

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Manejo de las infecciones por citomegalovirus y virus herpes simple en gestantes y recién nacidos

Management of Cytomegalovirus Infections and Herpes Simplex Virus in Pregnant Women and Newborns

Aimée Festary Casanovas,¹ Vivian Kourí Cardellá^{1,2}

I Hospital Ginecológico “Ramón González Coro”. La Habana, Cuba.

II Laboratorio de ITS, Departamento de Virología. Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Existe un grupo de infecciones que pueden producir defectos congénitos graves cuando se adquieren durante la gestación. Estas inciden en la morbilidad y mortalidad infantil, especialmente si la infección ocurre antes de las 20 semanas de embarazo. Entre ellas se encuentran las producidas por el citomegalovirus y el virus del herpes simple que con frecuencia se asocian con infección congénita y daño al recién nacido. El citomegalovirus humano está mundialmente distribuido entre las poblaciones humanas, desde los países desarrollados hasta las comunidades aborígenes. En países en vías de desarrollo y en los estratos socioeconómicos bajos de los países desarrollados, la prevalencia es mayor (más de 90 %) y el virus se adquiere en edades más tempranas de la vida. Es la infección viral congénita más frecuente, ocurre de 0,3 a 2 % de los nacimientos y en el 40 % la transmisión es vertical. La distribución del virus del herpes simple es amplia y la seroprevalencia en el adulto es entre 60 y 75 % para virus del herpes simple -1 y de 11-30 % para virus del herpes simple -2. El objetivo de la presente revisión es describir estas dos entidades al abordar las características más comunes de estas afecciones, la epidemiología, el diagnóstico, la clínica y la terapéutica. Es necesario que el médico de asistencia las conozca a profundidad para realizar un correcto manejo de estas.

Palabras clave: herpes simple; citomegalovirus; infección congénita; infecciones virales; terapia antiviral.

ABSTRACT

There is a group of infections, which can cause serious birth defects when acquired during pregnancy. They affect infant morbidity and mortality, especially if the infection occurs before 20 weeks pregnant. These include those caused by cytomegalovirus and herpes simplex virus that are often associated with congenital infection and damage to the newborn. Human cytomegalovirus (HCMV) is globally distributed among human populations from developed countries to Aboriginal communities. In developing and low socioeconomic strata of the developed countries, the prevalence is higher (over 90 %) and the virus is acquired in earlier stages of life. It is the most common congenital viral infection. It occurs 0.3 to 2 % of births and 40 % transmission is vertical. The distribution of herpes simplex virus is broad and seroprevalence in adults is between 60 and 75 % for herpes simplex 1 virus and 11-30 % for herpes simplex virus -2. The aim of this review is to describe these two entities in addressing the most common features of these conditions as epidemiology, diagnosis, clinical and therapeutic. A profound knowledge is necessary for the attending physician to the proper handling of them.

Keywords: Herpes simplex; cytomegalovirus; congenital infection; viral infections; antiviral therapy.

INTRODUCCIÓN

Existe un grupo de infecciones que pueden producir defectos congénitos graves cuando se adquieren durante la gestación. Estas inciden en la morbilidad y mortalidad infantil, especialmente si la infección ocurre antes de las 20 semanas.

Se ha utilizado el término TORCH, para agrupar las principales de estas infecciones. TORCH incluye: (T) toxoplasmosis, (O) otros agentes como varicela y lúes, (R) rubéola, (C) citomegalovirus y (H) herpes simple virus. Muchas de estas infecciones producen alteraciones fetales parecidas y pueden presentar anomalías ecográficas similares, por lo que el médico de asistencia necesita conocerlas a profundidad para poder realizar el correcto manejo de estas.

El objetivo de esta revisión es describir dos de los agentes virales: Citomegalovirus y Virus de Herpes Simple, que con frecuencia se asocian con infección congénita y daño al recién nacido. Es necesario llegar a un diagnóstico temprano de estos virus para poder evaluar la conducta a seguir en cada caso.

CITOMEGALOVIRUS

CARACTERÍSTICAS DEL VIRUS

El Citomegalovirus es un virus con genoma de ADN, que pertenece a la familia *Herpesviridae*, subfamilia *betaherpesvirus*. Similar al resto de los miembros de la familia, tiene la capacidad de producir infección latente en su huésped natural con períodos de reactivación intermitente, asociados generalmente a estados de inmunosupresión del individuo.¹

EPIDEMIOLOGÍA Y TRANSMISIÓN

Los estudios seroepidemiológicos han demostrado que el CMV humano (CMVH) está mundialmente distribuido entre las poblaciones humanas, desde los países desarrollados hasta las comunidades aborígenes. La prevalencia es mayor y el virus se adquiere en edades más tempranas de la vida en los países en vías de desarrollo y en los estratos socioeconómicos más bajos de los países desarrollados. La prevalencia global de la infección por CMVH en la población adulta es alta, con variaciones entre un 40-100 %.²

