agente al menos del modo como se está llevando a cabo en nuestra comunidad.
4. Existe una muy baja prevalencia de infección por *T. pallidum* en gestantes autóctonas de nuestra área asistencial y similar a las gestantes de origen africano y asiático. En cambio, esta prevalencia en originarias de América del sur y del este europeo ha mostrado tasas significativamente mayores.
5. La prevalencia de infección por VIH en gestantes de nuestra área asistencial es del 0.16%; es similar a la comunicada en otras CCAA de nuestro país, correspondiendo los nuevos diagnósticos a gestantes extranjeras.
6. La prevalencia de hepatitis B en gestantes autóctonas de nuestra área asistencial es baja (0.47%), siendo significativamente más elevada en las procedentes de Europa del Este (6.9%), subsaharianas (5.9%) y asiáticas (8.1%).
7. La seroprevalencia frente a erythrovirus B19 en gestantes del área norte de granada ha sido alta (61.4%) y similar a otras zonas geográficas de nuestro entorno, no viéndose significativamente afectada por la edad ni por el ambiente de residencia.
8. La seroprevalencia frente al virus varicela-zóster en gestantes del área norte de granada ha sido alta (98%) y similar a países de nuestro entorno, no viéndose significativamente afectada por la edad ni por el ambiente de residencia.

9. Un tercio de las gestantes del área norte de Granada no presentan IgG frente a citomegalovirus, y por tanto están a riesgo de primoinfección por este virus. La seroprevalencia anti CMV no se ve afectada por el ambiente de residencia de la gestante y es mayor en gestantes de mayor edad que en las más jóvenes, aunque este aumento no es significativo.

VI. BIBLIOGRAFÍA

Bibliografía

1. Sastre J., Moro C., Coto GD., De Alaiz M.: Infecciones perinatales. Infecciones congénitas. Protocolos Diagnósticos y Terapéuticos de Neonatología en Pediatría. Asociación Española de Pediatría 2008;2:153-159.
2. Klein JO, Baker CJ, Remington JS, Wilson CB: Current concepts of infections of the fetus and newborn infant; in Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ (eds): Infectious Disease of the Fetus and Newborn Infant. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2006, pp 3-25.
3. Macgregor J.D., Avery J.G.: Malaria transmission and fetal growth. Br Med J 1974;3:433-436.
4. Arvin A.M.: Relationships between maternal immunity to herpes simplex virus and the risk of neonatal herpesvirus infection. Rev Infect Dis 1991;13 Suppl 11:S953-S956.
5. Stagno S., Whitley R.J.: Herpesvirus infections of pregnancy. Part I: Cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infections. N Engl J Med 1985;313:1270-1274.
6. Miller E., Cradock-Watson J.E., Pollock T.M.: Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. Lancet 1982;2:781-784.
7. Dunn D., Wallon M., Peyron F., Petersen E., Peckham C., Gilbert R.: Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. Lancet 1999;353:1829-1833.
8. Fiumara NJ: Syphilis in newborn children. Clin Obstet Gyn 1975;18:183-189.
9. Zenker PN., Berman SM.: Congenital syphilis: Trends and recommendations for evaluation and management. Pediatr Infect Dis J 1991;10:516-522.
10. Satti KF., Ali SA., Weitkamp JH.: Congenital Infections. Part 2: Parvovirus, *Listeria*, Tuberculosis, Syphilis, and Varicella. NeoReviews 2010;11:681-695.
11. Sheffield J.S., Wendel G.D. Jr: Syphilis in pregnancy. Clin Obstet Gynecol 1999;42:97-106.
12. Goldenberg R.L., Thompson C.: The infectious origins of stillbirth. Am J Obstet Gynecol 2003;189:861-873.
13. Newell M.L.: Mechanisms and timing of mother-to-child transmission of HIV-1. AIDS 1998;12:831-837.
14. Rates of mother-to-child transmission of HIV-1 in Africa, America, and Europe: results from 13 perinatal studies. The Working Group on Mother-To-Child Transmission of HIV. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1995;8:506-510.
15. Roongpisuthipong A., Siriwasin W., Simonds R.J., Sangtaweasin V., Vanprapar N., Wasi C., Singhanati S., Mock P., Young N., Parekh B., Mastro T.D., Shaffer N.: HIV seroconversion during pregnancy and risk for mother-to-infant transmission. J Acquir Immune Defic Syndr 2001;26:348-351.

16. Garcia P.M., Kalish L.A., Pitt J., Minkoff H., Quinn T.C., Burchett S.K., Kornegay J., Jackson B., Moye J., Hanson C., Zorrilla C., Lew J.F.: Maternal levels of plasma human immunodeficiency virus type 1 RNA and the risk of perinatal transmission. Women and Infants Transmission Study Group. *N Engl J Med* 1999;341:394-402.
17. Landesman S.H., Kalish L.A., Burns D.N., Minkoff H., Fox H.E., Zorrilla C., Garcia P., Fowler M.G., Mofenson L., Tuomala R.: Obstetrical factors and the transmission of human immunodeficiency virus type 1 from mother to child. The Women and Infants Transmission Study. *N Engl J Med* 1996;334:1617-1623.
18. Ramia S., Arif M.: Perinatal transmission of hepatitis B virus infection: a recommended strategy for prevention and control. A review. *Br J Obstet Gynaecol* 1991;98:141-146.
19. Akhter S., Talukder M.Q., Bhuiyan N., Chowdhury T.A., Islam M.N., Begum S.: Hepatitis B virus infection in pregnant mothers and its transmission to infants. *Indian J Pediatr* 1992;59:411-415.
20. Chang M.H.: Natural history of hepatitis B virus infection in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2000;15 Suppl:E16-E19.
21. de Jong E.P., de Haan T.R., Kroes A.C., Beersma M.F., Oepkes D., Walther F.J.: Parvovirus B19 infection in pregnancy. *J Clin Virol* 2006;36:1-7.
22. Enders G., Miller E., Craddock-Watson J., Bolley I., Ridehalgh M.: Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet* 1994;343:1548-1551.
23. Pastuszak A.L., Levy M., Schick B., Zuber C., Feldkamp M., Gladstone J., Bar-Levy F., Jackson E., Donnenfeld A., Meschino W., : Outcome after maternal varicella infection in the first 20 weeks of pregnancy. *N Engl J Med* 1994;330:901-905.
24. Preblud S.R., Bregman D.J., Vernon L.L.: Deaths from varicella in infants. *Pediatr Infect Dis* 1985;4:503-507.
25. Kenneson A., Cannon M.J.: Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection. *Rev Med Virol* 2007;17:253-276.
26. Revello M.G., Gerna G.: Diagnosis and management of human cytomegalovirus infection in the mother, fetus, and newborn infant. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:680-715.
27. Plotkin SA., Reef S., Cooper LZ., Alford CA.: Rubella. Current concepts of infections of the fetus and newborn infant; in Remington JS., Klein JO., Wilson CB., Nizet V., Maldonado YA. (eds): *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia, Elsevier, 2011, pp 861-898.
28. Resultados de la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III 2013;1-116.
29. Carnicer-Pont D., Pena-Rey I., de Aragon V, de Ory F., Dominguez A., Torner N., Cayla J.A.: Eliminating congenital rubella syndrome in Spain: does massive immigration have any influence? *Eur J Public Health* 2008;18:688-690.

30. Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G.: Toxoplasmosis; in Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ. (eds): *Infectious Diseases of Fetus and Newborn Infant*. Philadelphia, Elsevier, 2006, pp 947-1091.
31. Bartolome J, Martinez M, Moreno L, Lorente S, Crespo M.D.: [Prevalence and incidence in Albacete, Spain, of *Toxoplasma gondii* infection in women of childbearing age: differences between immigrant and non-immigrant (2001-2007)]. *Rev Esp Salud Publica* 2008;82:333-342.
32. Munoz C, Guardia C, Juncosa T, Vinas L, Sierra M, Sanfeliu I, Bosch J, Dopico E, Lite J, Matas L, Juste C, Barranco M.: [Toxoplasmosis and pregnancy. Multicenter study of 16,362 pregnant women in Barcelona]. *Med Clin (Barc)* 2004;123:12-16.
33. Screening for syphilis infection in pregnancy: U.S. Preventive Services Task Force reaffirmation recommendation statement. *Ann Intern Med* 2009;150:705-709.
34. Herremans T, Kortbeek L, Notermans D.W.: A review of diagnostic tests for congenital syphilis in newborns. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2010;29:495-501.
35. Sendagorta E, De Lucas R, Rodriguez M.F., Ramirez P, Gonzalez-Beato M, Corral D, De Jose M.I.: Congenital syphilis, case report and epidemiologic features in Spain. *Pediatr Dermatol* 2010;27:308-309.
36. Ioannidis JPA, Abrams EJ, Ammann A et al.: Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads < 1000 copies/mL. *J Infect Dis* 2001;183:539-545.
37. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. 1-33. 2013. Madrid, Área de Vigilancia de VIH y Conductas de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH/sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología. Ref Type: Report
38. Gitlin N: Hepatitis B: diagnosis, prevention, and treatment. *Clinical Chemistry* 1997;43(8 Pt 2):1500-1506.
39. Michielsen P.P., Van Damme P.: Viral hepatitis and pregnancy. *Acta Gastroenterol Belg* 1999;62:21-29.
40. Gambarin-Gelwan M.: Hepatitis B in pregnancy. *Clin Liver Dis* 2007;11:945-63, x.
41. Jordan J.A.: Identification of human parvovirus B19 infection in idiopathic nonimmune hydrops fetalis. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:37-42.
42. Levy R, Weissman A, Blomberg G, Hagay Z.J.: Infection by parvovirus B 19 during pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1997;52:254-259.
43. Gratacos E, Torres P.J., Vidal J, Antolin E, Costa J, Jimenez De Anta M.T., Cararach V, Alonso P.L., Fortuny A.: The incidence of human parvovirus B19 infection during pregnancy and its impact on perinatal outcome. *J Infect Dis* 1995;171:1360-1363.
44. Sauerbrei A, Wutzler P.: The congenital varicella syndrome. *J Perinatol* 2000;20:548-554.

45. Pandolfi E., Chiaradia G., Moncada M., Rava L., Tozzi A.E.: Prevention of congenital rubella and congenital varicella in Europe. *Euro Surveill* 2009;14:16-20.
46. Dollard S.C., Grosse S.D., Ross D.S.: New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection. *Rev Med Virol* 2007;17:355-363.
47. Ludwig A., Hengel H.: Epidemiological impact and disease burden of congenital cytomegalovirus infection in Europe. *Euro Surveill* 2009;14:26-32.
48. Modlin J.F., Grant P.E., Makar R.S., Roberts D.J., Krishnamoorthy K.S.: Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 25-2003. A newborn boy with petechiae and thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2003;349:691-700.
49. Nigro G.: Maternal-fetal cytomegalovirus infection: from diagnosis to therapy. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2009;22:169-174.
50. Fowler K.B., Stagno S., Pass R.F., Britt W.J., Boll T.J., Alford C.A.: The outcome of congenital cytomegalovirus infection in relation to maternal antibody status. *N Engl J Med* 1992;326:663-667.
51. Yinon Y., Farine D., Yudin M.H.: Screening, diagnosis, and management of cytomegalovirus infection in pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 2010;65:736-743.
52. de la Hoz R.E., Stephens G., Sherlock C.: Diagnosis and treatment approaches of CMV infections in adult patients. *J Clin Virol* 2002;25 Suppl 2:S1-12.
53. Ahlfors K., Ivarsson S.A., Harris S.: Report on a long-term study of maternal and congenital cytomegalovirus infection in Sweden. Review of prospective studies available in the literature. *Scand J Infect Dis* 1999;31:443-457.
54. Naessens A., Casteels A., Decatte L., Foulon W.: A serologic strategy for detecting neonates at risk for congenital cytomegalovirus infection. *J Pediatr* 2005;146:194-197.
55. Fowler K.B., Dahle A.J., Boppana S.B., Pass R.F.: Newborn hearing screening: will children with hearing loss caused by congenital cytomegalovirus infection be missed? *J Pediatr* 1999;135:60-64.
56. Barinaga L: Citomegalovirus congénito grave tras una infección recurrente materna. *Prog Obstet Ginecol* 2007;50:110-115.
57. Sánchez P., Figueras C., Salcedo S.: Revisión prospectiva de la infección congénita y perinatal por citomegalovirus en pretérminos. XXI Congreso Nacional de Medicina Perinatal 2007.
58. Marin M.A., Fernandez M., Gonzalez M.I., Saavedra J., Barajas V, Rojo P., Ramos J.T.: [Congenital cytomegalovirus infection in the infants of HIV-infected mothers]. *An Pediatr (Barc)* 2005;62:38-42.
59. Gaytant M.A., Galama J.M., Semmekrot B.A., Melchers W.J., Sporcken J.M., Oosterbaan H.P., van Dop P.A., Huisman A., Merkus H.M., Steegers E.A.: The incidence of congenital cytomegalovirus infections in The Netherlands. *J Med Virol* 2005;76:71-75.

