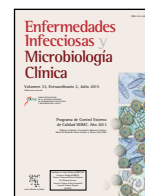




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Diagnóstico serológico de las infecciones congénitas y algoritmos para mejorar la eficacia diagnóstica

Isabel García-Bermejo^a y Fernando de Ory-Manchón^{b,c,*}

^aServicio de Microbiología, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España

^bCentro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid, España

^cCiber en Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, España

RESUMEN

Palabras clave:

Infección congénita
Serología
Citomegalovirus
Rubéola
Virus de la inmunodeficiencia humana
Erythrovirus B19
Virus herpes simple
Toxoplasma gondii
Trypanosoma cruzi
Treponema pallidum

La infección congénita es la transmitida por la madre al feto antes del nacimiento. Puede ocurrir por vía transplacentaria o por contacto directo con el patógeno durante el parto o en el período posnatal. Se puede producir infección congénita tanto por virus (rubéola, citomegalovirus, herpes simple, varicela-zóster, hepatitis B y C, virus de la inmunodeficiencia humana, erythrovirus B19) como por bacterias (*Treponema pallidum*) y parásitos (*Toxoplasma gondii* y *Trypanosoma cruzi*). El diagnóstico serológico de la infección congénita se basa tanto en el conocimiento de la serología infecciosa en la madre, incluyendo el control serológico sistemático y aspectos del diagnóstico por determinación de IgM y métodos confirmatorios, como los ensayos de avididad de IgG o el establecimiento de perfiles de anticuerpos, como en el diagnóstico en el neonato. El diagnóstico serológico de la infección congénita en el recién nacido se basa fundamentalmente en la detección de IgM específica, generalmente mediante técnicas inmunoenzimáticas o de inmunoluminiscencia; en ocasiones es de importancia realizar el seguimiento serológico del recién nacido para confirmar la infección congénita.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Serological diagnosis of congenital infections and algorithms to improve diagnostic efficacy

ABSTRACT

Keywords:

Congenital infection
Serology
Cytomegalovirus
Rubella
Human immunodeficiency virus
Erythrovirus B19
Herpes simplex virus
Toxoplasma gondii
Trypanosoma cruzi
Treponema pallidum

Congenital infection is those transmitted by the mother to the fetus before delivery. It can occur transplacentally or by direct contact with the pathogen during birth or in the immediate postnatal period. Congenital infection can be due to viruses (rubella, cytomegalovirus, herpes simplex, varicella-zoster, hepatitis B and C virus, human immunodeficiency, erythrovirus B19) as bacteria (*Treponema pallidum*) and parasites (*Toxoplasma gondii* and *Trypanosoma cruzi*). Serological diagnosis of congenital infection is based on both the knowledge of infectious serology in the mother, including the systematic serological screening and diagnostic aspects of the determination of IgM and confirmatory methods, IgG avidity tests, establishment of antibody profiles, and in the diagnosis the neonate. Serological diagnosis of congenital infection in the newborn is mainly based on the detection of specific IgM usually by immunoenzymatic assays or immunochemiluminescence techniques. In some instances it is important to perform the serological follow up of the newborn to confirm the congenital infection.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Las infecciones adquiridas en útero o durante el proceso del parto son una causa importante de morbilidad y mortalidad fetal y neona-

tal. En sentido estricto, se entiende por infección congénita la infección del feto transmitida por la madre antes del nacimiento. La transmisión vertical puede ocurrir por vía transplacentaria o por contacto directo con el patógeno durante el parto o en el período posnatal (infección perinatal).

Los microorganismos que pueden producir la infección fetal son numerosos, aunque clásicamente los agentes responsables de la infección congénita se han agrupado en el acrónimo ToRCH (*Toxoplasma*

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: fory@isciii.es (F. de Ory-Manchón).

gondii, virus de la rubéola, citomegalovirus [CMV] y virus herpes simple [VHS]); sin embargo, en la actualidad se reconocen muchos otros patógenos, entre los que, principalmente, se encuentran el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los virus de las hepatitis B (VHB) y C (VHC), virus varicela-zóster (VVZ), erythrovirus B19 (EB19), enterovirus, *Treponema pallidum*, *Trypanosoma cruzi*, *Plasmodium*, *Mycobacterium tuberculosis* y otros¹.

La fuente de infección fetal es el microorganismo presente en la sangre de la gestante durante la primoinfección o la infección crónica. Una vez que esto sucede, la eficiencia de la transmisión o su gravedad depende, entre otros factores, del agente etiológico, del tipo de infección (primaria, reactivación o reinfección) y de la edad de gestación.

Algunos patógenos únicamente pueden producir infección vertical cuando la embarazada adquiere la primoinfección. Este es el caso de la rubéola, el VVZ, el EB19 y *T. gondii*. Otros microorganismos amplían la posibilidad de infectar en los estadios de infección persistente, latente o recurrente, como ocurre con el CMV, el VHS, *T. pallidum* o *T. cruzi*. En otros casos, la infección neonatal o perinatal se produce principalmente por el contacto directo entre el patógeno y el recién nacido, durante el proceso del parto o por las maniobras exploratorias previas y los procedimientos de monitorización fetal. La fuente de infección es la sangre, los fluidos o las secreciones de la mujer infectada de forma crónica (situación más frecuente) o de forma aguda. Este mecanismo es el más significativo en la infección por VHB, VIH, VHS-1 y 2, siendo también compartido por VHC y por *T. pallidum*. Así pues, algunos microorganismos pueden tener varias vías de transmisión.

Como resultado de una infección congénita puede producirse aborto, muerte fetal, malformaciones, retraso en el crecimiento intrauterino, enfermedad aguda en el útero y al nacimiento o prematuridad. Es de destacar que el recién nacido con infección congénita puede ser asintomático al nacimiento y presentar secuelas, fundamentalmente neurossensoriales, en el período neonatal e incluso meses o años después.

Diagnóstico microbiológico de la infección congénita

Desde un punto de vista clínico, muchas de las infecciones con graves consecuencias para el feto o el recién nacido son difíciles de diagnosticar en la madre. La mayor parte de las mujeres infectadas con los agentes infecciosos de transmisión vertical no presentan síntomas ni signos aparentes de enfermedad (50% de las infecciones por el virus de la rubéola, 90% de las causadas por *T. gondii* o la mayor parte de las producidas por CMV). Asimismo, en el recién nacido la expresión clínica, cuando existe, es similar aunque con un amplio margen de variabilidad. Por todo ello es imprescindible realizar el diagnóstico microbiológico para conocer el agente etiológico y adoptar las medidas terapéuticas pertinentes.