Las variaciones estacionales no afectan la incidencia de la infección y no se han descrito epidemias. Se han reportado, sin embargo, altos niveles de infección en instituciones dedicadas al cuidado de niños. Existen tres picos de edad para adquirir la infección por CMV: durante la infancia y niñez, en la adultez y durante el embarazo.³

El CMVH no es altamente contagioso y la transmisión parece requerir del contacto directo, cercano y prolongado con material infeccioso. Después de la infección inicial, las partículas virales infecciosas son excretadas en la orina, saliva, lágrimas, semen y secreciones cervicales por meses y hasta años. Debido a esto, los mayores niveles de infección ocurren en aquellas personas que están en contacto cercano con los fluidos corporales donde se excreta el virus; ej.: las parejas sexuales, niños en edad preescolar y las personas encargadas de su cuidado.⁴ Las transfusiones de sangre y los trasplantes de órganos sólidos y médula ósea también constituyen una fuente de transmisión importante en la actualidad.^{5,6}

La transmisión de la madre al feto o recién nacido es muy común y juega un importante papel en el mantenimiento de la infección de CMVH en la población. El virus se transmite de madre a hijo por tres vías: transplacentaria, intraparto y por la leche materna. La infección transplacentaria del feto ocurre tanto en mujeres con infección primaria como en aquellas que sufren reactivación viral.⁴⁻⁷

La mayor gravedad se asocia a la adquisición de la infección primaria materna durante el embarazo, y es mucho menos importante en caso de reactivación.

Aún más, la adquisición de esta enfermedad infecciosa en las primeras 16 semanas de gestación se asocia a una incidencia más elevada de complicaciones y de secuelas graves para el niño.^{8,9}

La prevalencia de infección materna primaria con CMVH durante el embarazo varía entre 1-4 %, con mayor proporción de mujeres jóvenes, sin casarse y de bajo nivel socioeconómico. La transmisión al feto en una infección primaria ocurre en un 40-50 % de estos embarazos. No hay evidencias de que el tiempo de gestación interfiera con la transmisión.^{3,4}

La transmisión intraparto está relacionada con la excreción local de virus. Aproximadamente un 10 % de las mujeres excretan virus en vagina o cérvix. Si está presente en el momento del parto, la transmisión es de aproximadamente un 50 %. Los recién nacidos que lo adquieren durante el nacimiento son negativos durante las primeras 3 semanas de vida y comienzan a excretar normalmente alrededor de las 6 semanas. La ruta más común de transmisión madre-hijo es por la leche materna. La transmisión está relacionada con la presencia de virus en la leche y el tiempo de duración de la lactancia materna.¹⁰

La adquisición del virus durante el parto o la lactancia materna no está asociada a una alta morbilidad como ocurre en la infección congénita, excepto en niños prematuros. Sin embargo, esta forma de transmisión juega un papel muy importante en la epidemiología de la infección por CMVH. Los niños que adquieren el virus a partir de su madre, normalmente excretan virus por años y se convierte en una fuente importante de diseminación viral a otros niños y adultos. La proporción de niños que adquieren CMVH durante su primer año de vida está directamente relacionada con la prevalencia de la infección materna y a la proporción de madres que lactan a sus hijos. En los países donde casi todas las madres son positivas y lactan a sus hijos, más del 50 % de los niños adquieren CMVH antes de tener un año de vida.^{10,11}

La incidencia de la infección congénita por CMV oscila entre 0,5-2,2 % en los países desarrollados.^{2,3} Las anomalías son muy similares a la que se producen en infecciones congénitas por otros agentes virales y no virales.^{12,13}

La infección congénita es un problema médico importante debido a que causa daño al Sistema nervioso central y otros órganos. En países desarrollados como Estados Unidos, la infección con CMVH constituye la principal causa de malformación congénita. La mayoría de los recién nacidos sintomáticos tienen alguna combinación de déficit como retardo mental, parálisis cerebral, pérdida de la audición y visión. Las anormalidades clínicas asociadas con riesgo de secuelas del SNC son coriorretinitis, microcefalia y examen neurológico anormal. Estas secuelas también ocurren en los niños con infección congénita asintomática al nacer, aunque con una frecuencia menor que en los sintomáticos.¹⁴⁻¹⁶

El tipo de infección materna (primaria o recurrente) es un factor importante para el tipo de enfermedad. La infección materna primaria es muy probable que provoque una infección sintomática con daño significativo al SNC. Se ha estimado que la infección por CMVH constituye la primera causa de sordera sensorineuronal en los niños.^{8,14,16}