60. Barbi M., Binda S., Primache V., Clerici D.: Congenital cytomegalovirus infection in a northern Italian region. NEOCMV Group. *Eur J Epidemiol* 1998;14:791-796.
61. Wilson J.M., Jungner Y.G.: [Principles and practice of mass screening for disease]. *Bol Oficina Sanit Panam* 1968;65:281-393.
62. Protocolos asistenciales. Control prenatal del embarazo normal. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) 2010.
63. García I., de Ory F., Delgado A., Fuertes A., García I., Sierra M.: Estudios serológicos en la prevención de la infección congénita y perinatal. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 2004;1-26.
64. Embarazo, parto y puerperio: proceso asistencial integrado. Consejería de Salud Sevilla 2005;2:1-147.
65. Banatvala J.E., Best .M., O'Shea S., Dudgeon J.A.: Persistence of rubella antibodies after vaccination: detection after experimental challenge. *Rev Infect Dis* 1985;7 Suppl 1:S86-S90.
66. Aboudy Y., Barnea B., Yosef L., Frank T., Mendelson E.: Clinical rubella reinfection during pregnancy in a previously vaccinated woman. *J Infect* 2000;41:187-189.
67. Millar E: Rubella reinfection. *Arch Dis Child* 1990;65:820-821.
68. III Encuesta de Serovigilancia de la Comunidad de Madrid. *Bol Epidemiol Comunidad Madrid* 2002;3:3-41.
69. Dominguez A., Plans P., Costa J., Torner N., Cardenosa N., Batalla J., Plasencia A., Salleras L.: Seroprevalence of measles, rubella, and mumps antibodies in Catalonia, Spain: results of a cross-sectional study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006;25:310-317.
70. Nardone A., Tischer A., Andrews N., Backhouse J., Theeten H., Gatcheva N., Zarvou M., Kriz B., Pebody R.G., Bartha K., O'Flanagan D., Cohen D., Duks A., Giskevicius A., Mossong J., Barbara C., Pistol A., Slacikova M., Prosenc K., Johansen K., Miller E.: Comparison of rubella seroepidemiology in 17 countries: progress towards international disease control targets. *Bull World Health Organ* 2008;86:118-125.
71. Gutierrez-Zufiaurre N., Sanchez J., Munoz S., Marin R., Delgado N., Saenz M.C., Munoz J.L., Garcia J.A.: [Seroprevalence of antibodies against *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, rubella virus, hepatitis B and C virus, and HIV in pregnant women]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2004;22:512-516.
72. Gollub E.L., Leroy V., Gilbert R., Chene G., Wallon M.: Effectiveness of health education on *Toxoplasma*-related knowledge, behaviour, and risk of seroconversion in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;136:137-145.
73. Fabre E., Bartha JL., de Miguel JR., Rodríguez-Alarcón J., Dulín E., Farrán I., et al.: Grupo de consenso sobre toxoplasmosis. *Prog Obstet Ginecol* 2003;46:319-332.
74. Montoya J.G., Remington J.S.: Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2008;47:554-566.

75. Montoya J.G., Liesenfeld O., Kinney S., Press C., Remington J.S.: VIDAS test for avidity of Toxoplasma-specific immunoglobulin G for confirmatory testing of pregnant women. *J Clin Microbiol* 2002;40:2504-2508.
76. Montoya J.G.: Laboratory diagnosis of Toxoplasma gondii infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis* 2002;185 Suppl 1:S73-S82.
77. Sensini A.: Toxoplasma gondii infection in pregnancy: opportunities and pitfalls of serological diagnosis. *Clin Microbiol Infect* 2006;12:504-512.
78. Thiebaut R., Leproust S., Chene G., Gilbert R.: Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet* 2007;369:115-122.
79. Munoz C., Izquierdo C., Parra J., Ginovart G., Margall N.: Recommendation for prenatal screening for congenital toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2000;19:324-325.
80. Pujol-Rique M., Quinto L., Danes C., Valls M.E., Coll O., Jimenez De Anta M.T.: [Seroprevalence of toxoplasmosis in women of childbearing age, 1992-1999]. *Med Clin (Barc)* 2000;115:375-376.
81. Pumarola A., Salleras L., Vidal J., Canela J., Mas J., Jimenez De Anta M.T., Pumarola T., Coll J.J., de la Puente M.L.: [Prevalence of antibodies against Toxoplasma gondii, rubella virus, cytomegalovirus and herpes simplex virus in pregnant women of Catalonia]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1989;7:83-86.
82. Rodríguez-Alarcón J: Infección perinatal por toxoplasma. *Bol S Vasco-Nav Pediatr* 1997;31:17-21.
83. Guerra C., Fernandez J.: [Seroprevalence of Toxoplasma gondii in pregnant women]. *Aten Primaria* 1995;16:151-153.
84. Ribes A., Saniger J.M., Reche C., Segovia A., Peis J.I., Cruz M.C.: [Serologic study of vertically transmitted infections in pregnant women attending 3 health centers in Jaen]. *Rev Esp Salud Publica* 1996;70:313-318.
85. Alexander J.M., Sheffield J.S., Sanchez P.J., Mayfield J., Wendel G.D. Jr: Efficacy of treatment for syphilis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999;93:5-8.
86. Moreno R., Hernandez I., Estelles M.A., Tourne I., varez-Dardet C.: [Prevalence of human immunodeficiency virus infection, hepatitis B virus and syphilis in full term pregnancy]. *Med Clin (Barc)* 1992;98:768-770.
87. Ramos J.M., Milla A., Rodriguez J.C., Gutierrez F.: [Seroprevalence of antibodies against Toxoplasma gondii, rubella virus, hepatitis B virus, HIV and Treponema pallidum in foreign pregnant women in Elche (Spain)]. *Med Clin (Barc)* 2007;129:677-678.
88. Connor E.M., Sperling R.S., Gelber R., Kiselev P., Scott G., O'Sullivan M.J., VanDyke R., Bey M., Shearer W., Jacobson R.L., : Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *Pediatric AIDS Clinical Trials Group Protocol 076 Study Group. N Engl J Med* 1994;331:1173-1180.

89. Suarez A., Viejo G., Oterro L., Solis G.: [Antibody determination for the human immunodeficiency virus in pregnant women in the public health care area of Gijon, Spain]. *Med Clin (Barc)* 2001;116:517-519.
90. Seisdedos T., Diez M., Diaz A., Munoz L., Garcia A.: [Evolution of the human immunodeficiency virus seroprevalence in mothers of newborns from 8 autonomous regions (Spain), 1996-2005]. *Med Clin (Barc)* 2008;131:250-252.
91. Delgado A., Fuertes A., Guerra L., Gutiérrez C., Prieto J.: *Procedimientos en Microbiología Clínica N° 4. Serología de la embarazada*. 1993. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica 1993;4.
92. Jonas MM., Reddy RK., De Medina M., Schiff ER.: Hepatitis B infection in a large municipal obstetric population: characterization and prevention of perinatal transmission. *Am J Gastroenterol* 1990;85:277-280.
93. Chen H.L., Chang C.J., Kong M.S., Huang F.C., Lee H.C., Lin C.C., Liu C.C., Lee I.H., Wu T.C., Wu S.F., Ni Y.H., Hsu H.Y., Chen D.S., Chang M.H.: Pediatric fulminant hepatic failure in endemic areas of hepatitis B infection: 15 years after universal hepatitis B vaccination. *Hepatology* 2004;39:58-63.
94. Xu D.Z., Yan Y.P., Zou S., Choi B.C., Wang S., Liu P., Bai G., Wang X., Shi M., Wang X.: Role of placental tissues in the intrauterine transmission of hepatitis B virus. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:981-987.
95. Panizo A., Martinez V, Panizo C.: [Seroprevalence of hepatitis B virus markers in pregnant women attending a public hospital in Navarra]. *Rev Clin Esp* 1994;194:891-896.
96. Suarez A., Solis G., Otero L., Viejo G., Alvarez C., Garcia R.: [Prevalence of immunity to hepatitis viruses in pregnant women from the health area of Gijon (Spain)]. *Gastroenterol Hepatol* 2004;27:347-352.
97. Salleras L., Dominguez A., Bruguera M., Plans P., Espunes J., Costa J., Cardenosa N., Plasencia A.: Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in pregnant women in Catalonia (Spain). *J Clin Virol* 2009;44:329-332.
98. Harger J.H., Adler S.P., Koch W.C., Harger G.F.: Prospective evaluation of 618 pregnant women exposed to parvovirus B19: risks and symptoms. *Obstet Gynecol* 1998;91:413-420.
99. Adler SP., Koch WC.: Human parvovirus; in Remington JS., Klein JO., Wilson CB., Nizet V., Maldonado YA. (eds): *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. Philadelphia, Elsevier, 2011, pp 834-860.
100. Adler S.P., Manganello A.M., Koch W.C., Hempfling S.H., Best A.M.: Risk of human parvovirus B19 infections among school and hospital employees during endemic periods. *J Infect Dis* 1993;168:361-368.
101. Anderson L.J., Hurwitz E.S.: Human parvovirus B19 and pregnancy. *Clin Perinatol* 1988;15:273-286.
102. Ruiz de Alegria C., Balbas R., Herrera M.C., Martinez-Bernal M.A.: [Seroprevalence of human parvovirus B19 in ambulatory population of Cantabria, northern Spain]. *An Pediatr (Barc)* 2009;71:475-476.

103. Suarez A., Otero L., De La Guerra G.V., La Iglesia Pd, Solis G., Rodriguez A.: [Varicella and parvovirus B19 immunity among pregnant women in Gijon, Spain]. *Med Clin (Barc)* 2002;119:171-173.
104. de Ory F., Pachon I., Ramirez R., Echevarria J.M.: [Antibodies against human parvovirus B19 in the Madrid community]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999;17:364-365.
105. Smith C.K., Arvin A.M.: Varicella in the fetus and newborn. *Semin Fetal Neonatal Med* 2009;14:209-217.
106. Pinot A., Nardone A.: Varicella zoster virus vaccination policies and surveillance strategies in Europe. *Euro Surveill* 2005;10:43-45.
107. Plans P., Costa J., Espunes J., Plasencia A., Salleras L.: Prevalence of varicella-zoster antibodies in pregnant women in Catalonia (Spain). Rationale for varicella vaccination of women of childbearing age. *BJOG* 2007;114:1122-1127.
108. Adler S.P., Finney J.W., Manganello A.M., Best A.M.: Prevention of child-to-mother transmission of cytomegalovirus among pregnant women. *J Pediatr* 2004;145:485-491.
109. Baquero-Artigao F.: [Consensus document from the Spanish Society of Paediatric Infectious Diseases (SEIP) on the diagnosis and treatment of congenital cytomegalovirus infection]. *An Pediatr (Barc)* 2009;71:535-547.
110. Langer B., Caneva M.P., Schlaeder G.: Routine prenatal care in Europe: the comparative experience of nine departments of gynaecology and obstetrics in eight different countries. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999;85:191-198.
111. Knowledge and practices of obstetricians and gynecologists regarding cytomegalovirus infection during pregnancy--United States, 2007. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2008;57:65-68.
112. Sanfrutos L., González-González N.L., De la Torre J.: Infecciones de transmisión vertical (II); in Bajo Arenas J.M. *MMJCMLT* (ed): Fundamentos de Obstetricia (SEGO). Madrid, Grupo ENE Publicidad, 2007.
113. Fabre E: *Manual de Asistencia al Embarazo Normal*, ed 2. Zaragoza, Sección Española de Medicina Perinatal, 2001.
114. Lazzarotto T., Guerra B., Lanari M., Gabrielli L., Landini M.P.: New advances in the diagnosis of congenital cytomegalovirus infection. *J Clin Virol* 2008;41:192-197.
115. Valeur-Jensen A.K., Pedersen C.B., Westergaard T., Jensen I.P., Lebech M., Andersen P.K., Aaby P., Pedersen B.N., Melbye M.: Risk factors for parvovirus B19 infection in pregnancy. *JAMA* 1999;281:1099-1105.
116. Immunization surveillance, assessment and monitoring. World Health Organization 2013.
117. Vargas-Leguas H., Campins M., Juste C., Martinez X, Hermosilla E., Cabero L.: [Rubella susceptibility of immigrant pregnant women in Catalonia]. *Med Clin (Barc)* 2009;132:344-347.