El diagnóstico microbiológico de la infección congénita contempla 4 aspectos fundamentales:

1. Conocimiento de los datos de la serología infecciosa en la madre.
2. Estudio microbiológico del líquido amniótico y la sangre fetal con detección del patógeno por cultivo o técnicas moleculares.
3. Serología del neonato.
4. Detección del patógeno en el recién nacido mediante técnicas moleculares o cultivo.

El objetivo de este trabajo es revisar los estudios serológicos que hay que realizar para efectuar el diagnóstico de la infección congénita o perinatal, y que contribuyen de forma útil a la puesta en marcha de actuaciones dirigidas al tratamiento del feto o el recién nacido. Otros estudios microbiológicos, como la realización de cultivos o las técnicas moleculares, son herramientas diagnósticas imprescindibles

y complementarias a los estudios serológicos para poder realizar el diagnóstico etiológico de la infección congénita, pero no son el propósito del presente trabajo.

Aportaciones y limitaciones de la serología en el diagnóstico y prevención de la infección congénita y perinatal

Conocimiento de los datos de la serología infecciosa en la madre

El objetivo del control serológico sistemático en la gestante no es diagnosticar la infección aguda en el embarazo ni la infección congénita y perinatal, sino adoptar una estrategia, según el microorganismo, prevalencia y posibles vías de transmisión, que permita prevenir las infecciones que pueden transmitirse al feto y al neonato. Las determinaciones serológicas recomendadas para el control de las infecciones de transmisión vertical, durante la asistencia preconcepcional, prenatal o durante el parto han sido descritas^{2,3}. Es importante recordar que la realización del control serológico durante el embarazo permite detectar a las mujeres susceptibles de adquirir la primoinfección de un determinado patógeno o detectar a las mujeres persistentemente infectadas. En ambos casos, los estudios serológicos permiten adoptar las medidas específicas para cada microorganismo. Por otra parte, la realización de estudios serológicos seriados sobre muestras tomadas en distintos momentos del embarazo, para estudio de VIH, VHB, *T. pallidum* o *T. gondii*, puede ser de gran utilidad en situaciones concretas y ayudar a realizar el diagnóstico de una posible infección congénita o a excluirla. Por estos motivos es recomendable que exista un sistema de conservación de sueros en el laboratorio que permita estudiar muestras pareadas y con ello demostrar una seroconversión o datar, en la medida de lo posible, el momento en que se ha podido producir la infección en la madre, ya que este hecho es importante para realizar una evaluación y pronóstico de la infección en el feto e instaurar un tratamiento maternofetal si lo hubiere. En el mismo sentido, la infección congénita por rubéola, CMV, VHS-1 y 2, VVZ, EB19 o *T. gondii* suele ocurrir cuando ha existido la infección primaria en la gestante, por lo que la detección de anticuerpos IgG antes del embarazo descarta o hace muy improbable las infecciones por estos patógenos. Si se dispone de una seroteca, poseer un suero de la paciente inmediatamente antes de la gestación o en algún momento de esta, aunque haya sido remitida para otros estudios, puede ser una herramienta que ayude a resolver problemas diagnósticos.

Detección de IgM específica. La presencia de la IgM específica significa, generalmente, infección aguda o reciente y constituye un marcador de alerta para el microbiólogo. No obstante, la IgM no es siempre sinónimo de infección reciente. En algunos casos, la respuesta IgM puede persistir durante más de 6 meses, incluso varios años después de la primoinfección. Además, en las infecciones por virus herpes, la reactividad IgM puede ser consecuencia tanto de infección primaria como de reactivación, y su discriminación es importante en el caso de CMV o el VHS. Por último, las reacciones heterólogas entre virus con reacción cruzada (p. ej., CMV y virus Epstein-Barr [VEB]) o las debidas a la estimulación policlonal de linfocitos de memoria pueden generar reacciones positivas falsas, que requieren confirmación.

En consecuencia, la detección de una IgM materna puede ser motivo de sospecha, pero no de certeza, de infección aguda en la madre, en donde solo la seroconversión, entendiendo como tal el paso de la negatividad a la detección de anticuerpos específicos, proporciona el diagnóstico definitivo. Lo más frecuente es que la muestra de la madre sea positiva, no siendo posible confirmar la seroconversión, por lo que son precisas técnicas serológicas adicionales para intentar concretar la fecha de la infección y estudiar si existe infección congénita intrauterina, mediante técnicas moleculares, en muestras de líquido amniótico o en la sangre fetal. En algunos casos se ha propuesto la detección de IgA como marcador serológico, aunque no suele

aportar información de interés en el diagnóstico de infección aguda o en la diferenciación de recurrencias o reactivaciones: en determinadas ocasiones no es detectable y en otras su persistencia puede ser de larga duración.

Estudio de la avidez de los anticuerpos IgG. En presencia de IgM específica, el estudio de la avidez de los anticuerpos IgG permite diferenciar la infección primaria aguda de la IgM mantenida en el tiempo. La IgG de baja avidez indica primoinfección reciente mientras que la IgG de alta avidez la excluye, independientemente de otros marcadores serológicos. En algunas ocasiones se ha utilizado para datar infecciones, fundamentalmente las producidas por *T. gondii* y CMV: la IgG de baja avidez sugiere infección de menos de 3 meses de evolución, en tanto que la avidez alta significa que la infección se ha producido hace más de 4 o 5 meses. En estas circunstancias es fundamental considerar el ensayo empleado, lo que requiere una estricta validación preliminar. Una limitación evidente de las pruebas de avidez de IgG es la ausencia de esta clase de anticuerpos, y no es de aplicación en muestras muy tempranas o en muestras con títulos bajos⁴.

Estudio microbiológico del líquido amniótico y la sangre fetal con detección del patógeno por cultivo o técnicas moleculares

La detección de la IgM en muestras de líquido amniótico o sangre fetal ha sido un procedimiento utilizado para diagnosticar la infección del feto. En la actualidad, las técnicas moleculares han relegado a la serología como aproximación diagnóstica en este tipo de muestras debido a su alta sensibilidad y especificidad.