El período de incubación es variable, entre 3 y 12 semanas. Produce una infección generalmente asintomática en el adulto inmunocompetente, pero ocasionalmente puede producir un cuadro pseudogripal con fiebre, astenia y artromialgias.⁴

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL CMV

El curso de la infección primaria es generalmente subclínico. La infección sintomática es poco común en los niños, quienes adquieren el virus durante el nacimiento, la lactancia materna o en edad preescolar. Estudios de infección en mujeres embarazadas han mostrado que menos del 5 % de las infecciones son sintomáticas e incluso un porcentaje menor está asociado al Síndrome Mononucleósico. En los pacientes no inmunocomprometidos que adquieren el virus por transfusiones sanguíneas, la mayoría de las infecciones ocurren sin manifestaciones clínicas. Sin embargo, bajo ciertas circunstancias, el virus provoca una grave enfermedad con fiebre y hepatitis. Por otro lado, este virus puede provocar una enfermedad severa en pacientes con algún tipo de inmunosupresión como en trasplantados o enfermos de SIDA, donde ocasiona síntomas y signos en diferentes sistemas, principalmente: sistema nervioso (encefalitis), respiratorio (neumonías), digestivo (esofagitis, colitis) y en ojo (retinitis).^{6,9} El CMV es la principal causa de infección congénita, caracterizada por una serie de anomalías.^{12,16}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN CONGÉNITA POR CMV

En el momento del nacimiento 10-15 % de los neonatos son sintomáticos. La enfermedad por inclusión citomegálica incluye principalmente afectación del sistema retículo endotelial, el sistema nervioso central y es frecuente la prematuridad.

Otras manifestaciones clínicas frecuentes son: plaquetopenia, anemia, ictericia, hepatoesplenomegalia y restricción de crecimiento. Además, puede presentarse microcefalia, convulsiones, hipotonía y letargia, coriorretinitis, atrofia óptica. De estos, 50-60 % presentarán secuelas importantes como:

- Retraso psicomotor (45-90 %),
- déficit auditivo neurosensorial (30-65 %) que puede ser de aparición tardía y
- déficit visual (15-30 %)

El 85-90 % de los neonatos son asintomáticos al nacimiento. De estos, 10-15 % pueden presentar secuelas de aparición tardía principalmente defectos auditivos (11-12 %) y retraso psicomotor (6,5 %).^{13,14,16,17}

MANEJO CLÍNICO DE LA INFECCIÓN POR CMV

Indicaciones para solicitar la determinación serológica durante la gestación (IgG y M):

- Clínica compatible con infección materna,
- hallazgo de marcadores ecográficos compatibles con infección fetal,
- pliegue nucal aumentado persistente con cariotipo normal (> 16 s).¹⁵⁻¹⁷

DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO DE INFECCIÓN MATERNA PRIMARIA

- Seroconversión de anticuerpos (Acs) IgG específicos a CMV durante la gestación (infección primaria) o detección de IgG e IgM positivas frente a CMV (indica infección activa pero no confirma la infección primaria ya que puede tratarse de una infección primaria preconcepcional porque la IgM puede persistir positiva más de 12 meses).
En este caso, en ausencia de infección materna sintomática, se solicitará la detección de Avidez de los anticuerpos IgG, que puede ayudar a conocer el momento de la infección.
- ADN viral en sangre materna: en infecciones agudas, la detección de ADN viral en sangre materna puede ser positiva.^{16,17}

DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO DE INFECCIÓN MATERNA SECUNDARIA

La IgM se positiviza pocas veces y, por tanto, el diagnóstico de reinfección o reactivación es muy difícil. Se ha de valorar también esta posibilidad en los casos de anomalía ecográfica compatible en gestantes con IgG positiva e IgM negativa.^{16,17}

DIAGNÓSTICO DE TRANSMISIÓN FETAL

El método de elección es la amniocentesis con amplificación del ADN viral en líquido amniótico (LA). Debido al especial tropismo del virus por el riñón fetal, la Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR, siglas del inglés) en LA tiene una sensibilidad (90-95 %) y una especificidad (95-100 %) muy elevadas si se realiza como mínimo 6-7 semanas después de la posible infección materna y siempre después de las 21 semanas. Si resulta positivo, demuestra que se ha producido infección fetal.

La cuantificación de la carga viral en LA no parece relacionarse con el pronóstico fetal. La conducta posterior irá dirigida a la detección de marcadores de afectación fetal que puedan ayudar a determinar el pronóstico neonatal.^{16,17}

El diagnóstico de afectación fetal se realiza teniendo en cuenta los marcadores ecográficos, los del SNC, los biológicos y virológicos y otros de infección sintomática.