118. Spika J.S., Wassilak S., Pebody R., Lipskaya G., Deshevoi S., Guris D., Emiroglu N.: Measles and rubella in the World Health Organization European region: diversity creates challenges. *J Infect Dis* 2003;187 Suppl 1:S191-S197.
119. Rafila A., Marin M., Pistol A., Nicolaiuc D., Lupulescu E., Uzicanin A., Reef S.: A large rubella outbreak, Romania--2003. *Euro Surveill* 2004;9:7-9.
120. Cutts F.T., Robertson S.E., az-Ortega J.L., Samuel R.: Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, Part 1: Burden of disease from CRS. *Bull World Health Organ* 1997;75:55-68.
121. Barrabeig I., Torner N., Martinez A., Carmona G., Ciruela P., Batalla J., Costa J., Hernandez S., Salleras L., Dominguez A., Group Of Catalonia TR: Results of the rubella elimination program in Catalonia (Spain), 2002-2011. *Hum Vaccin Immunother* 2013;9.
122. Plan Nacional de Eliminación del Sarampión y Rubéola. Total 2013. Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III 2013;1-13.
123. Gutierrez J., Rolda C., Maroto M.C.: Seroprevalence of human toxoplasmosis. *Microbios* 1996;85:73-75.
124. Bahia-Oliveira L.M., Jones J.L., zevedo-Silva J., Alves C.C., Orefice F., Addiss D.G.: Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2003;9:55-62.
125. El Mansouri B., Rhajaoui M., Sebti F., Amarir F., Laboudi M., Bchitou R., Hamad M., Lyagoubi M.: [Seroprevalence of toxoplasmosis in pregnant women in Rabat, Morocco]. *Bull Soc Pathol Exot* 2007;100:289-290.
126. Gomez J.E., Montoya M.T., Castano J.C.: A maternal screening program for congenital toxoplasmosis in Quindio, Colombia and application of mathematical models to estimate incidences using age-stratified data. *Am J Trop Med Hyg* 1997;57:180-186.
127. del Castillo F., Herruzo R.: [Risk factors for toxoplasmosis in children]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1998;16:224-229.
128. Crucerescu E., Lovin DR.: Study on specific IgG avidity as a tool for recent primary *Toxoplasma gondii* infection diagnosis. *Journal of Preventive Medicine* 2002;10:56-62.
129. Olariu TR., Darabus GH., Cretu O., Jurovits O., Giura E., Erdelan V Maricu I., Icobicu I., Petrescu C., Koreck A.: Prevalence of *Toxoplasma gondii* antibodies among women of childbearing age, in Timis County, Romania. *Lucrări ătiințifice MedicinăVeterinară* 2008;41:367-371.
130. Liu Q., Wei F., Gao S., Jiang L., Lian H., Yuan B., Yuan B., Xia Z., Liu B., Xu X., Zhu X.Q.: *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women in China. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2009;103:162-166.
131. Informe sobre el control serológico de infecciones de transmisión vertical en la mujer embarazada. Ministerio de Sanidad y Consumo 1993.

132. Discordant results from reverse sequence syphilis screening--five laboratories, United States, 2006-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2011;60:133-137.
133. ECDC publishes the annual epidemiological report 2012. *Euro Surveill* 2013;18:20418.
134. Behets F.M., Desormeaux J., Joseph D., Adrien M., Coicou G., Dallabetta G., Hamilton H.A., Moeng S., Davis H., Cohen M.S., .: Control of sexually transmitted diseases in Haiti: results and implications of a baseline study among pregnant women living in Cite Soleil Shantytowns. *J Infect Dis* 1995;172:764-771.
135. Hira S.K., Bhat G.J., Chikamata D.M., Nkowane B., Tembo G., Perine P.L., Meheus A.: Syphilis intervention in pregnancy: Zambian demonstration project. *Genitourin Med* 1990;66:159-164.
136. Área de Vigilancia de VIH y Conductas de Riesgo. Vigilancia Epidemiológica del VIH/sida en España: Sistema de Información sobre Nuevos Diagnósticos de VIH y Registro Nacional de Casos de Sida. Plan Nacional sobre el Sida - S.G. de Promoción de la Salud y Epidemiología. Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III 2013;1-33.
137. Manzardo C., Trevino B., Prat J., Cabezos J., Mongui E., Claveria I., Luis Del V, Zabaleta E., Zarzuela F., Navarro R.: Communicable diseases in the immigrant population attended to in a tropical medicine unit: epidemiological aspects and public health issues. *Travel Med Infect Dis* 2008;6:4-11.
138. Ramos J.M., Pastor C., Masia M.M., Cascales E., Royo G., Gutierrez-Rodero F.: [Health in the immigrant population: prevalence of latent tuberculosis, hepatitis B, hepatitis C, human immunodeficiency virus and syphilis infection]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2003;21:540-542.
139. Vall Mayans M., Arellano E., Armengol P., Escriba J.M., Loureiro E., Saladie P., Sanz B., Saravanya M., Vall M., Villena M.J.: [HIV infection and other sexually-transmitted infections among immigrants in Barcelona]. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20:154-156.
140. Delgado A., Bailon E., Sanchez M.R., Tara J., Sanchez M.D., Vazquez R.: [Results and analysis of research on HBsAg in pregnant women at a health center over 4 years]. *Aten Primaria* 1990;7:556-560.
141. Liang X., Bi S., Yang W., Wang L., Cui G., Cui F., Zhang Y., Liu J., Gong X., Chen Y., Wang F., Zheng H., Wang F., Guo J., Jia Z., Ma J., Wang H., Luo H., Li L., Jin S., Hadler S.C., Wang Y.: Epidemiological serosurvey of hepatitis B in China--declining HBV prevalence due to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 2009;27:6550-6557.
142. Rantala M., van de Laar M.J.: Surveillance and epidemiology of hepatitis B and C in Europe - a review. *Euro Surveill* 2008;13.
143. Sampedro A., Padilla A., Mazuelas P., Rodriguez-Granger J.: [Optimising resources in the serological screening for pregnancy]. *Aten Primaria* 2010;42:536-537.
144. Alanen A., Kahala K., Vahlberg T., Koskela P., Vainionpaa R.: Seroprevalence, incidence of prenatal infections and reliability of maternal history of varicella zoster virus, cytomegalovirus, herpes simplex virus and parvovirus B19 infection in South-Western Finland. *BJOG* 2005;112:50-56.

145. Vizcaíno MJ: Seroprevalencia de parvovirus B19. Distribución por edad y sexo. *Clin Invest Ginecol Obstet* 2002;29:352-354.
146. Yamashita K., Matsunaga Y., Taylor-Wiedeman J., Yamazaki S.: A significant age shift of the human parvovirus B19 antibody prevalence among young adults in Japan observed in a decade. *Jpn J Med Sci Biol* 1992;45:49-58.
147. Cohen B.J., Buckley M.M.: The prevalence of antibody to human parvovirus B19 in England and Wales. *J Med Microbiol* 1988;25:151-153.
148. Heegaard E.D., Brown K.E.: Human parvovirus B19. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:485-505.
149. Gaggero A., Rivera J., Calquin E., Larranaga C.E., Leon O., Diaz P., Gaggero N.: [Seroprevalence of IgG antibodies against parvovirus B19 among blood donors from Santiago, Chile]. *Rev Med Chil* 2007;135:443-448.
150. Nascimento J.P., Buckley M.M., Brown K.E., Cohen B.J.: The prevalence of antibody to human parvovirus B19 in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1990;32:41-45.
151. Sauerbrei A., Wutzler P.: [Varicella during pregnancy. 1: Epidemiology and clinical aspects]. *Dtsch Med Wochenschr* 2004;129:1983-1986.
152. Knowles S.J., Grundy K., Cahill I., Cafferkey M.T.: Susceptibility to infectious rash illness in pregnant women from diverse geographical regions. *Commun Dis Public Health* 2004;7:344-348.
153. Reis A.D., Pannuti C.S., de Souza V.: [Prevalence of varicella-zoster virus antibodies in young adults from different Brazilian climatic regions]. *Rev Soc Bras Med Trop* 2003;36:317-320.
154. Prevention of varicella: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 1996;45:1-36.
155. Rasch G., Hellenbrand W.: Germany adds varicella vaccine to the national vaccination programme. *Euro Surveill* 2004;8(31):pii=2511.
156. Van Der Zwet W.C., Vandenbroucke-Grauls C.M., Van Elburg R.M., Cranendonk A., Zaaijer H.L.: Neonatal antibody titers against varicella-zoster virus in relation to gestational age, birth weight, and maternal titer. *Pediatrics* 2002;109:79-85.
157. de Ory F., Castaneda R., Ramirez R., Pachon I.: [Seroepidemiologic study of cytomegalovirus in childbearing age women in the community of Madrid]. *Med Clin (Barc)* 1998;111:290-291.
158. Tamer G.S., Dundar D., Caliskan E.: Seroprevalence of *Toxoplasma gondii*, rubella and cytomegalovirus among pregnant women in western region of Turkey. *Clin Invest Med* 2009;32:E43-E47.
159. Chen M.H., Chen P.C., Jeng S.F., Hsieh C.J., Su F.C., Liao H.F., Su Y.N., Lin S.J., Hsieh W.S.: High perinatal seroprevalence of cytomegalovirus in northern Taiwan. *J Paediatr Child Health* 2008;44:166-169.

160. Spano L.C., Gatti J., Nascimento J.P., Leite J.P.: Prevalence of human cytomegalovirus infection in pregnant and non-pregnant women. *J Infect* 2004;48:213-220.
161. Lebech M., Andersen O., Christensen N.C., Hertel J., Nielsen H.E., Peitersen B., Rechnitzer C., Larsen S.O., Norgaard-Pedersen B., Petersen E.: Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. Danish Congenital Toxoplasmosis Study Group. *Lancet* 1999;353:1834-1837.
162. Jenum P.A., Stray-Pedersen B., Melby K.K., Kapperud G., Whitelaw A., Eskild A., Eng J.: Incidence of *Toxoplasma gondii* infection in 35,940 pregnant women in Norway and pregnancy outcome for infected women. *J Clin Microbiol* 1998;36:2900-2906.
163. Evengard B., Petersson K., Engman M.L., Wiklund S., Ivarsson S.A., Tear-Fahnehjelm K., Forsgren M., Gilbert R., Malm G.: Low incidence of toxoplasma infection during pregnancy and in newborns in Sweden. *Epidemiol Infect* 2001;127:121-127.

5. Anexo I.

HOJA DE INFORMACION AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN EL ESTUDIO

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE (H.I.P.)

1- Título proyecto: ESTUDIO DE PREVALENCIA DE AGENTES DE TRANSMISION VERTICAL NO INCLUIDOS EN EL CONTROL HABITUAL DE EMBARAZADAS EN AREA NORTE DE GRANADA

2- Objetivos: Conocer prevalencia de infección (porcentaje de gestantes que han tenido contacto con alguno de dichos agentes en algún momento de su vida) de agentes de transmisión vertical. Los agentes a estudiar son: virus varicela-zóster, erythrovirus B19 y citomegalovirus en Granada. Estos agentes no están incluidos en la serología rutinaria que se realiza a todas las embarazadas.

3- No se le realizará ninguna toma de muestra, únicamente nos autoriza a realizar determinaciones en sueros ya recibidos previamente en nuestro laboratorio.

4- Los beneficios que se esperan obtener con este estudio son muy importantes para la salud pública, porque nos permitirá conocer la epidemiología de estos virus en la sociedad española. En el caso de que los resultados que se obtengan sean relevantes para su salud o la de su hijo le será comunicado.