Serología del neonato

En el recién nacido, solo la detección de la IgM específica puede alertar sobre la existencia de una infección congénita, ya que la IgG se transfiere a través de la placenta y su detección no supone su síntesis por el neonato. Para interpretar el valor de la IgG es necesario realizar un seguimiento serológico y estudiar 2 muestras en paralelo: la primera debe ser tomada lo más pronto posible después del nacimiento y la segunda, aproximadamente, 6 semanas después de la primera¹. Debido a que la vida media de la IgG es de aproximadamente 25-30 días, el aumento (o el mantenimiento) del título indicaría la infección congénita.

Diagnóstico serológico de la infección congénita por citomegalovirus

Actualmente no está recomendado el cribado sistemático de CMV durante el embarazo, ya que no está suficientemente demostrada la eficacia del tratamiento con antivirales o con la terapia hiperinmune⁵. No obstante, la presencia de IgG previa a la gestación se correlaciona con menor riesgo de transmisión al feto. La seroconversión es el mejor método para diagnosticar la primoinfección en la gestante, circunstancia que obliga a realizar el estudio de infección congénita intrauterina en muestras de líquido amniótico, generalmente mediante técnicas moleculares o cultivo, y el estudio posterior del recién nacido.

La detección de IgM en una muestra aislada puede indicar infección, pero su potencial persistencia, así como la posibilidad de reactividades no necesariamente relacionadas con infección por el virus, dificulta su interpretación. Frecuentemente, la IgM positiva va acompañada de reactividad IgG; en este caso, la caracterización de la avidez de IgG permite confirmar o descartar la infección primaria. La datación de la infección en el embarazo es un aspecto crítico, ya que la tasa de transmisión en infecciones anteriores al embarazo es menor que en las ocurridas durante la gestación⁶. En el caso de que en la muestra IgM positiva no se detecte IgG es necesario analizar una nueva muestra a las 2-3 semanas para demostrar la seroconversión;

si la segunda muestra sigue siendo negativa para IgG se considerará un resultado positivo falso de la IgM.

La detección de IgM específica en sangre fetal está en desuso debido a que la cordocentesis es más invasiva que la amniocentesis y que la sensibilidad de la IgM es bastante baja.

La infección congénita por CMV en el recién nacido se realiza por aislamiento del virus, cultivo o detección del genoma viral en muestras de sangre, orina o líquido cefalorraquídeo (LCR).

Los métodos serológicos se deben realizar al nacimiento para descartar la infección posnatal. La detección de IgG carece de interés debido a la adquisición transplacentaria de anticuerpos; sin embargo, del estudio de seguimiento se puede concluir la infección congénita, demostrando el mantenimiento o aumento del título. En el caso de la IgM, solo es posible detectarla en el 50-70% de los casos⁷. La infección también puede diagnosticarse retrospectivamente mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o determinación de IgM en la sangre seca de papel de filtro, que se utiliza para el cribado de metabopatías en el recién nacido⁸.

Diagnóstico serológico de la infección congénita por virus de la rubéola

En la actualidad, la alta seroprevalencia de anticuerpos en mujeres en edad fértil, debido al programa de vacunación seguido en España durante los últimos 40 años, y las altas coberturas vacunales conseguidas especialmente en mujeres hacen que el control de la rubéola en el embarazo sea controvertido. Sin embargo, los cambios poblacionales en España, que incluyen inmigración desde países donde la vacuna de la rubéola no está introducida y que han causado o favorecido la aparición de brotes de la enfermedad, hacen que sea necesario su mantenimiento². La presencia de IgG en el período preconcepcional o en el primer estudio prenatal excluye o minimiza el riesgo de infección congénita. El diagnóstico de la infección en la gestante se realiza fundamentalmente por métodos serológicos. Se basa principalmente en la seroconversión y la detección de IgM. El hallazgo, generalmente casual, de IgM durante el embarazo tiene un valor predictivo positivo muy bajo, debido a la baja incidencia de la rubéola en España, y generalmente se asocia a falsos positivos por presencia del factor reumatoide o por infecciones por otros virus, como el VEB o el EB19. En estos casos se requiere el análisis de la avidez de IgG para excluir o confirmar la infección primaria. La baja avidez de IgG es indicativa de infección primaria o de primovacunación reciente, mientras que una avidez alta excluye la infección primaria en los 3 meses previos. La sensibilidad de las pruebas de avidez, cuando se analizan muestras obtenidas entre los 6 y 51 días posteriores al exantema, es del 96,8%, mientras que la especificidad analizando mujeres embarazadas sanas es del 100%⁹.

En el recién nacido, el diagnóstico serológico de infección congénita se basa en la demostración de la IgM específica frente al virus o por la persistencia de la IgG después del período en que desaparecen los anticuerpos maternos (6-8 meses). Las muestras tomadas antes del mes de vida pueden dar un resultado negativo, por lo que es necesario repetir la determinación en otra muestra tomada entre 15 días y 1 mes después. La IgM puede ser detectada en sangre de cordón o en suero y persiste entre 6 y 12 meses¹⁰. No se observan diferencias en sensibilidad y especificidad mediante ensayos indirectos o de captura de cadenas pesadas¹¹.

Diagnóstico serológico de la infección congénita por el virus de la inmunodeficiencia humana

El cribado serológico de la infección por VIH en el embarazo está recomendado por las principales sociedades científicas implicadas^{2,3}. Este control permite realizar el seguimiento clínico del recién nacido, efectuar un diagnóstico precoz de la infección en el niño y adoptar las medidas terapéuticas oportunas.

Se aconseja realizar el cribado serológico de anticuerpos frente al VIH en la consulta preconcepcional, y en la primera consulta prenatal, así como en el tercer trimestre de gestación, aunque no se hayan identificado factores de riesgo asociados. En gestantes con prácticas de riesgo para contraer la infección durante el embarazo se debe repetir la prueba, al menos una vez cada trimestre. Si las circunstancias impiden hacer este seguimiento se realizará una prueba rápida antes del parto o una determinación del ARN viral mediante técnicas moleculares, por si la infección estuviera en el período ventana¹².

Si no ha existido control serológico durante el embarazo, la determinación de anticuerpos anti-VIH debe realizarse al comienzo del parto, tan pronto como sea posible y con una prueba rápida, que sobre todo en el caso de ser reactiva será investigada con técnicas suplementarias y con una nueva muestra.