- *Marcadores ecográficos de afectación fetal:* Solo están presentes en 10-15 % de los fetos infectados. Acostumbran a ser defectos progresivos y pueden no aparecer hasta el 3er trimestre. La sensibilidad de la ecografía dirigida para la detección de lesiones producidas por CMV, incluidas las lesiones del SNC es elevada y puede llegar al 80-85 %.
- *Marcadores del SNC:* son marcadores de aparición tardía, y de mal pronóstico. El hallazgo de anomalías del SNC se asocia en general a secuelas graves en el recién nacido (ventriculomegalia, hidrocefalia, calcificaciones periventriculares, focos ecogénicos intraparenquimatosos, microcefalia, anomalías de las circunvoluciones cerebrales, entre otras).

- *Otros marcadores de infección sintomática:* CIUR, ascitis, hidrops, hiperecogenicidad intestinal, focos hiperecogénicos hepáticos, hepatomegalia, cardiomegalia, oligoamnios.
- *Marcadores biológicos y virológicos de afectación en sangre fetal:* estudios recientes han intentado valorar los marcadores biológicos y virológicos en sangre fetal que se encuentran alterados en el recién nacido con enfermedad por inclusiones citomegálicas para poder hacer una predicción del pronóstico del feto infectado, sobre todo cuando no presenta marcadores ecográficos de afectación severa (SNC). Los marcadores que mejor se han correlacionado con un feto/recién nacido sintomático son: plaquetopenia, sobre todo severa (< 70 000/ μ l), IgM CMV positiva, DNAemia positiva y elevada (> 30 000 copias/mL).^{14,16,17}

Asesoramiento y seguimiento en caso de infección fetal confirmada

-En caso de infección fetal confirmada por reacción en cadena de la polimerasa (conocida por sus siglas en inglés PCR), CMV en LA, se requiere una evaluación exhaustiva para determinar el pronóstico neonatal. En el momento del diagnóstico y en ausencia de anomalías ecográficas, el riesgo de mal pronóstico irá relacionado con el trimestre en que se produjo la infección (riesgo muy bajo en infecciones de > 26 semanas pero riesgo de hasta un 15-20 % en infecciones de 1er y 2do trimestre). Debe informarse a la paciente de la necesidad de seguimiento y de la posible aparición tardía de marcadores ecográficos.

En ausencia de marcadores de SNC al final de la gestación, el pronóstico de secuelas neurológicas, excepto el déficit auditivo, es bueno. Queda por definir el pronóstico de marcadores sutiles y aislados que no necesariamente se asocian a un mal pronóstico.

En caso de pruebas de imagen normal o no concluyente, puede recurrirse a la realización de una cordocentesis para valorar marcadores biológicos y virológicos fetales. Antes de indicar el procedimiento debe valorarse el riesgo/beneficio del mismo, teniendo en cuenta el riesgo depérdida fetal (alrededor del 3 %) y la evidencia científica limitada de la utilidad de los resultados.

A pesar de que existen distintos estudios en marcha con inmunoglobulina hiperinmune y antivirales (Aciclovir v.o.), de momento no existe ningún tratamiento de aplicación clínica para disminuir la transmisión intrauterina del virus o la afectación fetal.¹⁷

DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN CONGÉNITA EN EL RECIÉN NACIDO Y SEGUIMIENTO

La sospecha o el diagnóstico de infección congénita por CMV ha de constar en la historia pediátrica pues se ha de confirmar en el recién nacido durante las 2 primeras semanas de vida, también cuando el LA es negativo. La técnica más sensible es la detección de ADN-CMV en orina. Una primera detección del virus a partir de las 3 semanas de vida puede corresponder a una infección adquirida intraparto o posnatalmente.¹⁷ La identificación de un recién nacido con infección congénita por CMV hace necesario un seguimiento a largo plazo para la detección de secuelas auditivas y hacer posible una intervención precoz.

PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA INFECCIÓN POR CMV DURANTE EL EMBARAZO

En todas las gestantes, especialmente las seronegativas conocidas pero también en las gestantes inmunes por el riesgo de infección recurrente, es importante recordar las medidas higiénicas profilácticas para prevenir la infección por CMV durante la gestación. Distintos estudios han demostrado que las recomendaciones higiénicas en el primer trimestre son efectivas.