5- Su participación es totalmente voluntaria y en cualquier momento usted puede revocar este consentimiento informado para la participación en este estudio sin dar ninguna explicación.

6- En ningún caso se cederá información en relación con su persona o con su proceso que permita su identificación (nombre, teléfono, dirección etc) estando garantizada la confidencialidad de sus datos al amparo de la legislación: Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD 15/1999 de 13 de diciembre. BOE 14 de diciembre de 1999).

7- Todos los análisis previstos en relación con este estudio son absolutamente inocuos para el paciente.

Consentimiento del representante y/ paciente

Título del estudio: ESTUDIO DE PREVALENCIA DE AGENTES DE TRANSMISION VERTICAL NO INCLUIDOS EN EL CONTROL HABITUAL DE EMBARAZADAS EN AREA NORTE DE GRANADA

Yo,(nombre y apellidos)

.....

en calidad de (paciente o relación con el participante)

.....

de (nombre del participante)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido respuestas satisfactorias a mis preguntas.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con el Dr.....

Comprendo que la participación es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

1. Cuando quiera
2. Sin tener que dar explicaciones
3. Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos

Y presto mi conformidad con que (nombre del participante)

..... **participe en este estudio.**

Fecha

Firma del paciente

Fecha

Firma del Investigador

Encuesta para participantes en estudio "ESTUDIO DE PREVALENCIA DE AGENTES DE TRANSMISION VERTICAL NO INCLUIDOS EN EL CONTROL HABITUAL DE EMBARAZADAS EN AREA NORTE DE GRANADA"

6. Anexo II.

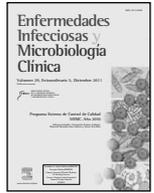
Nombres comerciales y casa suministradora de ensayos serológicos

- Anticuerpos IgG frente a *T. gondii*: ELISA (Enzygnost Toxoplasmosis/IgG, Siemens, Alemania).
- IgG anti virus de la rubéola: ELISA (Enzygnost Anti-Rubella-Virus/IgG, Siemens, Alemania).
- Anticuerpos totales anti VIH: cribado mediante ELISA (Enzygnost Anti-HIV ½ Plus, Siemens, Alemania).
- Detección de HBsAg: ELISA (Enzygnost HBsAg 5.0, Siemens, Alemania).
- Anticuerpos anti *T. pallidum*: ELISA treponémico competitivo (Enzygnost Syphilis, Siemens, Alemania).
- Anticuerpos IgG anti-erythrovirus B19 (Novagnost /IgG, Siemens, Alemania)
- Anticuerpos IgG anti CMV: quimioluminiscencia **IMMULITE 2000 CMV IgG** (Siemens, Alemania)
- Anticuerpos IgG anti-virus varicela-zóster (VVZ Scan latex. Becton Dickinson, USA)
- TPHA (Biokit SA, Barcelona, España)
- VDRL (*Venereal Disease Research Laboratory Cardiolipin Antigen*, Siemens, Alemania).
- Inmunoblot (INNO-LIA HIV I/II Score, Innogenetics, Barcelona).



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Diagnóstico de infección congénita

Antonio Sampedro Martínez^{a,*}, Luis Aliaga Martínez^b, Pablo Mazuelas Teatino^c y Javier Rodríguez-Granger^a

^aServicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^bServicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^cServicio de Microbiología, Hospital Rafael Méndez, Lorca, Murcia, España

RESUMEN

Palabras clave:

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

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

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

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

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

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

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

Diagnosis of congenital infection

ABSTRACT

Keywords:

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

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

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

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

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

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

*Autor para correspondencia.

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

Introducción

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

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

La infección congénita está precedida por una infección (primoinfección o infección crónica) sistémica en la mujer embarazada, con diseminación hematogena que alcanza la placenta y al feto. En el caso de los virus de la rubéola, EB19, VZV y de *T. gondii* la infección congénita sólo tiene lugar si ocurre una primoinfección en la embarazada, mientras que en el caso del citomegalovirus (CMV), virus herpes simple (VHS) y *T. pallidum* la infección en el feto se puede producir tanto por una primoinfección como por una infección latente o recurrente¹.

La eficiencia de la transmisión y gravedad de la enfermedad en el feto o RN depende del agente etiológico, de la edad gestacional y, en los agentes que puedan transmitirse en reinfecciones o reactivaciones, que se trate de éstas o bien de una primoinfección¹.

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

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

Infección congénita por citomegalovirus

La tasa de prevalencia de infección congénita por CMV en Europa se sitúa entre el 0,5 y el 0,9% de los RN². El CMV es la principal causa infecciosa de pérdida auditiva neurosensorial y discapacidad intelectual³.

Diagnóstico

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

La detección de IgM en una única muestra de suero es indicativa de infección; sin embargo, la posible persistencia de IgM hasta 10 meses desde el inicio⁴, su posible aparición en reactivaciones y reinfecciones, y la posibilidad de reacciones falsas positivas dificultan tremendamente la interpretación de un resultado positivo aislado³.

Ante un resultado positivo de IgM y en ausencia de IgG es necesario volver a realizar estas determinaciones pasadas 2-3 semanas con objeto de demostrar seroconversión; si en la segunda muestra el resultado de IgG sigue siendo negativo, se considerará la IgM un falso positivo⁵.

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

ayudar a datar el momento de la infección³. La presencia de anticuerpos IgG de alta avididad indicaría una infección antigua (de al menos 3 meses) y, por tanto, la presencia de IgM podría deberse a una reactivación o incluso a una reinfección. Por el contrario, un índice de avididad bajo sugiere una primoinfección reciente³.

Si se establece el diagnóstico de primoinfección reciente en la gestante, es aconsejable realizar estudios diagnósticos en el feto y en el RN⁵.

Para el diagnóstico prenatal de infección por CMV en el feto el método de referencia es la detección del virus en el líquido amniótico por cultivo o PCR. El líquido amniótico ha de tomarse alrededor de la semana 22 de gestación, siendo recomendable que transcurran al menos 6 semanas desde la fecha de la infección materna⁶.

La sensibilidad de la PCR es muy buena (95%) y superior al cultivo. La especificidad de ambos métodos es excelente⁶. Los resultados falsos negativos pueden producirse si la recogida de la muestra se realiza muy pronto desde la infección del feto, antes de que el feto elimine el virus por la orina al líquido amniótico⁷.

Otro ensayo disponible es la detección de IgM específica en sangre fetal. Sin embargo, el hecho de que la cordocentesis sea más invasiva que la amniocentesis, unido a la baja sensibilidad que ofrece la detección de IgM, no la hacen recomendable³.

Al nacimiento, la detección de IgM en sangre del RN sólo permite diagnosticar entre el 50 y el 70% de las infecciones congénitas por CMV⁸, por lo que su negatividad no excluye el diagnóstico. La determinación de IgG en el neonato es de poca utilidad, pues puede reflejar el paso de anticuerpos maternos a través de la placenta.

La detección del virus por cultivo o PCR, en muestras de orina, sangre, saliva u otros fluidos biológicos en las 2 primeras semanas de vida son los procedimientos diagnósticos de elección⁹. En las muestras tomadas después de las 2 semanas desde el nacimiento, la detección de CMV puede reflejar el virus adquirido neonatalmente en el canal del parto o a través de la leche materna y, por tanto, no son válidas para el diagnóstico de la infección congénita.

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

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

Infección congénita por virus de la rubéola

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

En España, y en la mayoría de países de nuestro entorno, los programas de vacunación han permitido que más del 90% de las mujeres en edad fértil presenten inmunidad frente a la rubéola. Sin embargo, la existencia de bolsas de población en edad fértil no vacunada y el aumento de la población inmigrante desde países con programas de vacunación reciente, hacen que la rubéola no se considere totalmente controlada en España ni en Europa^{14,15}. En la actualidad los casos de rubéola congénita son esporádicos en nuestro país, con tasas inferiores a 1 por 100.000 RN vivos¹⁵.

Diagnóstico

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

rubéola es aconsejable determinar IgG e IgM. Si las determinaciones de IgG e IgM son negativas se debe realizar seguimiento serológico a las 3 y 6 semanas antes de descartar la infección¹⁶.

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

El diagnóstico de infección en la embarazada es principalmente serológico y se basa en la detección de IgM, la seroconversión o el serorrefuerzo de IgG, recomendándose para la detección de IgM ensayos de inmunocaptura¹⁶.

La demostración de seroconversión entre 2 sueros tomados el primero 7-10 días desde el comienzo de los síntomas y el segundo 15-21 días después, confirma el diagnóstico de primoinfección. En la mayoría de los casos de rubéola, la IgG es detectable a los 8 días de la aparición del exantema¹⁷, permaneciendo de por vida.

La ausencia de IgM en una muestra tomada entre los 7 y 10 días desde el comienzo de los síntomas descarta la infección; si la muestra se ha tomado dentro de los primeros 5 días desde la aparición del exantema, se recomienda volver a realizar el ensayo de IgM en una segunda muestra tomada unos días más tarde¹⁶. Los anticuerpos de tipo IgM desaparecen normalmente a las 6-8 semanas, aunque pueden perdurar más tiempo¹⁸.

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

- Falsos positivos como consecuencia de la presencia de factor reumatoide o por infecciones por otros virus como EB19 o el virus de Epstein Barr¹³.
- Reinfección¹⁹ o más frecuentemente a la persistencia de IgM subsiguiente a una infección natural o vacunación, que puede llegar a durar varios años¹⁸ y sin riesgo de infección congénita.

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

La detección del virus por PCR en orina o exudado faríngeo permite aumentar la sensibilidad, en especial en estadios tempranos de la infección¹³.

Para el diagnóstico fetal prenatal, la detección de IgM en sangre fetal obtenida después de la semana 22 de gestación establece el diagnóstico. Las muestras recogidas antes de esta semana pueden dar resultados falsos negativos²².

La detección de ARN viral en líquido amniótico mediante PCR tiene una especificidad del 100% y una sensibilidad del 87-100%, debiéndose realizar la amniocentesis al menos 8 semanas después del comienzo de los síntomas en la gestante y después de la semana 15 de gestación²². El mayor riesgo de la cordocentesis respecto a la obtención de líquido amniótico hace que ésta sea la muestra de elección²³.

La detección del virus en las vellosidades coriónicas debe interpretarse con cautela, pues no siempre refleja infección en el feto²³.

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

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

sencia de IgG materna en el RN hace que su detección no tenga interés diagnóstico al nacimiento, aunque el mantenimiento de los valores de IgG más allá del tiempo esperado para desaparición de los anticuerpos maternos (6-8 meses) confirma el diagnóstico. La IgM específica es detectable en el 100% de los RN con SRC a los 3 meses del nacimiento, en el 50% a los 12 meses e indetectable en todos a los 18 meses²². Las muestras tomadas antes del primer mes de vida pueden dar un resultado de IgM negativo, por lo que es necesario repetir el ensayo en una muestra tomada posteriormente²⁴.

En el RN, el virus de la rubéola puede aislarse a partir de sangre, orina, líquido cefalorraquídeo (LCR) (casos de meningoencefalitis), exudado nasal y exudado faríngeo (muestra de elección). Puesto que el cultivo es complejo y está disponible en pocos laboratorios, es más utilizada la detección viral por PCR. Para detectar el genoma del virus pueden emplearse las mismas muestras que para el cultivo, siendo preferibles el exudado faríngeo y la orina²⁵. La detección del virus en el RN con SRC puede prolongarse hasta 1 año.

Infección congénita por *Toxoplasma gondii*

En términos generales, un tercio de las gestantes con infección aguda darán a luz un hijo con toxoplasmosis, en su mayoría con un desarrollo normal; sin embargo, el 4% tiene posibilidades de morir, tener un daño neurológico permanente o compromiso visual desde los primeros años de vida²⁶.

En España se estima una incidencia de 0,3 por 1.000 RN²⁷, y similar a países europeos como Dinamarca, Polonia o Suiza²⁸.

Diagnóstico

En España se realiza el cribado sistemático de IgG anti-*Toxoplasma* en toda embarazada en el primer trimestre de gestación. Ante un resultado negativo la embarazada está en riesgo de contraer la infección aconsejándose medidas preventivas primarias, y ante un resultado positivo se puede optar por 2 enfoques: a) considerar que la IgG es consecuencia de una infección previa al embarazo y no realizar otras determinaciones²⁹, o b) buscar infección reciente mediante detección de IgM.