Como prueba de cribado coste-efectiva se aconseja realizar un inmunoanálisis en sus diversas presentaciones (inmunoanálisis enzimático [ELISA], inmunoquimioluminiscencia [IQL] y otros), que requiere equipos automáticos y personal técnico experimentado¹³. Hay una gran variedad de métodos disponibles; en la actualidad se recomiendan técnicas de cuarta generación que detectan simultáneamente anticuerpos frente al VIH-1 y VIH-2 y el antígeno p24 de VIH-1 (ensayos Combo), que permiten detectar la infección en los 13-15 días posteriores al contagio, aumentando la sensibilidad y disminuyendo la posibilidad de un falso negativo, aunque hay que tener en cuenta que esta circunstancia puede ocurrir, sobre todo en el período ventana. Recientemente se ha comercializado un nuevo inmunoanálisis de cuarta generación, que permite la detección del antígeno p24 de VIH-1 y la identificación separada de anticuerpos frente a VIH-1 y VIH-2¹⁴.

En la actualidad, todo suero reactivo en la prueba de cribado debe ser confirmado con una prueba de mayor especificidad, siendo los más empleados *western-blot* (WB) y el inmunoanálisis en tira o línea. Con objeto de simplificar las técnicas de confirmación, aumentar su rapidez y disminuir el tiempo de respuesta, se ha introducido recientemente una prueba inmunocromatográfica (IC) que diferencia entre VIH-1 y VIH-2, con lectura e interpretación automatizadas y que presenta buena discriminación de ambos virus, con la ventaja de obtener los resultados en 30 min¹⁵.

En la actualidad, el objetivo a conseguir es disminuir el tiempo necesario para realizar el diagnóstico de la infección por el VIH y, por tanto, reducir el período de transmisión del virus. En este sentido, diferentes organismos internacionales proponen nuevos algoritmos diagnósticos^{16,17}. La nueva propuesta incluye realizar el cribado con un inmunoanálisis tipo Combo de cuarta generación. Si la muestra no es reactiva se interpretará como negativa. Las muestras reactivas serán ensayadas por duplicado y las muestras repetidamente positivas serán analizadas con un ensayo suplementario que sea capaz de confirmar y diferenciar anticuerpos frente a VIH-1 y VIH-2. Asimismo se ha aceptado que algunas pruebas de cribado puedan utilizarse como pruebas suplementarias. Si el inmunoanálisis Combo y el de diferenciación son discordantes se realizarán pruebas moleculares para detectar el ARN viral.

En el recién nacido y en niños menores de 18 meses, la serología no es útil para realizar el diagnóstico de infección por el VIH, por la adquisición transplacentaria de anticuerpos maternos. En esta situación, el diagnóstico debe realizarse mediante la detección del ARN viral siendo opcional realizar en su lugar o complementarlo con el ADN viral en las primeras 48 h de vida. Si las pruebas moleculares son negativas deberán repetirse entre los 15-21 días, a las 4 o 6 semanas y a partir de los 4 meses de vida. Después de los 12 meses y hasta los 18 se realizará un control de anticuerpos anti-VIH para confirmar su desaparición.

Diagnóstico serológico de la infección congénita por el virus de la hepatitis B

La transmisión vertical del VHB puede ocurrir *in utero* (menos del 5%), pero la mayoría de las infecciones se producen en el momento

del parto. Se estima, que la coexistencia del antígeno de superficie (HBsAg) y del antígeno e (HBeAg) supone un riesgo de transmisión próximo al 90%, disminuyendo al 20% en las gestantes con HBsAg y anticuerpos anti-HBe. Asimismo, el riesgo de la transmisión perinatal se correlaciona con los valores de ADN-VHB en la madre.

La infección por VHB aumenta la prematuridad y el bajo peso al nacimiento¹⁸. Cuando se produce la infección perinatal, esta evoluciona en el 90% de los casos a la cronicidad debido a fenómenos de tolerancia inmunológica y el recién nacido se convierte en portador con pocas posibilidades de curación. Por este motivo, y debido a la existencia de una vacuna eficaz que evita en el recién nacido la mayor parte de los casos de infección crónica neonatal, el cribado serológico sistemático del VHB en la gestante se sigue recomendando por las sociedades científicas más directamente implicadas^{2,3}. Se aconseja realizar, como prueba de cribado, la determinación del HBsAg por ser un marcador muy precoz de la infección, que se detecta tanto en el período de incubación como en estadios crónicos. Un resultado negativo en ausencia de manifestaciones clínicas o sospecha de infección descarta una infección aguda o crónica por el VHB. Un resultado HBsAg positivo en la prueba de cribado indica infección actual por VHB y se debe continuar el estudio según el protocolo general de diagnóstico de las hepatitis virales¹⁹ y efectuar la profilaxis combinada (gammaglobulina y vacuna) en el neonato.

La mayoría de los ensayos disponibles para la detección de HBsAg son cualitativos y muestran adecuados niveles de sensibilidad y especificidad, aunque la disponibilidad de ensayos cuantitativos permite el control de la progresión de la enfermedad. Asimismo existen pruebas rápidas basadas en ensayos de IC. Presentan buena especificidad pero menor sensibilidad que los ensayos de ELISA o de IQL. Su mayor aportación es su fácil realización y la rápida obtención de resultados, que las hacen de aplicación en el momento del parto, en las gestantes que no habían tenido control durante el embarazo.

El valor de la serología en el recién nacido para efectuar el diagnóstico de infección congénita es limitado. En un estudio realizado en niños nacidos de madres portadoras de HBsAg y que recibieron inmunoprofilaxis al nacimiento y estaban correctamente vacunados se comprobó que el HBeAg puede atravesar la placenta, aunque fue indetectable a los 4 meses de edad. Respecto a los anticuerpos anti-HBe y anti-HBc, estos se pueden detectar durante muchos meses y desaparecen a los 12 y 24 meses, respectivamente; por tanto, no son válidos como marcadores de infección congénita por el virus²⁰.

Los recién nacidos infectados son asintomáticos, pero presentan HBsAg al nacimiento. En estos casos, el estudio del ADN viral mediante técnicas moleculares ratifica la infección congénita.