Los niños menores de 3 años son la principal fuente de contagio. El lavado frecuente de las manos con agua caliente y jabón después del contacto con saliva y orina (cambio de pañales, alimentación, tocar juguetes, entre otros) y evitar el contacto íntimo con niños pequeños (besos en la boca, compartir cubiertos y vasos) son las medidas más efectivas.^{15,17}

VIRUS DE HERPES SIMPLE

CARACTERÍSTICAS

El Herpes Simple (VHS) es también un virus de doble cadena de ADN, miembro de la familia del *Herpesviridae*, subfamilia *alphaherpesvirus*. Existen 2 tipos: herpes simple tipo 1 (VHS-1) y herpes simple tipo 2 (VHS-2), con antígenos comunes y provocan en el huésped la producción de anticuerpos heterólogos con cierta capacidad para neutralizar los dos virus.^{17,18}

EPIDEMIOLOGÍA Y TRANSMISIÓN

La seroprevalencia en el adulto es de 60-75 % para VHS-1 y de 11-30 % para VHS-2. La transmisión vertical del virus en el momento del parto puede producir una infección neonatal muy grave.^{17,19}

La transmisión del virus requiere un contacto directo e íntimo de persona a persona. El VHS tiene un periodo de incubación variable, entre 2 y 12 días. El contacto inicial suele ser con el VHS-1 durante la primera infancia, produciendo una infección subclínica en el 90 % de los casos, o gingivoestomatitis y herpes labial en el 10 % restante. A partir del inicio de la actividad sexual, principalmente VHS-2 (pero también VHS-1) producen la infección genital que se transmite, en la mayoría de ocasiones, a partir de un portador asintomático.^{17,18}

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN POR VHS

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

1. Herpes genital primario: se produce en ausencia de anticuerpos VHS-1 o VHS-2. Puede cursar como una infección asintomática o estar asociada a sintomatología severa con lesiones vesiculares herpéticas, que tienden a ulcerarse, evolucionar a costra para luego desaparecer espontáneamente en un período de 7 a 10 días. Esta infección puede acompañarse de sintomatología sistémica y adenopatías inguinales. La excreción del virus por el tracto genital puede persistir durante 3 meses.¹⁷⁻¹⁹

Primer episodio de herpes genital no primario: primer episodio de lesiones genitales en paciente con anticuerpos previos VHS-1. La sintomatología suele ser menos intensa y de menor duración, sin manifestaciones sistémicas y con excreción genital del virus más breve.¹⁷⁻¹⁹

2. Infección recurrente: El virus herpes simple (VHS) queda latente a nivel de los ganglios sensoriales y tiene una elevada capacidad de reactivación, generalmente asociada con estados de inmunosupresión. En estos casos las lesiones acostumbran a ser confinadas y de duración más corta. Durante los episodios subclínicos se produce también excreción viral y posible contagio.¹⁷⁻¹⁹

3. Herpes simple neonatal: El herpes neonatal es una infección sistémica grave con elevada morbimortalidad e incidencia variable (1,6-20/100,000 nacimientos). La mayoría de las infecciones se adquieren en el canal del parto a partir de secreciones maternas infectadas, pero el herpes neonatal también puede adquirirse postnatalmente y ha sido descrita la transmisión por vía hematógena.¹⁷⁻¹⁹

FORMAS DE TRANSMISIÓN PERINATAL

1. La transmisión intrauterina, a partir de la vía hematógena en fase de viremia materna o ascendente con membranas íntegras, dando lugar a la infección congénita por VHS. La transmisión intrauterina del VHS es extremadamente infrecuente y sólo se produce en < 5 % de las infecciones herpéticas primarias (pueden ser asintomáticas). Si se produce la transmisión, hay más riesgo de aborto y de parto pretérmino. El VHS tiene poca capacidad teratogénica, pero hay casos aislados descritos de defectos después de infección materna en el primero y segundo trimestre.

- Marcadores ecográficos descritos: microcefalia, hidranencefalia, calcificaciones intracraneales, microoftalmia, lesiones cutáneas (engrosamiento de la piel, hiperecogenicidad cutánea), RCIU, hidrops fetal.¹⁷⁻¹⁹

2. La transmisión ascendente durante el trabajo de parto después de la amniotomía, a partir de secreciones maternas infectadas (más frecuente el VHS-2). Es la forma de infección neonatal más frecuente (85 %).¹⁷⁻¹⁹

El riesgo de adquirir la infección durante el parto es variable y depende del tipo de infección materna:

- Herpes genital primario: 50 % transmisión.

- Primer episodio de herpes genital no primario: 33 % transmisión (presencia de Ac heterólogos).

- Herpes recurrente: 1-3 % transmisión.

3. En el 10 % de los casos, el recién nacido puede adquirir la infección posnatalmente (más frecuente el VHS-1) a partir del personal que se encuentra en contacto con el recién nacido y que puede estar excretando el virus.