Un resultado de IgM negativo indica que la infección fue antes del embarazo y, por tanto, sin riesgo para el feto³⁰. La detección de IgM no significa de modo inequívoco infección aguda, pues la IgM puede persistir más de 1 año o bien tratarse de un falso positivo³¹. Ante esta situación es necesario, por una parte, realizar ensayos adicionales como determinación de avidez y detección de IgA³² y, por otra, obtener una segunda muestra pasadas 3 semanas con objeto de ver si se producen diferencias significativas en el título de anticuerpos (aunque rara vez se observan)³⁰.

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

Los anticuerpos IgG de alta avidez tardan en aparecer 12-16 semanas desde la infección y, por tanto, un resultado de alta avidez indica que la infección se produjo antes de 16 semanas, por lo que no hay riesgo para el feto. Por el contrario, una baja avidez (o un resultado indeterminado) puede persistir de meses a años después de la infección primaria y, por tanto, no debe ser utilizada como única prueba para confirmar una infección reciente³³.

Los anticuerpos de clase IgA aparecen poco después de los de clase IgM y persisten 6-7 meses desde la primoinfección. Sin embargo, se han detectado en algunos casos durante más de 1 año y su ausencia en un pequeño porcentaje de infecciones agudas³⁴, por lo que han de interpretarse junto con los resultados de avidez^{30,31}.

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

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

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

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

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

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

La detección del parásito por PCR en muestras de líquido amniótico es más rápida, sensible y segura que los métodos tradicionales (serología, cultivo e inoculación en ratón) y, por tanto, es el método de elección. La PCR en líquido amniótico obtenido a partir de la semana 18 de gestación tiene una buena sensibilidad y una especificidad del 100% y, por tanto, con un valor predictivo positivo del 100%, aunque un resultado negativo no descarta totalmente la infección^{35,36}. La amniocentesis ha de realizarse cuando hayan transcurrido 4 semanas desde la infección aguda en la gestante²⁶.

La detección del parásito por cultivo en líneas celulares o inoculación en ratón a partir de muestras de líquido amniótico, también permite establecer el diagnóstico, aunque la menor sensibilidad respecto a la PCR y la mayor complejidad técnica hacen que no sea de empleo rutinario³⁶.

En el RN la detección de IgM y/o IgA en sangre se considera diagnóstico de infección fetal³³. La IgM o IgA pueden no ser detectadas hasta en un 70% de los niños infectados en el primer trimestre de gestación, por lo que en estos casos es esencial el seguimiento serológico durante el primer año de vida. La desaparición de la IgG en el primer año de vida excluye la infección^{26,32}.

Otros procedimientos diagnósticos incluyen la detección del parásito por PCR en sangre y placenta al nacimiento. Sin embargo, la sensibilidad de la PCR para detectar *T. gondii* a partir de muestras de placenta es menor que otros métodos diagnósticos³⁶.

Infección congénita por *Treponema pallidum*

La infección materna no tratada puede traducirse en aborto, muerte neonatal, prematuridad, o la aparición de los síndromes precoz o tardío de la sífilis congénita³⁷⁻³⁹. Las manifestaciones precoces de la sífilis congénita aparecen en el período perinatal, habitualmente a las 3-8 semanas de vida, en forma de lesiones cutáneas semejantes a la sífilis secundaria del adulto, aunque el exantema cutáneo puede ser también vesicular o bulloso^{37,39,40}. La sífilis congénita tardía es la que se diagnostica después de los 2 años de vida, presentándose la clínica frecuentemente cerca de la pubertad^{37,39}. La sífilis congénita tardía se caracteriza por la aparición de alteraciones óseas y de la dentición^{37,39}. Otras manifestaciones incluyen sordera por afectación del VIII par craneal y queratitis intersticial³⁷. En pacientes con sífilis congénita no se han observado manifestaciones cardiovasculares³⁷.

La incidencia de sífilis congénita en España se ha estimado, aproximadamente, en 0,03 casos por 100.000 habitantes⁴⁰. Desde el año 2000 se asiste a un aumento de casos de sífilis en España, incluyendo la sífilis congénita⁴⁰. En 2007 se diagnosticaron en nuestro país 14 casos de sífilis congénita, en comparación con sólo 2 en 1999⁴⁰.

Diagnóstico

En la actualidad se recomienda la realización de serología de sífilis a todas las embarazadas en la primera visita prenatal^{37,38}. De igual

modo se aconseja repetir la serología en el tercer trimestre de gestación (28 semanas) y en el parto en mujeres de alto riesgo de infección luética³⁸. Entre las gestantes de alto riesgo para contraer la infección se incluyen las mujeres diagnosticadas de otras enfermedades de transmisión sexual, las prostitutas, las usuarias de drogas ilícitas y todas las que viven en situación de pobreza³⁸.

El estudio serológico inicial se realizará mediante pruebas con antígenos no treponémicos, como el VDRL o RPR³⁸. Las pruebas confirmatorias son el FTA-Abs o las pruebas de aglutinación con antígenos treponémicos (TPHA o TPPA)³⁸. Alternativamente pueden emplearse pruebas de enzimoimmunoanálisis o quimioluminiscencia con antígenos treponémicos recombinantes como determinaciones de cribado⁴¹.

Muchos niños con sífilis congénita son normales al nacimiento y la sintomatología no se presentará hasta algunas semanas más tarde. Por este motivo es crucial determinar si un niño que presenta una serología luética positiva (VDRL o FTA-Abs) se debe a transferencia materna pasiva de anticuerpos o, por el contrario, el niño se encuentra infectado. Si la madre fue tratada adecuadamente durante el embarazo y el recién nacido es normal clínicamente, una opción es hacer determinaciones seriadas del título de VDRL o RPR³⁷. Si el VDRL o RPR positivos se deben a transferencia materna de anticuerpos, el título disminuirá drásticamente en los primeros 2 meses de vida³⁷. Por otro lado, la determinación de IgM específica frente a *T. pallidum* no descarta la infección congénita en caso de un resultado negativo, pero un resultado positivo es indicativo de infección luética activa en el niño y justifica su tratamiento³⁹. Hay 3 métodos para la determinación de IgM frente a *T. pallidum*: FTA-Abs modificado para detectar únicamente IgM, una técnica de ELISA e inmunoblot. Esta última técnica parece ser el método de elección³⁹. En cualquier caso, los ensayos serológicos han de realizarse en suero del niño y no en sangre de cordón por la posibilidad de contaminación con sangre materna³⁹.

Sin embargo, ante el riesgo de no poder llevar a cabo un seguimiento serológico adecuado en niños con VDRL positivo, la administración empírica de tratamiento es la opción más racional³⁷. De igual modo, debe administrarse tratamiento a los niños con sospecha de sífilis congénita a pesar de que no pueda realizarse un diagnóstico definitivo³⁹.

Por último, el diagnóstico de sífilis congénita puede realizarse por la detección de *T. pallidum* en muestras clínicas, ya sea mediante microscopía de campo oscuro o inmunofluorescencia^{37,39,40}. Debemos decir que la negatividad de estas pruebas no excluye el diagnóstico de sífilis congénita³⁹. Otras técnicas para la demostración de *T. pallidum* son la PCR y el test de infectividad en el conejo³⁹, determinaciones que no suelen estar disponibles en los laboratorios de microbiología clínica.

Infección congénita por *erythrovirus B19*

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

Diagnóstico

La infección por EB19 debe investigarse en presencia de sintomatología evocadora (exantema, artralgias) o en caso de anomalías ecográficas sugerentes⁴³.

En el caso de contacto con un caso de infección se recomienda la detección de IgG; ante un resultado positivo la embarazada es inmune y no existe riesgo para el feto, y caso de ser negativa se recomienda repetir la determinación en una nueva muestra recogida 3-4 semanas después⁴⁴.

En presencia de signos clínicos compatibles con infección se investigará la presencia de IgM e IgG. La presencia de IgM específica indica infección aguda, aconsejándose monitorización fetal⁴³. En estos casos, la detección del virus por PCR en sangre materna es también diagnóstica; la detección del virus en sangre precede a la detección de IgM de 7 a 14 días y puede persistir varios meses⁴³. La determinación de IgM específica en gestantes con ecografía sugestiva de hidrops fetal puede ser negativa en un elevado porcentaje de casos y obliga a investigar la infección en el feto⁴⁴.

En el feto, la demostración de anticuerpos IgM en sangre fetal no es fiable, ya que presenta una sensibilidad muy baja⁴⁵. Además, EB19 no crece en cultivo. El método de referencia para diagnóstico prenatal de infección fetal es la detección del ADN viral por PCR o métodos de hibridación in situ en muestras de suero fetal o líquido amniótico⁴⁶. La PCR tiene una sensibilidad cercana al 100% (1-100 copias/ml)⁴⁵.

En el RN, la detección de anticuerpos tampoco constituye un buen método para el diagnóstico neonatal de infección congénita debido a la falta de respuesta inmunológica⁴⁵. El mejor método de diagnóstico es la detección de ADN de EB19 por PCR en una muestra de sangre del cordón, que confirma o excluye la infección⁴⁵.

Infección congénita por virus herpes simple

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

La prevalencia de herpes neonatal ocurre menos frecuentemente de lo que cabría esperar por seroprevalencias de VHS-2 en mujeres; en Estados Unidos, la prevalencia de herpes neonatal se sitúa entre el 0,05 al 0,3 por 1.000 nacidos vivos⁴⁹, y en España parece ser excepcional⁵⁰. Desde el punto de vista clínico, la infección neonatal por VHS es siempre sintomática, siendo las consecuencias más graves para el neonato cuando la transmisión ha sido in útero, en el transcurso de una primoinfección materna; la infección en estos casos se caracteriza por afectación de piel y mucosas, ocular y del sistema nervioso central⁴⁷.

Diagnóstico

Aunque el conocimiento del estatus inmune de la embarazada frente al VHS puede ayudar a la prevención del herpes neonatal, no está aconsejado el cribado sistemático a todas las embarazadas; sólo sería aconsejable en aquellas con prácticas de riesgo para adquirir una infección por VHS-2⁵⁰.

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

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

La detección del VHS en las muestras superficiales recogidas en neonatos de menos de 24 h puede reflejar el virus presente en secreciones maternas, y no infección neonatal⁴⁷.

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

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

Contrariamente a otras infecciones congénitas, el diagnóstico serológico en la infección por VHS tiene poca utilidad clínica⁴⁷.

Infección congénita por virus varicela-zóster

La primoinfección por VVZ en la embarazada en el primer y segundo trimestres de gestación puede ocasionar, aunque con una baja frecuencia, un cuadro en el RN conocido como síndrome de varicela congénita (SVC). La infección cuando el embarazo está a término se asocia a un elevado riesgo de varicela diseminada neonatal (VN) con afectación visceral⁵¹.

Más del 90% de las mujeres en edad gestacional están inmunizadas y, por tanto, la enfermedad en la embarazada es infrecuente (de 1 a 7 casos por 1.000 gestantes)^{51,52}. La baja incidencia en el embarazo y la baja tasa de transmisión (el 1-2% hasta la semana 20 y el 17-30% al final del embarazo) hacen que la incidencia de SVC y VN sean entidades muy infrecuentes, estimándose una incidencia en países de nuestro entorno de 0,06 y 0,16 casos /100.000 nacidos vivos respectivamente⁵².

Diagnóstico

El diagnóstico de infección en la gestante es básicamente clínico; en caso de ser necesaria confirmación por el laboratorio se puede realizar inmunofluorescencia directa a partir de material de las vesículas, cultivo viral (tradicional o por técnica *shell vial*) y/o PCR⁵³. La determinación de IgM tiene poco valor, pues la tasa de falsos positivos es alta⁵³.

Por otro lado, en toda gestante expuesta a un caso de varicela es aconsejable determinar su estatus inmune IgG y ante la negatividad considerar la administración de profilaxis⁵¹.

El diagnóstico microbiológico prenatal en el feto sólo podría considerarse ante anomalías ecográficas; el método de elección es la PCR en líquido amniótico, que ofrece una sensibilidad mayor a la del cultivo viral⁵⁴. Sin embargo, la detección del VVZ en líquido amniótico no refleja necesariamente transmisión o secuelas en el feto⁵⁴.

La determinación de IgM en sangre fetal no es un buen método diagnóstico, pues la sensibilidad es muy baja⁵⁴.