Diagnóstico serológico de la infección congénita por el virus de la hepatitis C

La transmisión vertical del VHC se puede producir durante el embarazo, parto o en los primeros 28 días después del nacimiento, aunque el parto es el momento de mayor riesgo²¹. No obstante, la transmisión no es frecuente y solo se produce cuando la gestante posee ARN-VHC detectable en sangre. La eficacia de la transmisión aumenta en proporción con la carga viral y no se encuentran diferencias según el genotipo infectante²². El porcentaje de transmisión estimado es un 5%, que se incrementa hasta el 10-20% si existe coinfección con el VIH. En la actualidad, no se recomienda el control sistemático del VHC en el embarazo, excepto en determinadas circunstancias catalogadas de riesgo².

La infección por VHC en el recién nacido suele ser asintomática, y debido a que la infección perinatal suele adquirirse en el momento del parto, el diagnóstico de los niños nacidos de madres infectadas por el VHC debe realizarse por métodos moleculares, investigando el ARN viral a partir del segundo mes de vida y periódicamente con intervalos de 3 meses hasta el primer año de edad²³. En la actualidad es posible detectar la viremia estudiando el antígeno del *core* del

VHC en suero o plasma por métodos de ELISA o IQL, aunque su utilización no está muy extendida, porque es menos sensible en muestras con carga viral baja, por lo que no sería la técnica de elección en estos casos¹⁹.

La detección de anticuerpos anti-VHC no es de utilidad en los primeros 12 meses de vida, ya que los anti-VHC de la madre atraviesan la placenta y pueden ser detectables hasta los 18 meses, por lo que no se recomienda su estudio hasta que no hayan transcurrido, al menos, los primeros 15 meses de vida²⁴.

La exclusión definitiva de la infección neonatal se confirma por la ausencia de viremia y la pérdida de anticuerpos anti-VHC de origen materno.

Para el estudio de anticuerpos frente al VHC, actualmente se emplean ensayos de tercera generación (fundamentalmente ELISA o IQL), que detectan anticuerpos frente a antígenos del *core*, NS3, NS4 y NS5, que se han identificado como los antígenos más importantes²⁵. Son ensayos específicos y sensibles, que han reducido el período de ventana a las 6-7 semanas en relación con los de segunda generación.

Diagnóstico serológico de la infección congénita por *Erythrovirus B19*

La infección por el EB19 contraída durante el embarazo puede ser causa de *hydrops foetalis* y pérdida fetal. La viremia producida durante la primoinfección es la causa de la infección en el feto.

En la actualidad, no se aconseja el cribado serológico en el embarazo². Solo debe investigarse la infección en la gestante cuando existe una sintomatología clínica compatible (artralgia, exantema) o si los estudios de imagen lo sugieren. En estas situaciones se realizará un estudio de anticuerpos IgM e IgG anti-EB19 por ELISA o IQL. Si ambos resultados son negativos deberá extraerse una nueva muestra transcurridas 3-4 semanas. Si el resultado de la IgG es positivo y la IgM es negativa, no existe riesgo de infección en el feto, pero si la IgM específica es positiva está indicada la monitorización fetal²⁶, ya que este anticuerpo es detectable, aproximadamente, en los 10 días posteriores a la exposición al virus. Asimismo puede ser recomendable confirmar la infección en la gestante investigando ADN viral debido a que existen reactividades inespecíficas de la IgM en presencia del factor reumatoide, anticuerpos antinucleares o en pacientes con infección por VEB.

Si la sospecha de *hydrops foetalis* es alta y la IgM específica en la madre es negativa, situación descrita en la bibliografía²⁷, deberá realizarse un estudio del ADN viral en muestras de sangre fetal o líquido amniótico, ya que es el método de referencia para efectuar el diagnóstico prenatal de la infección fetal. No se aconseja el estudio de la IgM en sangre fetal debido a su baja sensibilidad.

Para efectuar el diagnóstico de infección congénita en el recién nacido, la serología posee menor utilidad que los métodos moleculares, que siguen siendo el método de referencia que hay que realizar en estos casos.

Diagnóstico serológico de la infección congénita por el virus herpes simple y el virus varicela-zóster

No se recomienda el cribado sistemático prenatal de las infecciones producidas por estos virus^{2,3}. No obstante, en situaciones especiales, se contempla el estudio de anticuerpos IgG para conocer el estatus inmunológico de la gestante². En el caso de VHS, cuando la pareja padece herpes genital y se desconoce el estado inmunológico de la embarazada frente a VHS-2, o si la embarazada realiza prácticas de riesgo que faciliten la adquisición del virus o tiene antecedentes de otras infecciones de transmisión sexual, el objetivo es detectar tanto su susceptibilidad como su positividad. Respecto al VVZ, es recomendable realizar el estudio de IgG en la gestante sin historia clínica o antecedentes de infección por el VVZ y expuesta a un caso de

varicela en el ambiente familiar o laboral. Si la IgG es negativa se debe considerar la administración de profilaxis, mientras que si es positiva, la probabilidad de que el feto contraiga la infección es muy baja.

En nuestro medio, la incidencia del herpes neonatal y del síndrome de varicela congénita, generalmente debidos a la primoinfección en la gestante (situación de mayor riesgo), es muy baja. Igualmente, la varicela neonatal, consecuencia de la infección materna a término del embarazo, es una entidad clínica infrecuente.

La realización de estudios serológicos para efectuar el diagnóstico de la infección congénita producida por VHS y VVZ es de poca utilidad debido a su baja sensibilidad y especificidad^{28,29} y, en estos casos, son de elección los métodos moleculares y el cultivo viral, interpretando los resultados junto con las manifestaciones clínicas. No se recomienda realizar la determinación de la IgM específica en sangre fetal debido a su baja sensibilidad. Asimismo, en el caso de las infecciones producidas por el VHS, la detección de la IgM no es válida para diferenciar la infección primaria de la recurrencia. En el síndrome de varicela congénita, la determinación de IgM tiene sensibilidad baja, ya que en el recién nacido solo es positiva en el 25-30% de los casos.

No obstante, la serología puede aportar información de interés en determinadas ocasiones. En el caso del VHS, el estudio de IgG específica de tipo, basado en el uso de las glucoproteínas G1 y G2 para diferenciar el VHS-1 del VHS-2, se puede utilizar para clasificar la infección materna y valorar si la infección es primaria, no primaria o recurrente³⁰. Respecto al VVZ, la persistencia de la IgG específica mantenida por un tiempo superior a 8 meses después del nacimiento puede corroborar la infección por este virus.