Hay que tener en cuenta que el 70 % de neonatos infectados proceden de madres con infección asintomática o no reconocida.¹⁷⁻¹⁹

DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN POR VHS EN GESTANTES Y RECIÉN NACIDOS

Cultivo celular de las lesiones genitales

Es el método de elección en presencia de lesiones compatibles. Se debe obtener el material de la base de las lesiones, preferentemente del líquido que contienen las vesículas e introducirlo en un tubo con medio de transporte de virus. La sensibilidad del cultivo en lesiones activas primarias es elevada (80 %) pero disminuye en lesiones recurrentes o lesiones en fase costrosa (40 %). La negatividad del cultivo no excluye infección genital por herpes debido a que la excreción del virus es intermitente.¹⁷⁻²⁰

DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

Los tests disponibles no son tipo-viral específico y no distinguen entre VHS-1 y 2. Son positivos en el 70-80 % de las gestantes. Por lo tanto, no está indicada la determinación serológica en gestantes con lesiones compatibles. Tampoco tiene ninguna utilidad en los fetos con CIUR, marcadores ecográficos compatibles con infección congénita, ni en el protocolo de estudio del feto muerto. La determinación de IgM de VHS no está validada y no se utiliza.^{17,19}

ADN-VHS en LA

La detección de ADN-viral en LA (PCR) tiene una sensibilidad y especificidad elevadas para el diagnóstico de infección congénita por VHS-1 y 2. Forma parte del estudio que debemos realizar en LA cuando existen anomalías ecográficas compatibles con infección fetal y en particular si hay afectación del SNC o hidrops fetal.^{17,21}

En gestantes con sospecha de primoinfección herpética durante el 1er y 2do trimestre, no hay indicación de amniocentesis para estudio de ADN-VHS en LA.

Se puede individualizar la realización del procedimiento solo en caso de infección materna con afectación clínica sistémica (riesgo de viremia y ausencia de anticuerpos protectores maternos) y siempre pasadas 5-6 semanas de la infección y a partir de las 18 semanas de gestación.^{17,19-21}

En recién nacidos se puede obtener muestras de lesiones, de sangre o de LCR, si aparece cuadro neurológico, a las que se le puede realizar PCR para detectar VHS.²¹

TRATAMIENTO DEL HERPES GENITAL DURANTE LA GESTACIÓN, CONDUCTA INTRAPARTO Y VÍA DEL PARTO

El principal objetivo del tratamiento del herpes genital durante la gestación, es la prevención de la transmisión vertical en el momento del parto. La realización de una cesárea en presencia de lesiones herpéticas al inicio del parto (sobre todo en lesiones primarias), y la disminución de la excreción viral asintomática con la administración de Aciclovir a gestantes seleccionadas, son las mejores medidas profilácticas de las que se dispone. Las dosis supresoras de Aciclovir y Valaciclovir recomendadas durante la gestación son más elevadas que las que se administran a pacientes no gestantes con herpes recurrente.^{17,20,22}

Infección primaria durante la gestación

- Aciclovir v.o. 400 mg c/8 h (Aciclovir 200, 2 comp c/8 h) o Valaciclovir v.o. 1 g c/12 h durante 7-10 días en el momento del diagnóstico de la infección clínica en cualquier trimestre de la gestación.

El tratamiento reduce el tiempo de curación de las lesiones y la duración de la excreción viral. En episodios graves de herpes materno o en herpes diseminado se administrará Aciclovir e.v. (5-10 mg/kg e.v. c/8 h de 2 a 7 días y seguir con tratamiento oral hasta completar 10 días).

- A todas las gestantes con primoinfección durante la gestación, se recomienda pauta supresora con Aciclovir v.o. 400 mg c/8 h (Aciclovir 200, 2 comp c/8 h) o Valaciclovir v.o. 500 mg c/12 h a partir de las 36 semanas y hasta el día del parto, para evitar la excreción viral y la aparición de lesiones en el momento del parto.

- Cesárea electiva siempre que se diagnostique un primer episodio de herpes genital en el momento del parto, independientemente del tiempo de la amniorexis. Se realizará también una cesárea electiva a todas las gestantes que han presentado una primoinfección de herpes genital en las 6 semanas previas al momento del parto (riesgo alto de excreción viral en ausencia de anticuerpos maternos). En caso de no aceptación materna de cesárea (riesgo de transmisión vertical en parto vaginal > 40 %) estaría indicado administrar Aciclovir e.v. (10 mg/kg c/8 h) a la madre durante el parto.

- Los neonatólogos deben conocer el antecedente de la primoinfección materna para realizar cultivos, seguimiento neonatal y valorar la administración de Aciclovir e.v. para prevenir una infección neonatal grave.^{17,20,22-24}

Infección materna recurrente durante la gestación

- Las lesiones recurrentes suelen ser más leves y suelen desaparecer en menos de 7 días. En función de la sintomatología y el tiempo transcurrido desde el inicio del brote (brote de inicio reciente), valorar la administración de Aciclovir 400 mg v.o. c/8 h durante 5 días. (Aciclovir 200,2 comp c/8 h) o de Valaciclovir 500 c/12 h durante 3 días, aunque en general el tratamiento no es necesario.