El diagnóstico en el niño nacido se establece basándose en los signos clínicos y la evidencia serológica de infección, como son la persistencia de IgG específica mas allá del séptimo mes de vida, o la presencia de IgM anti VVZ al nacimiento, aunque la sensibilidad de la IgM es baja, pues sólo se detecta al nacimiento en menos del 30% de casos. En los casos de SVC, contrariamente a la infección congénita por CMV o rubéola, el virus no se aísla por cultivo en el RN, lo que sugiere que la infección no es persistente⁵¹.

En la VN (adquirida al final del embarazo o al nacimiento), el diagnóstico es clínico, y si se requiere confirmación por el laboratorio pueden emplearse métodos directos como cultivo y/o PCR a partir de lesiones vesiculares⁵⁵.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

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

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



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Marcadores serológicos en gestantes inmigrantes y autóctonas en Granada

Antonio Sampedro^{a,*}, Pablo Mazuelas^a, Javier Rodríguez-Granger^a, Eva Torres^a, Alberto Puertas^b y José María Navarro^a

^a Servicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^b Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 1 de octubre de 2009

Aceptado el 8 de abril de 2010

On-line el 18 de octubre de 2010

Palabras clave:

Embarazo

Rubéola

Toxoplasmosis

Sífilis

Hepatitis B

VIH

RESUMEN

Introducción: La inmigración femenina a España desde países menos desarrollados se ha incrementado en los últimos años, lo que podría provocar cambios en la prevalencia de los agentes incluidos en el cribado serológico programado de la embarazada.

Material y métodos: Desde abril de 2007 a mayo de 2008 se llevó a cabo un estudio de prevalencia de anticuerpos frente a *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, virus de la rubéola, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y virus de la hepatitis B (VHB) en 4.171 sueros de embarazadas inmigrantes y nativas de Granada.

Resultados: La seroprevalencia de toxoplasmosis en inmigrantes embarazadas ha sido mayor que en nativas españolas (el 44 frente al 14,4%). Por área geográfica, todos los grupos mostraron mayores seroprevalencias. Para el virus de la rubéola la seroprevalencia global fue del 97,3%. Las mujeres subsaharianas y norteafricanas presentaron las menores prevalencias (el 88 y el 89%). En la determinación de AgHBs para VHB la prevalencia ha sido mayor en inmigrantes que en autóctonas (el 2,6 frente al 0,4%), y especialmente alta entre las embarazadas del este de Europa (6,9%) y de Asia (8,1%). La seroprevalencia frente al VIH (el 0,9 frente al 0,1%) y sífilis (TPHA) (el 3,5 frente al 0,07%), ha sido mayor en inmigrantes. La seroprevalencia frente a *T. pallidum* ha resultado mayor en mujeres del este europeo (11,5%) y latinoamericanas (3,5%) mientras que las subsaharianas (11,8%) y norteafricanas (1%) mostraron la mayor seroprevalencia frente al VIH.

Conclusión: Anti-VIH, hepatitis B, sífilis y anticuerpos anti-*T. gondii* son más frecuentes en las embarazadas inmigrantes que en las nativas españolas, mientras que la tasa de protección frente a rubéola es mayor en gestantes autóctonas que en extranjeras.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Serological markers in immigrant and Spanish pregnant women in Granada

ABSTRACT

Introduction: Female immigration from less developed countries into Spain has grown in number over the years, and could contribute to changing the prevalence of routine serological markers in pregnant women.

Material and methods: From April 2007 until May 2008 we studied the prevalence of serum antibodies against *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, rubella virus, human immunodeficiency virus (HIV 1/2), and hepatitis B virus (HBV) in samples from 4,171 immigrant and Spanish pregnant women in Granada.

Results: The seroprevalence of toxoplasmosis in pregnant immigrants was higher than in non-immigrants (44% vs. 14.4%). The overall prevalence against rubella was 97.3%. Sub-Saharan and North African women showed the lowest prevalence (88% and 89%). The prevalence of HBsAg was higher in immigrants than in Spanish women (2.6% vs. 0.4%), and especially high among the Eastern European (6.9%) and Asian (8.1%) pregnant women. The seroprevalences of HIV (0.9% vs. 0.1%) and syphilis (TPHA) (3.5% vs. 0.07%), were higher in immigrants. Seroprevalence against *T. pallidum* was higher among Eastern European (11.5%) and Latin-American (3.5%) women, whereas sub-Saharan (11.8%) and North African (1%) women showed the highest anti-HIV prevalence.

Conclusion: Hepatitis B, anti-HIV, syphilis, and antibodies against *T. gondii* are found more frequently in immigrants than in Spanish pregnant women, whereas rubella protection in Spanish women is higher than immigrant pregnant women.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Pregnancy

Rubella

Toxoplasmosis

Syphilis

Hepatitis B

HIV

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antonioj.sampedro.sspa@juntadeandalucia.es (A. Sampedro).

Introducción

Los agentes infecciosos que poseen la capacidad de transmitirse de la madre al niño durante el embarazo o el período neonatal constituyen un importante problema de salud en los recién nacidos. Este hecho ha impulsado el desarrollo de programas para su prevención y control, y dentro de ellos se encuentra el cribado serológico en la embarazada. Aunque los agentes que pueden producir infección en el feto o en el recién nacido son muy numerosos, sólo para algunos de ellos se cumplen los requisitos que lo hacen útil y aplicable a la población gestante. En nuestro país hay un amplio consenso respecto a la conveniencia de realizar de modo sistemático a toda embarazada el cribado serológico frente a la rubéola, la sífilis, el virus de hepatitis B (VHB) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)^{1,2}. Respecto al cribado prenatal de la toxoplasmosis hay controversia; la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica¹ recomienda su realización, pudiendo enfocarse de 2 modos: primero, detectar gestantes susceptibles a la infección y recomendar medidas de prevención primaria, o bien una segunda opción, consistente en detectar aquellas con infección mediante cribado serológico y en las positivas realizar nuevas exploraciones para confirmar o rechazar el diagnóstico y, si procede, iniciar el tratamiento.

En Andalucía estas actuaciones están recogidas en el proceso asistencial «Embarazo, parto y puerperio»³.

En los últimos años se ha incrementado notablemente la población inmigrante en nuestro país, representando hoy en día aproximadamente el 12% de la población total; la mitad de esta población procede de países en vías de desarrollo, y su procedencia y distribución es diversa⁴. El número de mujeres inmigrantes, aunque globalmente inferior al de varones, es cada vez mayor, lo que repercute en necesidades sanitarias específicas, preferentemente en el aspecto sexual y del embarazo. Este incremento en población inmigrante femenina ha traído como consecuencia un aumento en la prevalencia de infecciones, bien por ser más prevalentes en los países de origen o por la mayor vulnerabilidad de este colectivo a determinadas infecciones como hepatitis e infecciones de transmisión sexual^{5,6}.

El objetivo de este estudio ha sido conocer y comparar la prevalencia de anticuerpos frente a *Treponema pallidum*, virus de la rubéola, *Toxoplasma gondii*, VIH y VHB (antígeno de superficie de VHB, AgHBs) en gestantes autóctonas y extranjeras (según el área geográfica de procedencia) del Área Sanitaria Norte de la provincia de Granada.

Material y métodos

Pacientes

Estudio transversal de anticuerpos séricos frente a VIH, virus de la rubéola, *T. pallidum*, *T. gondii* y antígeno de superficie de hepatitis B (AgHBs) en gestantes pertenecientes al Área Sanitaria Norte de la provincia de Granada y con serología solicitada desde atención primaria para control habitual de embarazo, y realizada en nuestro laboratorio en el período comprendido entre abril de 2007 y mayo de 2008. El número de gestantes al que se le realizó algún cribado serológico fue de 4.171. Para el caso de *T. gondii* se realizaron 3.541 determinaciones, para el virus de la rubéola 3.931, para *T. pallidum* 4.140, para el VIH 4.168 y para AgHBs 4.169.

Métodos

Las determinaciones de *T. gondii*-inmunoglobulina G (IgG), cribado de anticuerpos IgG frente al virus de la rubéola y anticuerpos

VIH 1/2 se realizaron mediante ELISA indirecto no competitivo (Enzygnost Toxoplasmosis/IgG, Enzygnost Anti-Rubella-Virus/IgG, Enzygnost Anti-HIV 1/2 Plus, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Deerfield, IL, EE.UU.). Las determinaciones de AgHBs se realizaron mediante ELISA en formato sándwich (Enzygnost HBsAg 5.0, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Deerfield, IL, EE.UU.) y el ensayo para cribado de anticuerpos frente a *T. pallidum* mediante ELISA competitivo (Enzygnost Syphilis, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Deerfield, IL, EE.UU.). En los sueros con resultado positivo para el AgHBs se estudió también el resto de marcadores serológicos del VHB: anticuerpos totales frente al antígeno core (anti-HBc) mediante ELISA competitivo (Enzygnost anti-HBc monoclonal, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Deerfield, IL, EE.UU.); antígeno e (HBe) y anticuerpos frente al antígeno e (anti-HBe) en un analizador automático AxSYM (Abbott Diagnostics Inc., Abbott Park, IL, EE.UU., Alemania). Los ensayos ELISA se realizaron con el empleo de una plataforma de dispensación de sueros automática Freedom Evo Clinical (Tecan Group Ltd., Männedorf, Suiza) y un procesador automático de placas ELISA BEP III (Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Deerfield, IL, EE.UU.). La confirmación de los sueros con resultado positivo para VIH se realizó por *immunoblot* (INNO-LIA HIV I/II Score, Innogenetics S.L, Barcelona, España). Los sueros con resultado positivo para lúes se confirmaron mediante hemaglutinación (Syphagen TPHA, Biokit S.A., Barcelona, España) y se determinó título de anticuerpos no treponémicos mediante venereal disease research laboratory (VDRL) Cardioliipin Antigen, Siemens Healthcare Diagnostics Inc., Deerfield, IL, EE.UU., Alemania).

Análisis estadístico

El dato epidemiológico recogido fue el área geográfica de procedencia. Para realizar el análisis estadístico se utilizó el paquete SPSS (SPSS Windows, versión 13.0.0. SPSS Inc., Chicago, EE.UU.). Se ha calculado la prevalencia por subgrupos de población en función del área geográfica de procedencia y se han comparado con la de población autóctona mediante cálculo de *odds ratio* (OR) con su intervalo de confianza (IC) del 95%. La significación estadística se considero para valores de $p < 0,05$.

Resultados

Se han incluido en el estudio 4.171 gestantes, de las cuales 351 (8,4%) eran extranjeras. La distribución según área geográfica de procedencia se refleja en la [tabla 1](#).

La prevalencia de IgG anti-*T. gondii* en el total de mujeres estudiadas fue del 17% (602/3.541). En la mujeres embarazadas autóctonas la prevalencia fue del 14,4% (467/3.234) y del 44% (135/307) en las inmigrantes (OR=4,6; IC del 95%, 3,6-5,9). Esta prevalencia en inmigrantes fue significativamente mayor en latinoamericanas (OR=5,6; IC del 95%, 3,8-8,3) y en procedentes del norte de África (OR=7; IC del 95%, 4,6-10,6) ([tabla 1](#)).

La determinación de anticuerpos IgG frente a rubéola se realizó en el 94,2% de todas las gestantes (3.931/4.171), siendo positivos en el 97% de ellas; la diferencia en la prevalencia de anticuerpos antirrubéola entre autóctonas y población inmigrante fue más acusada para el caso de las embarazadas norteafricanas y latinoamericanas ([tabla 1](#)).

La prevalencia global de anticuerpos anti-VIH fue de un 0,16% (7/4.168). De los 7 casos, 4 correspondieron a españolas y 3 a gestantes no autóctonas; estos últimos correspondieron a una embarazada norteafricana y 2 del África subsahariana ([tabla 1](#)). Todos los casos excepto 1 (que correspondía a una gestante norteafricana) eran previamente conocidos.