Diagnóstico serológico de la infección congénita por *Treponema pallidum*

Se recomienda efectuar el cribado serológico de la sífilis durante el embarazo^{2,3}, para detectar a las madres infectadas e instaurar un tratamiento lo más precozmente posible para prevenir la transmisión al feto y tratar la infección fetal, si es que esta se hubiera producido. Si la embarazada se trata correctamente durante el embarazo y al menos 1 mes antes del parto se considera que el riesgo de contraer una sífilis congénita es bajo.

En la actualidad existen 2 aproximaciones para realizar el cribado de la sífilis por métodos serológicos. El primero implica el uso cualitativo de pruebas no treponémicas, generalmente el *rapid plasma reagin* (RPR), debido a su fácil realización y bajo coste. Un resultado negativo de esta prueba en ausencia de manifestaciones clínicas o sospecha de infección puede descartar la infección por *T. pallidum*, aunque es recomendable tener presente las limitaciones propias del ensayo. Asimismo, un resultado positivo en las pruebas no treponémicas no es sinónimo de infección, ya que puede haber reacciones positivas falsas e implica realizar la determinación cuantitativa y el estudio de anticuerpos específicos frente a antígenos treponémicos.

En la actualidad, las técnicas de inmunoanálisis que detectan anticuerpos treponémicos, principalmente ELISA e IQL, han permitido modificar, invirtiendo, el esquema de cribado de la sífilis³¹⁻³³ debido a su excelente sensibilidad, presentación en formatos totalmente automatizados, fácil realización y rapidez de obtención de resultados. No obstante, debido a que las pruebas treponémicas pueden permanecer positivas mucho tiempo e incluso de por vida, un resultado positivo por alguno de estos métodos obliga a realizar una prueba no treponémica, usualmente RPR, que excluirá un falso positivo del inmunoanálisis utilizado, confirmará el diagnóstico y, mediante cuantificación, permitirá realizar el control evolutivo. En estos casos, si el RPR es negativo es imprescindible realizar otra prueba treponémica, como el TPHA (hemaglutinación) o el TPPA (aglutinación de partículas), que tienen buena especificidad, para descartar un falso positivo de la prueba treponémica de cribado, aunque si existe alta sospecha

de infección por *T. pallidum* sería conveniente repetir el estudio con otra muestra obtenida 15 o 30 días más tarde.

Una vez diagnosticada una sífilis durante el embarazo, se debe valorar la respuesta al tratamiento mediante seguimiento de anticuerpos no treponémicos en los meses 1, 3, 6, 12 y 24 posteriores. La eficacia del tratamiento se confirma por la serorreversión (reducción del título al menos 4 veces) a los 6 meses de su finalización. Generalmente son negativos entre los 12 y los 24 meses.

Se estima que dos tercios de los casos de sífilis congénita son asintomáticos al nacimiento. El diagnóstico serológico de sífilis congénita en el neonato incluye el estudio simultáneo del suero de la madre, para descartar que la presencia de anticuerpos se deba a la transferencia pasiva de anticuerpos o a una infección del neonato. No se recomiendan los estudios serológicos en sangre de cordón.

Si la madre fue tratada correctamente durante el embarazo y, al menos, 30 días antes del parto, se considera que el riesgo de sífilis congénita es bajo, por lo que puede ser suficiente realizar solo una prueba reagínica, generalmente RPR. Un resultado negativo sugiere que la infección es improbable, aunque algunos expertos recomiendan la administración de una sola dosis intramuscular de penicilina benzatina. Si el título de anticuerpos no treponémicos en el niño es igual o menor que el de la madre, las probabilidades de infección son remotas. En este caso se debe realizar seguimiento serológico para confirmar la reducción del título en los primeros meses de vida y administrar tratamiento. Si el título en el niño fuera mayor que el de la madre se evaluará clínica y microbiológicamente al neonato y se instaurará tratamiento.

La determinación de IgM específica frente a *T. pallidum* en el neonato es el método serológico más adecuado para establecer el diagnóstico de infección congénita, aunque un resultado negativo no la descarta. De los métodos disponibles para detectar la IgM específica, la técnica de *immunoblot* parece ser la más sensible y específica³⁴.

Diagnóstico serológico de la infección congénita por *Toxoplasma gondii*

El cribado sistemático de *T. gondii* durante el embarazo es controvertido^{2,3}. La realización de un estudio de IgG anti-*Toxoplasma* en la primera consulta prenatal permite detectar a las gestantes seronegativas en riesgo de contraer la infección y recomendar las medidas de prevención primaria, con control serológico trimestral para poder demostrar la seroconversión, que es el mejor método serológico para demostrar la infección primaria en la gestante.

Si en el estudio serológico prenatal se demuestra la presencia conjunta de IgG e IgM específicas, es necesario realizar un estudio de avididad de IgG. Siempre que se detecte una seroconversión o la presencia de anticuerpos IgM, junto con el aumento significativo del título de IgG específica en muestras de suero obtenidas con 2-3 semanas de diferencia o con anticuerpos IgG de baja avididad, estamos ante un supuesto de infección materna³⁵, lo que conlleva realizar el diagnóstico de infección fetal, generalmente mediante PCR³⁶ en el líquido amniótico obtenido a partir de la semana 18 de la gestación e instaurar el tratamiento en la gestante.

Respecto al recién nacido, la mayor parte de los niños infectados son asintomáticos y solo es posible detectar IgM en un 70-75% de los casos, bien porque está ausente o porque se encuentra a concentraciones por debajo del valor de detección de las técnicas serológicas disponibles; así, un resultado negativo no excluye la infección.

La IgA también puede ser diagnóstica, pero al igual que la IgM y por las mismas causas puede ser negativa en un 25-30% de los infectados.

Por otra parte, la presencia de IgM o IgA en el neonato se debe interpretar con cautela, ya que puede ser de origen materno, transmitida en el momento del parto, por lo que ante reactividad positiva en el neonato se recomienda repetir la determinación de IgM al cuarto día de vida y la de IgA al décimo⁴.

Cuando en un neonato con sospecha de infección por *T. gondii* no se detecta IgM ni IgA, el diagnóstico posnatal puede efectuarse mediante la detección del parásito por PCR en muestras de sangre, orina y LCR³⁷. Esta técnica posee buena especificidad, por lo que un resultado positivo confirma la infección. Sin embargo, un resultado negativo no la descarta, debido a que la sensibilidad es más baja. En estos casos, el seguimiento serológico del niño es imprescindible.