- En gestantes con recurrencia clínica durante la gestación, se recomienda pauta supresora con Aciclovir v.o. 400 mg c/8 h (Aciclovir 200, 2 comp c/8 h) o Valaciclovir v.o. 500 mg c/12h a partir de las 36 semanas, para evitar un episodio en el momento del parto.
- La cesárea electiva solo está indicada cuando la paciente presenta un brote en el momento del parto o síntomas prodrómicos como dolor vulvar, quemazón independientemente del tiempo de amniorrexis. Un episodio de herpes en cualquier otro momento de la gestación no es indicativo de realizar una cesárea.
- El parto vaginal en presencia de lesiones de herpes genital recurrente representa un riesgo de herpes neonatal muy bajo (1-3 %). En caso de parto vaginal inevitable o preferencia de parto vaginal (con información de riesgo neonatal y consentimiento informado firmado), deben evitarse procedimientos invasivos (monitorización de FCF invasiva) y una amniorrexis prolongada. En esta situación y en el caso de $RPM \geq 35$ semanas se indicaría una finalización activa de la gestación sin optar por una conducta expectante.
- La realización de cultivos seriados para identificar a las gestantes con excreción asintomática del VHS no está indicada.
- Los neonatólogos deberán conocer el antecedente de herpes genital recurrente materno para realizar cultivos y seguimiento del recién nacido.^{17,19,20,22}

Rotura prematura de membranas (RPM) en embarazadas pretérmino (< 34,6 semanas) con infección activa por VHS

- En primoinfecciones maternas en el momento de la RPM, el riesgo de transmisión vertical es muy elevado (> 40 %). Se individualizará el caso en función de la edad gestacional, valorando de acuerdo con Neonatología, el momento más adecuado para la interrupción de la gestación. Si se decide por una conducta expectante, se administrará tratamiento con Aciclovir (5-10 mg/kg c/8 h) para disminuir el riesgo de transmisión antes del parto. La duración del tratamiento con Aciclovir e.v. dependerá de la edad gestacional en el momento de la RPM hasta un máximo de 7-10 días y se valorará de forma individualizada la terapia supresora v.o. hasta el momento del parto. Si el período transcurrido desde la aparición del herpes hasta el parto es superior a 6 semanas y en ausencia de lesiones en el momento del parto, podrá optarse a un parto vaginal.
- En gestaciones con infección materna recurrente en el momento de la RPM, se administrará la pauta de tratamiento habitual con Aciclovir o Valaciclovir oral, el seguimiento de la gestación será el mismo que el de toda gestante con RPM. Si persisten las lesiones en el momento de indicar la finalización, se realizará una cesárea electiva.^{17,22,23,25}

Riesgo de procedimientos invasivos en gestantes con infección por VHS

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

invasivos transcervicales (biopsia corial) hasta la resolución de las lesiones genitales.^{17,22}

CONCLUSIONES

Consideramos, por todas las alteraciones que pueden producir la infección por Citomegalovirus y Herpes simple durante la gestación y sus consecuencias en el recién nacido, que se deberían continuar desarrollando líneas de investigación referentes al tema para tratar de contribuir a la reducción de la morbilidad y mortalidad infantil.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no declaran conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Revello MG, Gema G. Diagnosis and management of Human cytomegalovirus infections in the mother, fetus and newborn infant. *Clinical Microbiology Reviews*. 2002;15(4):680-15.
2. Abo-Elwafa HA, Eldin SS, Sharaf AE, Abdelmonem AM. Serological markers as indicators for congenital cytomegalovirus infection. *Egypt J Immunol*. 2010;17(2):1-10. Epub 2010/01/01.
3. Senok AC, Giacomett IL, Botta G. Human cytomegalovirus infections in pregnancy and the newborn: epidemiology, laboratory diagnosis and medico legal aspects. *Kuwait Medical Journal*. 2006;38(2):85-93.
4. Saraswathy TS, Az-Ulhusna A, Asshikin RN, Suriani S, Zainah S. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in pregnant women and associated role in obstetric complications: a preliminary study. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2011;42(2):320-2. Epub 2011/06/30.
5. Gaj Z, Rycel M, Wilczynski J, Nowakowska D. Seroprevalence of cytomegalovirus infection in the population of Polish pregnant women. *Ginekol Pol*. 2012;83(5):337-41. Epub 2012/06/20.
6. Perez-Sola MJ, Caston JJ, Solana R, Rivero A, Torre Cisnero J. Indirect effects of cytomegalovirus infection in solid organ transplant recipients. *Enferm Infect Microbiol Clin*. 2008;26(1):38-47.
7. van der Weiden S, de Jong EP, Te Pas AB, Middeldorp JM, Vossen AC, Rijken M, et al. Is routine TORCH screening and urine CMV culture warranted in small for gestational age neonates? *Early Hum Dev*. 2011;87(2):103-7. Epub 2010/12/15.