Se detectó AgHBs en 27 de las 4.169 gestantes (0,64%), de las cuales 14 eran portadoras de hepatitis B previamente conocidas

Tabla 1

Prevalencia de anticuerpos frente a *Toxoplasma gondii* (IgG anti-*T. gondii*), virus de la rubéola (IgG antirrubéola), antígeno de superficie de la hepatitis B (AgHBs), anticuerpos específicos anti-*Treponema pallidum* y de anticuerpos frente al virus de la inmunodeficiencia humana (anti-VIH) en gestantes extranjeras y españolas

	Prevalencia (%) ^a	OR (IC del 95%) ^b	p
IgG anti-<i>Toxoplasma</i>			
Españolas	467/3.234 (14,4)		
Extranjeras	135/307 (44)	4,6 (3,6–5,9)	< 0,05
Latinoamericanas	53/109 (48,6)	5,6 (3,8–8,3)	< 0,05
Norte de África	51/94 (54,3)	7 (4,6–10,6)	< 0,05
Subsaharianas	4/10 (40)	3,9 (1,1–14)	0,04
Europa del Este	23/59 (39)	3,8 (2,2–6,4)	< 0,05
Asia	4/35 (11,4)	0,7 (0,2–2,2)	0,8
IgG antirrubéola			
Españolas	3.533/3.632 (97,3)		
Extranjeras	278/299 (93)	0,4 (0,2–0,6)	< 0,05
Latinoamericanas	100/108 (92,6)	0,3 (0,1–0,7)	0,01
Norte de África	79/88 (89,8)	0,2 (0,1–0,5)	0,001
Subsaharianas	8/9 (88,8)	0,2 (0,03–1,8)	0,2
Europa del Este	59/60 (98,3)	1,6 (0,2–12)	1
Asia	32/34 (94,1)	0,4 (0,1–1,9)	0,2
Anti-VIH			
Españolas	4/3.823 (0,1)		
Extranjeras	3/345 (0,9)	8,3 (1,8–37,6)	< 0,05
Latinoamericanas	0/120 (0)	NC	
Norte de África	1/99 (1)	9,0 (1,0–88)	0,1
Subsaharianas	2/17 (11,8)	127,3 (21,6–748,8)	< 0,05
Europa del Este	0/72 (0)	NC	
Asia	0/37 (0)	NC	
Hepatitis B			
Españolas	18/3.825 (0,47)		
Extranjeras	9/344 (2,6)	5,7 (2,5–5,7)	< 0,05
Latinoamericanas	0/121 (0)	NC	
Norte de África	0/98 (0)	NC	
Subsaharianas	1/17 (5,9)	13,2 (1,6–105)	0,08
Europa del Este	5/71 (6,9)	16 (5,7–44,4)	< 0,05
Asia	3/37 (8,1)	18,6 (5,2–66,3)	< 0,001
Anticuerpos anti-<i>T. pallidum</i>			
Españolas	3/3.825 (0,07)		
Extranjeras	11/315 (3,5)	46 (12,8–166)	< 0,05
Latinoamericanas	4/113 (3,5)	46,7 (10,3–211)	< 0,05
Norte de África	0/94 (0)	NC	
Subsaharianas	0/13 (0)	NC	
Europa del Este	7/61 (11,5)	165,1 (41,6–655,7)	< 0,05
Asia	0/34 (0)	NC	

IC: intervalo de confianza; NC: no calculado; OR: *odds ratio*.

^a Casos positivos/casos total (porcentaje).

^b Se comparan grupos de población inmigrante con autóctona.

(51,8%), y en el resto el estado de portador se detectó por primera vez en el control serológico del embarazo. De las 27 portadoras de hepatitis B, 9 eran extranjeras (2,6%) y 18 españolas (0,47%) (OR=5,7; IC del 95%, 2,5–5,7) (tabla 1). La mayor diferencia de prevalencia en portadoras de hepatitis B respecto a la población nativa correspondió a gestantes asiáticas (OR=18,6; IC del 95%, 5,2–66,3) y procedentes de Europa del Este (OR=16; IC del 95%, 5,7–44,4) (tabla 1). Se realizó el resto de marcadores de VHB a las 27 muestras positivas para AgHBs. El 100% de las gestantes presentó anticuerpos frente al *core* (anti-HBc), y 26 de ellas (96,3%) presentaban anticuerpos frente al antígeno e (anti-HBe) del VHB. Solamente se detectó 1 caso (3,7%) con antígeno e (AgHBe), en una gestante procedente de Asia.

La presencia de anticuerpos específicos frente a *T. pallidum* se ha encontrado en 14 de 4.140 (0,3%) gestantes a las que se les ha realizado esta determinación. Todas las embarazadas presentaron VDRL negativo y en 10 de ellas referían o había constancia de tratamiento previo. El contacto con *T. pallidum* fue significativamente mayor en embarazadas extranjeras (3,5%) frente a españolas (0,07%) (OR=46; IC del 95%, 12,8–166), sobre todo en

el subgrupo de gestantes pertenecientes a Europa del Este (OR=165; IC del 95%, 41,6–655) y latinoamericanas (OR=46,7; IC del 95%, 10,3–211) (tabla 1).

Discusión

Este estudio ha puesto de manifiesto la diferente prevalencia en agentes de transmisión vertical incluidos en el control serológico normal de embarazo en población autóctona y extranjera.

Las gestantes no autóctonas presentan una mayor susceptibilidad a la rubéola que la población nativa (el 7,6 frente al 2,8%), probablemente debido a que muchas de ellas proceden de lugares donde no se vacuna o no se ha vacunado hasta hace poco tiempo frente a la rubéola⁷. En este trabajo no hemos tenido en cuenta el tiempo de permanencia ni el número de partos previos en España de las gestantes inmigrantes, por lo que los resultados de susceptibilidad obtenidos pueden estar subestimados, por haber sido vacunadas en nuestro país al detectarse su falta de protección en embarazos previos.

Es más destacada la menor prevalencia de anticuerpos frente a rubéola en mujeres norteafricanas (89,8%), donde la introducción de la vacuna en países como Marruecos (de donde procede la práctica totalidad de la población de esta área estudiada) fue en 2003, no llegando a estar instaurada aún en ningún país del África Subsahariana⁷. La seroprevalencia en este grupo refleja la elevada circulación natural del virus en sus países de origen en la edad infantil.

Otro grupo con porcentaje alto de susceptibles fue el de gestantes latinoamericanas (7,4%), y un resultado similar para este grupo de población se ha encontrado en otro estudio realizado en la comunidad autónoma de Cataluña⁸. En la actualidad, la vacunación frente a la rubéola en el área geográfica de Sudamérica se encuentra en el calendario de todos los países, habiéndose introducido ya a mediados de los años noventa en países como Colombia, Argentina, Chile y ciertas áreas de Brasil⁷.

La introducción de la vacuna frente a rubéola en China y países del este europeo se ha producido recientemente⁷; sin embargo, no hemos encontrado diferencias en seroprevalencia en estos grupos respecto a españolas, hecho sí constatado por Vargas-Leguás et al⁸ en Cataluña. Este hecho podría deberse, aunque no se ha podido comprobar, a que pertenezcan a regiones donde se produjeron brotes importantes en años noventa y 2000 y, por tanto, hubiesen adquirido la infección por vía natural o por campañas de vacunación a población diana como consecuencia de los brotes^{9,10}.

La baja seroprevalencia frente a *T. gondii* encontrada en nuestro estudio en gestantes de nuestra área es similar a la hallada por otros autores recientemente en Elche¹¹ y Albacete¹², pero está lejos del 28% encontrado por Muñoz et al¹³ en Cataluña. Estudios llevados a cabo hace más de 20 años en nuestra misma zona encontraron una prevalencia de toxoplasmosis del 30%¹⁴; esta disminución en el tiempo puede relacionarse con las mejoras en la higiene alimentaria y condiciones socioeconómicas.

La gran diferencia de seroprevalencia encontrada entre mujeres inmigrantes y las nacidas en nuestro país sugiere que la mayoría de las mujeres inmigrantes seropositivas adquirieron la infección en su país de origen, donde las prevalencias son muy elevadas^{15–17}.

La prevalencia de hepatitis B en nuestra población ha sido baja (0,47%) y similar a la encontrada en estudios recientes en Gijón¹⁸ y Salamanca¹⁹, aunque todavía superior al 0,1% de Cataluña²⁰. En un estudio epidemiológico realizado en atención primaria en nuestra provincia hace 20 años Delgado et al²¹ encontraron una prevalencia de hepatitis B en embarazadas del 3%. El hecho de que se tratara de una población de bajo nivel socioeconómico y que se realizara antes de la introducción de la vacuna explicaría esta prevalencia tan elevada. Por subgrupos, la mayor prevalencia se

ha encontrado en mujeres procedentes de China y de países del este europeo, sobre todo de Rumania, lo que podría ser reflejo de la elevada endemicidad en su país de origen²². En España se han realizado estudios con inmigrantes, embarazadas o población general, de distintos países encontrando elevadas tasas de portadoras de hepatitis B principalmente en asiáticas, africanas y de Europa del Este^{5,11,20}. La menor prevalencia de hepatitis B en población subsahariana (5,9%) respecto a la obtenida en otros estudios²³ se puede deber al bajo número de gestantes de este área incluidas en nuestro trabajo.

Respecto a la sífilis, la prevalencia de anticuerpos específicos frente a *T. pallidum* encontrada en inmigrantes ha sido significativamente mayor que en autóctonas (el 0,07 frente al 3,5%) y muy superior al 1% comunicado por Ramos et al¹¹ en otro estudio realizado sobre población de Elche o el 0,6% en población inmigrante en general⁵. El hecho de que estos autores consideraran sólo positivas a las gestantes con pruebas treponémicas y no treponémicas positivas justificaría esta diferencia. Por otro lado, esta elevada prevalencia en gestantes inmigrantes podría estar relacionada con un sesgo de selección, al realizar cribado en inmigrantes que podrían ejercer la prostitución.

La detección de gestantes portadoras del VIH en el cribado prenatal y la introducción de profilaxis ha permitido disminuir de modo drástico la transmisión vertical en nuestro medio²⁴. La prevalencia anti-VIH en madres de recién nacidos en diferentes comunidades autónomas de España oscila entre el 0,14 y el 0,19%²⁵, valores entre los que se encuentra el 0,17% obtenido en nuestro estudio. Sin embargo, considerando sólo las embarazadas autóctonas esta prevalencia (0,1%) es menor y muy por debajo de la obtenida en inmigrantes, aunque estos resultados deberían ser confirmados con estudios diseñados a tal fin. Desconocemos si los diagnósticos en inmigrantes, tanto de VIH como de sífilis, son infecciones importadas o adquiridas en España, pues este colectivo procede, en general, de países con mayor prevalencia de VIH y enfermedades de transmisión sexual y, por otro lado, presentan condiciones de mayor vulnerabilidad social y dificultades en el acceso a los mensajes de prevención, lo que facilita la adquisición de infección en nuestro país.

En conclusión, este estudio pone de manifiesto el importante papel de la inmigración en la epidemiología de los agentes de transmisión vertical incluidos en el control serológico normal de la embarazada y el buen funcionamiento de los programas de cribado para su prevención. Entendemos que estos programas deben estar abiertos en determinadas ocasiones y circunstancias a mejoras, como sería la implementación de consultas específicas de control de infecciones de transmisión sexual en población inmigrante.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- De Ory F, Delgado-Iribarren A, Fuertes A, García I, Sierra M. Procedimientos en microbiología clínica. En: Cercenado E, Cantón R, editores. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Estudios serológicos en la prevención de la infección congénita y perinatal. Núm. 4a. Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica; 2004.