La determinación de IgG específica en el neonato detecta los anticuerpos maternos. Sin embargo, la determinación mensual de IgG en los primeros 6-12 meses de vida puede ayudar a discernir si los anticuerpos detectados se deben a la transferencia materna o a la respuesta inmune en el niño infectado. En términos generales, la vida media de los anticuerpos maternos es de 25-30 días, por lo que la duración del seguimiento dependerá del título en la madre. Por tanto, en ausencia de signos clínicos en el niño, la evolución de la IgG (aumento o desaparición) puede ser una herramienta útil para realizar el diagnóstico de infección congénita.

En el mismo sentido, y con el propósito de diferenciar los anticuerpos IgG e IgM maternos de los anticuerpos sintetizados por el neonato con infección por *T. gondii*, se han publicado trabajos aplicando WB³⁸. Esta técnica realiza un análisis cualitativo y compara el perfil serológico de los anticuerpos del neonato en una muestra de suero obtenida a las 48 h del nacimiento con el perfil de anticuerpos maternos. El seguimiento serológico mensual hasta el tercer mes de vida puede ayudar a realizar el diagnóstico de toxoplasmosis congénita. Cualquier banda bien definida con un peso molecular > 120 kDa en el suero del niño, pero ausente en el suero de la madre, indica la neosíntesis de anticuerpos por el niño.

Diagnóstico serológico de la infección congénita por *Trypanosoma cruzi*

Se recomienda el cribado serológico de las gestantes latinoamericanas (excluyendo las islas del Caribe) para prevenir la extensión de la infección por *T. cruzi* en áreas no endémicas^{39,40}. El objetivo principal es la detección de madres infectadas para identificar a los recién nacidos a los que realizar el estudio de la infección y tratar precozmente, en caso de positividad. El tratamiento precoz en menores de 15 años obtiene altas tasas de curación. Otro objetivo indirecto es el tratamiento de la madre, para evitar la transmisión del parásito en posteriores embarazos. El momento de la gestación para realizar el cribado serológico no está establecido y puede realizarse en cualquier momento del embarazo, incluido el parto.

La transmisión vertical de *T. cruzi* puede ocurrir en cualquier fase de la enfermedad, aunque el riesgo es mayor en la fase aguda. En nuestro medio, las gestantes suelen encontrarse en la fase crónica con persistencia de la parasitemia, pero difícilmente detectable, por lo que la determinación de los anticuerpos IgG específicos es el método de elección para detectar la infección.

En la actualidad, el diagnóstico serológico de certeza se basa en la concordancia de, al menos, 2 técnicas serológicas de distinto principio y antígeno. Se denominan técnicas convencionales las que utilizan como antígeno el parásito entero (inmunofluorescencia indirecta) o una mezcla compleja de antígenos del parásito (hemaglutinación indirecta, ELISA). El diagnóstico serológico es no convencional cuando los antígenos son purificados, recombinantes o péptidos sintéticos, y se realiza por ELISA o por IC o por aglutinación en tarjeta, que proporcionan resultados en un tiempo no superior a 20 min. Según las recomendaciones para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la embarazada y del niño con enfermedad de Chagas⁴⁰, para efectuar el cribado puede utilizarse cualquier prueba serológica con buena sensibilidad, como ELISA —convencional o no convencional— (con sensibilidad estimada del 99%) o una prueba rápida como la IC (sensibilidad del 92%), en función de la disponibilidad de cada laboratorio. Un resultado positivo se confirmará con otra prueba serológica que utilice antígenos diferentes y, si es posible, diferente principio.

Si la prueba de cribado es un ELISA y el resultado es negativo debido a su alta sensibilidad⁴¹, no es preciso realizar otra prueba adicional confirmatoria, pero el mismo resultado en una prueba de IC aconseja confirmar el resultado mediante otra prueba diferente. Ante discrepancias entre las pruebas realizadas se recomienda utilizar otra prueba serológica distinta e incluso efectuar diagnóstico diferencial con otras infecciones que pueden ocasionar reactividad positiva falsa (malaria, *Leishmania* spp. o por *T. rangeli*), sobre todo si el resultado positivo se ha obtenido con una prueba convencional.

En el recién nacido no está indicada la detección de anticuerpos en los primeros meses de vida debido a que las IgG maternas atraviesan la placenta y son detectables, generalmente, hasta el noveno mes. Al nacimiento y al primer mes de vida, el seguimiento microbiológico del hijo de madre con enfermedad de Chagas debe efectuarse por métodos microbiológicos alternativos a la serología. En nuestro medio es fundamental realizar una PCR y, si es posible, un microhematocrito en muestras de sangre periférica, ya que en caso de estar infectado la parasitemia es alta y son rentables los métodos parasitológicos. En el noveno mes de vida se realizará la determinación de anticuerpos IgG por 2 métodos serológicos que utilicen diferentes antígenos, repitiéndose de nuevo la PCR.

Conclusiones

Son numerosos los microorganismos que pueden producir infección fetal, incluyendo virus, bacterias y parásitos. A pesar de compartir aspectos comunes, el diagnóstico serológico de los diferentes patógenos productores de infecciones congénitas, tanto en la madre como en el neonato, precisa de aproximaciones diagnósticas concretas.