8. Bagheri L, Mokhtarian H, Sarshar N, Ghahramani M. Seroepidemiology of cytomegalovirus infection during pregnancy in Gonabad, east of Iran: a cross-sectional study. *Journal of research in health sciences*. 2012;12(1):38-44. Epub 2012/08/15.
9. Enders G, Daiminger A, Bader U, Exler S, Enders M. Intrauterine transmission and clinical outcome of 248 pregnancies with primary cytomegalovirus infection in relation to gestational age. *J Clin Virol*. 2011;52(3):244-6. Epub 2011/08/09.
10. Ho M. The history of cytomegalovirus and its diseases. *Med Microbiol Immunol*. 2007;197(2):65-73.
11. Jin Choi S, Deok Park S, Ho Jang I, Uh Y, Lee A. The Prevalence of Vaginal Microorganisms in Pregnant Women with Preterm Labor and Preterm Birth. *Annals of laboratory medicine*. 2012;32(3):194-200.
12. Britt W. Human Cytomegalovirus and Mechanisms of Disease. In: Reddehase MJ, editor. *Cytomegaloviruses Molecular Biology and Immunology*. Mainz: Caister Academic Press; 2006. p. 2-43.
13. Townsend CL, Peckham CS, Tookey PA. Surveillance of congenital cytomegalovirus in the UK and Ireland. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2011;96(6):398-403. Epub 2011/02/04.
14. Mocarski ES, Shenk T, Pass R. Cytomegaloviruses. In: Howley PM, editor. *Fields Virology*. 5th Edition. Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 2702-57.
15. Kishore J, Misra R, Paisal A, Pradeep Y. Adverse reproductive outcome induced by Parvovirus B19 and TORCH infections in women with high-risk pregnancy. *J Infect Dev Ctries*. 2011;5(12):868-73. Epub 2011/12/16.
16. Correa CB, Kouri V, Verdasquera D, Martinez PA, Alvarez A, Aleman Y, et al. HCMV Seroprevalence and associated risk factors in pregnant women. Havana city; 2007 to 2008. *Prenat Deign*. 2010;30:888-92.
17. Barcelona C. Guías clínicas infecciones TORCH. Protocolo: Infecciones TORCH y por Parvovirus B19 en la gestación. Barcelona. 2011 [cited 2012 23/11]. Disponible en: <http://www.medicinafetalbarcelona.org/clínica/images/p>
18. Delfin Harmant MA, Morandeira Abreu E, Domínguez Gómez J. Herpes Simple Genital. Disponible en: <http://www.16deabril.sld.cu/rev/237/08.html>
19. Roizman B, Knipe DM, Whitley RJ. Herpes Simplex Viruses In: Knipe DM, Howley PM, editors. *Fields Virology*, 5th edition ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2007. p. 2502-601.
20. Sauerbrei A, Schmitt S, Schepel T, Brandstadt A, Saschenbrecker S, Motz M, et al. Seroprevalence of herpes simplex virus type 1 and type 2 in Thuringia, Germany, 1999 to 2006. *Euro Surveill*. 2011;16(44). Epub 2011/11/17.

21. Tenorio A, Echevarría JE, Casas I, Echevarria JM, Tabares E. Detection and typing of human herpesviruses by multiplex polymerase chain reaction. *Journal of Virological Methods*. 1993; 44: 261-9.
22. Shah SS, Aronson PL, Mohamad Z, Lorch SA. Delayed acyclovir therapy and death among neonates with herpes simplex virus infection. *Matern Fetal Neonatal Med*. 2011; 128(6): 1153-60.
23. McGoogan KE, Haafiz AB, Gonzalez Peralta RP. Herpes simplex virus hepatitis in infants: clinical outcomes and correlates of disease severity. *J Pediatr*. 2011; 159(4): 608-11. Epub 2011/05/03.
24. Al Midani A, Pinney J, Field N, Atkinson C, Haque T, Harber M. Fulminant hepatitis following primary herpes simplex virus infection. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2011; 22(1): 107-11. Epub 2011/01/05.
25. Mujugira A, Margaret A, Celum C, et al. Acyclovir and transmission of VHS-2 from VHS-2/HIV-1 dually infected persons. Quebec City; Canada: International Society for STD Research. 2011: P1-S5.25.

Recibido: 17 de julio de 2015.

Aprobado: 3 de octubre de 2015.

Aimée Festary Casanovas. Hospital Ginecobstétrico Ramón González Coro". La Habana, Cuba.

Correo electrónico: aimee.festary@infomed.sld.cu