- Fabre E, Bartha JL, De Miguel JR, Rodríguez-Alarcón J, Dulín E, Farrán I, et al. Grupo de consenso sobre toxoplasmosis. *Prog Obstet Ginecol.* 2003;46:319–32.
- Embarazo, parto y puerperio: proceso asistencial integrado, 2.ª ed. Sevilla: Consejería de Salud; 2005.
- INE Notas de prensa. Avance del Padrón municipal a 1 de enero de 2009. Datos provisionales. Junio 2009. [consultado 23/9/2009]. Disponible en: <http://www.ine.es/prensa/np551.pdf>.
- Ramos JM, Pastor C, Masía M, Cascales E, Royo G, Gutiérrez-Rodero F. Examen de salud en la población inmigrante: prevalencia de infección tuberculosa latente, hepatitis B, hepatitis C, infección por el VIH y sífilis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2003;21:540–2.
- Vall Mayans M; y el Grupo de Estudio de las Infecciones de Transmisión Sexual en Atención Primaria (GITSA). Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y otras infecciones de transmisión sexual en inmigrantes de Barcelona. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2002;20:154–6.
- WHO Immunization surveillance, assessment and monitoring. Data, statistic and graphics. [consultado 15/11/2009]. Disponible en: http://www.who.int/immunization_monitoring/data/year_vaccine_introduction.
- Vargas-Leguás H, Campins M, Juste C, Martínez X, Hermsilla E, Cabero L. Susceptibilidad a la rubéola en gestantes inmigrantes con residencia en Cataluña. *Med Clin (Barc).* 2009;132:344–7.
- Report of a meeting on preventing congenital rubella syndrome: immunization strategies, surveillance needs. World Health Organization. Geneva 2000. [consultado 16/11/2009]. Disponible en: www.vaccines.who.int/vaccines-documents/.
- Rafila A, Marín M, Pistol A, Nicolaiciuc D, Lupulescu E, Uzicanin A, et al. A large rubella outbreak, Romania-2003. *Euro Surveill.* 2004;9:pii=457. [consultado 10/11/2009]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=457>.
- Ramos J, Milla A, Rodríguez J, Gutiérrez J. Seroprevalencia frente a *Toxoplasma gondii*, virus de la rubéola, virus de la hepatitis B, VIH y sífilis en gestantes extranjeras en Elche y comarca. *Med Clin (Barc).* 2007;129:677–8.
- Bartolomé J, Martínez M, Moreno L, Lorente S, Crespo MD. Prevalencia e incidencia de la infección por *Toxoplasma gondii* en mujeres en edad fértil en Albacete (2001–2007). *Rev Esp Salud Publica [online]*. 2008;82:333–42.
- Muñoz C, Guardiola C, Juncosa T, Viñas L, Sierra M, Sanfeliu I, et al. Toxoplasmosis y embarazo. Estudio multicéntrico realizado en 16.362 gestantes de Barcelona. *Med Clin (Barc).* 2004;123:12–6.
- Gutiérrez J, Roldán C, Maroto MC. Seroprevalence of human toxoplasmosis. *Microbios.* 1996;85:73–5.
- Bahía-Oliveira LM, Jones JL, Azevedo-Silva J, Alves CC, Orefice F, Addiss DG. Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:55–62.
- Gómez-Marín J, Montoya de Londoño MT, Castaño-Osorio JC. A maternal screening program for congenital toxoplasmosis in Quindío, Colombia and application of mathematical models to estimate incidences using age-stratified data. *Am J Trop Med Hyg.* 1997;57:180–6.
- El Mansouri B, Rhajaoui M, Sebti F, Amarir F, Laboudi M, Bchitou R, et al. Seroprevalence of toxoplasmosis in pregnant women in Rabat, Morocco. *Bull Soc Pathol Exot.* 2007;100:289–90.
- Suárez González A, Solís G, Otero L, Viejo de la Guerra G, Álvarez C, García R. Prevalencia de inmunidad frente a los virus de la hepatitis en gestantes del Área Sanitaria de Gijón. *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27:347–52.
- Gutiérrez-Zufiaurre N, Sánchez-Hernández J, Muñoz S, Marín R, Delgado N, Sáenz MC, et al. Seroprevalencia de anticuerpos frente a *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, virus de la rubéola, virus de la hepatitis B y C y VIH en mujeres gestantes. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2004;22:512–6.
- Salleras L, Domínguez A, Bruguera M, Plans P, Espuñes J, Costa J, et al. Seroepidemiology of hepatitis B virus infection in pregnant women in Catalonia (Spain). *J Clin Virol.* 2009;44:329–32.
- Delgado A, Bailón E, Sánchez MR, Tara J, Sánchez MD, Vázquez R. Resultados y análisis de la investigación de AgHBs en las embarazadas de un centro de salud durante 4 años. *Aten Primaria.* 1990;7:556–60.
- Woodruff BA, Popovici F, Beldescu N, Shapiro CN, Hersh BS. Hepatitis B virus infection among pregnant women in Northeastern Romania. *Int J Epidemiol.* 1993;22:923–6.
- Valerio LI, Barro S, Pérez B, Roca C, Fernández J, Solsona L, et al. Seroprevalencia de marcadores de hepatitis crónica vírica en 791 inmigrantes recientes en Cataluña, España. Recomendaciones de cribado y de vacunación contra la hepatitis B. *Rev Clin Esp.* 2008;208:426–31.
- Orío M, Peña JM, Rives MT, Sanz M, Bates I, Madero R, et al. Cambios en la transmisión vertical del virus de la inmunodeficiencia humana: comparación de los años 1994 y 2004. *Med Clin (Barc).* 2007;128:321–4.
- Seisdedos T, Díez M, Díaz A, Muñoz L, García A; y grupo de trabajo del Estudio del Recién Nacidos. Evolución de la seroprevalencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en madres de recién nacidos vivos en 8 comunidades autónomas (1996–2005). *Med Clin (Barc).* 2008;131:250–2.

constante respecto a España, donde es conocidamente oscilante según distintas rotaciones y servicios.

Como residente, me parece importante replantear cuestiones como el derecho y obligación del médico en formación a adquirir una responsabilidad progresiva tutelada y también la conveniencia de que nuestros resultados sean evaluados.

Personal y profesionalmente estas experiencias son muy valiosas, especialmente en el contexto de la Unión Europea, que desde 1993 facilita la libre circulación de médicos y el reconocimiento mutuo de títulos^{4,5}.

Las comisiones de docencia deberían contemplar las rotaciones externas como una gran oportunidad para importar ideas en materia de formación. Además ahora, «en tiempos de Bolonia», unificar la forma de trabajo en Europa debería ser una prioridad en los planes de formación para lo que es muy enriquecedor conocer previamente la heterogeneidad y peculiaridades de los diferentes pueblos.

Agradecimientos

Karen Smets, Centro para la Prostitución de Amberes (Ghapro).

Myrjam Cramm, Joke Van Herck, Centro de Salud de Korte Nieuwstraat, Amberes.

Pierre van Damme, Instituto de Vacunología y Enfermedades Infecciosas de la Universidad de Amberes.

doi:10.1016/j.aprim.2009.10.021

Bibliografía

1. Comisión Nacional de la Especialidad de Medicina de Familia y Comunitaria. Ministerio de Sanidad y Consumo. Programa de la Especialidad de Medicina Familiar y Comunitaria. Guía de Formación para especialistas. Barcelona: semFYC 2005.
2. Martínez León N. Participación de los médicos en la gestión de los centros sanitarios. *Aten primaria*. 2008;40:487-8.
3. Ministerio de Sanidad y Consumo de España. Proyecto de Historia clínica digital en el Sistema Nacional de Salud. [consultado 1/4/2009]. Disponible en: <http://www.msc.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/tic02.htm>.
4. Consejo General de Colegios Oficiales de Médicos en España. Recopilación de la legislación europea sobre libre circulación de médicos y reconocimiento mutuo de títulos. [consultado 1/4/2009]. Disponible en: www.cgcom.org/europa_al_dia.
5. Casado Vicente V, Bonal Pitz P. La medicina de familia, clave en el sistema universitario español ante el reto del Espacio Europeo de Enseñanza Superior. *Aten Primaria*. 2004;33:171-3.

Mar Sacristán Germes* y María José Álvarez Pasquín

^aCentro Universitario Santa Hortensia, área 2, Servicio Madrileño de Salud, Madrid, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico:

marsacristan4@yahoo.es (M. Sacristán Germes).

Optimización de recursos en el cribado serológico de la embarazada

Optimising resources in the serological screening for pregnancy

Sr. Director:

En la actualidad se realiza de manera sistemática, a toda mujer embarazada, el cribado serológico frente a *Toxoplasma gondii*, virus de la rubéola, virus de la hepatitis B (VHB), virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y *Treponema pallidum*.

Un resultado negativo de IgG frente a rubéola indica susceptibilidad a la infección y se debe proceder a la vacunación de la gestante después del parto, mientras que un resultado positivo refleja inmunidad permanente, no siendo necesarias determinaciones posteriores en ningún otro momento^{1,2}.

En lo que refiere a la toxoplasmosis, una serología IgG negativa, solicitada al inicio del embarazo clasifica a la embarazada como susceptible de padecer la infección, en cuyo caso la intervención será recomendar medidas preventivas higiénico-sanitarias. Ante un resultado positivo, se pueden seguir dos criterios: a) en ausencia de manifestaciones clínicas o de sospecha de infección, se considerará como una infección previa al embarazo, con ausencia de riesgo de infección

primaria aguda en este y en sucesivos embarazos, o b) investigar una posible infección aguda y tratarla en su caso².

En Andalucía, el cribado serológico frente a *T. gondii* en embarazadas está orientado a la detección de personas susceptibles para adoptar medidas de prevención primarias. Estas actuaciones están recogidas en el proceso asistencial embarazo, parto y puerperio³.

Con el objetivo de conocer el gasto originado por las solicitudes innecesarias de serología IgG frente a rubéola y *T. gondii* a gestantes del área norte de la provincia de Granada, se han revisado, en el sistema informático del laboratorio de microbiología del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada, los antecedentes serológicos de las mujeres de las que se habían recibido sueros para cribado serológico normal de embarazo entre abril 2007 y marzo 2008.

Para el cálculo del gasto originado, se utilizó como referencia el establecido en el catálogo de estudios de microbiología de la Comunidad de Andalucía del año 2000⁴, que establece un valor relativo (se valoraron los tiempos de dedicación de recursos humanos y los gastos de material fungible) para la serología IgG frente a rubéola o *T. gondii* de 40 unidades relativas de valor.

El número de gestantes para las que se determinó la IgG frente a rubéola fue de 3.931, de las que se disponía de antecedentes serológicos por embarazo previo en 1.882 casos (47,9%), siendo estos positivos en el 97% (n=1.825) de ellos. Se solicitaron 3.541 serologías IgG frente a *T. gondii*, siendo positivas 601 (17%), y se disponía de antecedentes

serológicos por embarazo previo en 280 casos (47,9%), de los que 260 (92,8%) eran positivos. Por tanto, el número de serologías frente a rubéola y *T. gondii* solicitadas de modo innecesario a gestantes en un año fue de 2.085.

Las determinaciones innecesarias realizadas ocasionaron un coste global de 5.546,1 unidades relativas de valor. El equivalente monetario de este coste es de difícil cálculo, ya que solo es posible conocer el coste en fungibles. Teniendo en cuenta que una determinación tiene un precio aproximado de 2 €, el gasto solo en reactivos sería de 4.170 €.

La infección congénita por rubéola o *T. gondii* solo se produce como consecuencia de una primoinfección en la gestante, por lo que las recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica y el proceso asistencial embarazo, parto y puerperio en Andalucía^{2,3} establecen la no necesidad de repetir estas serologías en embarazadas en las que esté documentada su inmunidad en embarazos previos.

Los recursos sanitarios son limitados, y más aún en el momento actual de crisis económica. El clínico debería tener en cuenta, en una gestante, los resultados del cribado serológico frente a rubéola y toxoplasmosis en embarazos previos con el objeto de contribuir a la optimización de los recursos.

Bibliografía

1. Delgado-Iribarren A, Fuertes A, Guerra L, Gutiérrez C, Prieto JL. (coordinador J.M. Echevarría). Procedimientos en Microbiología

Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Serología de la embarazada. En: Picazo J. editor. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 1993; número 4.

2. De Ory F, Delgado-Iribarren A, Fuertes A, García I, Sierra M. En I. García (coordinadora I. García Bermejo). Procedimientos en Microbiología Clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. Estudios serológicos en la prevención de la infección congénita y perinatal. En: Cercenado E, Cantón R, editores Madrid: Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica, 2004; número 4a.
3. Proceso Asistencial EMBARAZO, PARTO Y PUERPERIO. Conserjería de Salud. Junta de Andalucía. 2ª edición. Sevilla, 2005.
4. Cartera de procedimientos diagnósticos del Servicio Andaluz de Salud. Conserjería de Salud. Junta de Andalucía. Sevilla, 2000.

Antonio Sampedro^{a,*}, Anastasia Padilla^b, Pablo Mazuelas^a y Javier Rodríguez-Granger^a

^aServicio de Microbiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

^bDistrito sanitario Granada Nordeste, Granada, España

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: antonioj.sampedro.sspa@juntadeandalucia.es (A. Sampedro).