Conflictos 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. 2-23.
- De Ory F, Delgado-Iribarren A, Fuertes A, García-Bermejo I, Sierra M, García-Bermejo 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.
- Protocolos Asistenciales en Obstetricia de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Control prenatal del embarazo normal. SEGO; 2010.
- Remington JS, Thulliez P, Montoya JG. Recent developments for diagnosis of Toxoplasmosis. *J Clin Microbiol.* 2004;42:941-5.
- Ville Y, Leruez-Ville M. Managing infections in pregnancy. *Curr Opin Infect Dis.* 2014;27:251-7.
- Leruez-Ville M, Sellier Y, Salomon LJ, Stirnemann JJ, Jacquemard F, Ville Y. Prediction of fetal infection in cases with cytomegalovirus immunoglobulin M in the first trimester of pregnancy: a retrospective cohort. *Clin Infect Dis.* 2013;56:1428-35.
- 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 congenital infected newborns. *J Clin Virol.* 1999;14:57-66.
- Nørgaard-Pedersen B, Simonsen H. Biological specimen banks in neonatal screening. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;88:106-9.
- De Ory F, Casas I, Domingo CJ, Echevarría JM. Application of fluoroimmunoassay to the identification of low avidity specific IgG against pathogenic human viruses and *Toxoplasma gondii*. *Clin Diagn Virol.* 1995;3:323-32.
- McLean H, Redd S, Abernathy E, Icenogle J, Wallace G. Congenital rubella syndrome. En: CDC. VPD Surveillance Manual. 5th ed. 2012. p 1-7. <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/chpt15-crs.pdf>
- Tipples GA, Hamkar R, Mohktari-Azad T, Gray M, Ball J, Head C, et al. Evaluation of rubella IgM enzyme immunoassays. *J Clin Virol.* 2004;30:233-8.
- Panel de Expertos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA), Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO), Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Documento de consenso para el seguimiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en relación con la reproducción, el embarazo, el parto y la profilaxis de la transmisión vertical del niño expuesto. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2014;32:310.e1-33.
- Aguilera Guirao A, Álvarez Estévez M, García García F, Reina González G, Rodríguez Martín C. Diagnóstico microbiológico de la infección por el VIH. 6a. En: García García F, coordinador; Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R, editores. 6.ª ed. Procedimientos en Microbiología Clínica. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); 2014.
- Salmona M, Delarue S, Delaguette C, Simon F, Maylin S. Clinical evaluation of BioPlex 2200 HIV Ag-Ab, an automated screening method providing discrete detection of HIV-1 p24 antigen, HIV-1 antibody, and HIV-2 antibody. *J Clin Microbiol.* 2014;52:103-7.
- Mor O, Mileguir F, Michaeli M, Levy I, Mendelson E. Evaluation of the Bio-Rad Geenius HIV 1/2 assay as an alternative to the INNO-LIA HIV 1/2 assay for confirmation of HIV infection. *J Clin Microbiol.* 2014;52:2677-9.
- Centers for Disease Control and Prevention and Association of Public Health Laboratories. Laboratory Testing for the Diagnosis of HIV Infection: Updated Recommendations [consultado, 30-9-2014]. Disponible en: <http://stacks.cdc.gov/view/cdc/23447>
- Bennett B, Neumann D, Fordan S, Villaraza R, Crowe S, Gillis L. Performance of the new HIV-1/2 diagnostic algorithm in Florida's public health testing population: a review of the first five months of utilization. *J Clin Virol.* 2013;58 Suppl 1:e29-33.
- Jonas MM. Hepatitis B and pregnancy: an underestimated issue. *Liver Int.* 2009;29 Suppl 1:133-9.
- Aguilera Guirao A, Alonso Fernández R, Córdoba Cortijo J, Fuertes Ortiz de Urbina A. Diagnóstico microbiológico de las hepatitis víricas. En: Alonso Fernández R, coordinador; Cercenado Mansilla E, Cantón Moreno R, editores. Procedimientos en Microbiología Clínica. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC); 2014
- Wang JS, Chen H, Zhu QR. Transformation of hepatitis B serologic markers in babies born to hepatitis B surface antigen positive mothers. *World J Gastroenterol.* 2005;11:3582-5.
- Ceci O, Margiotta M, Marelllo F, Francavilla R, Loizzi P, Francavilla A, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus in a cohort of 2,447 HIV seronegative pregnant women: a 24-month prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33:570-5.
- Indolfi G, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. *J Med Virol.* 2009;81:836-43.
- Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology.* 2000;31:751-5.
- Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014;59:765-73.
- Sillanpää M, Melén K, Porkka P, Fagerlund R, Nevalainen K, Lappalainen M, et al. Hepatitis C virus core, NS3, NS4B and NS5A are the major immunogenic proteins in humoral immunity in chronic HCV infection. *Virology.* 2009;6:84.
- 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.
- Satti KF, Ali SA, Weitkamp JH. Congenital infections. Part 2: Parvovirus, listeria, tuberculosis, syphilis, and varicella. *NeoReviews.* 2010;11:681-95.
- Kimberlin DW. Neonatal herpes simplex infection. *Clin Microbiol Rev.* 2004;17:1-13.
- 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;343:1548-51.
- Kimberlin DW, Baley J; Committee on infectious diseases, Committee on fetus and newborn. Guidance on management of asymptomatic neonates born to women with active genital herpes lesions. *Pediatrics.* 2013;131:e635-46.
- Centers for Disease Control. Syphilis testing algorithms using treponemal tests for initial screening-four laboratories, New York City, 2005-2006. *MMWR.* 2008;57:872-5.
- Sena AC, White BL, Sparling PF. Novel *Treponema pallidum* serologic tests: a paradigm shift in syphilis screening for the 21st century. *Clin Infect Dis.* 2010;51:700-8.
- Tong ML, Lin LR, Liu LL, Zhang HL, Huang SJ, Chen YY, et al. Analysis of 3 algorithms for syphilis serodiagnosis and implications for clinical management. *Clin Infect Dis.* 2014;58:1116-24.
- 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.
- Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2008;47:554-66.
- Wallon M, Franck J, Thulliez P, Huissoud C, Peyron F, García-Meric P, et al. Accuracy of real-time polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid. *Obstet Gynecol.* 2010;115:727-33.
- Sterkers Y, Ribot J, Albaba S, Issert E, Bastien P, Pratlong F. Diagnosis of congenital toxoplasmosis by polymerase chain reaction on neonatal peripheral blood. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2011;71:174-6.
- Magi B, Migliorini L. Western blotting for the diagnosis of congenital toxoplasmosis. *New Microbiol.* 2011;34:93-5.
- Organización Mundial de la Salud, Consejo Ejecutivo. Enfermedad de Chagas: control y eliminación. EB124/17. 2008 [consultado 30-9-2014]. Disponible en: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/EB124/B124_17-sp.pdf
- Brutus L, Schneider D, Postigo J, Romero M, Santalla J, Chippaux JP. Congenital Chagas disease: diagnostic and clinical aspects in an area without vectorial transmission, Bermejo, Bolivia. *Acta Trop.* 2008;106:195-9.
- González-Tomé MI, Rivera Cuello M, Camaño Gutiérrez I, Norman F, Flores Chávez MD, Rodríguez Gómez L, et al. Recomendaciones para el diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la embarazada y del niño con enfermedad de Chagas. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013;31:535-42.