

# Seguimiento de embarazadas en alto riesgo de infección por virus del herpes simple<sup>1</sup>

Regina Schultz,<sup>2</sup> Mónica Suárez<sup>2</sup> y Tirza Saavedra<sup>2</sup>

*El objetivo de este estudio fue investigar el comportamiento de la infección por el virus del herpes simple durante el período final del embarazo y el parto en embarazadas chilenas en alto riesgo de infección herpética. En la investigación, que se efectuó entre 1988 y 1990, participaron 123 embarazadas atendidas en la Clínica Viroológica de la Facultad de Medicina de Santiago, Chile. A cada una se le realizó una encuesta epidemiológica, para detectar casos de seroconversión y diagnosticar casos de primoinfección herpética. A partir de la semana 34 de embarazo, o en el momento del parto, a las que tenían antecedentes de primoinfección se les practicaron pruebas para aislar el virus. En total, 86 mujeres completaron el seguimiento. En 59 mujeres, la calificación de alto riesgo de infección se basó en la existencia de herpes genital; en 16, en antecedentes herpéticos; y en 11, en el desarrollo de un primer episodio de herpes genital durante el embarazo. Después de la semana 34 de embarazo, 21 embarazadas padecieron algún tipo de episodio herpético y en 65 no se aislaron virus. Se recomienda practicar el parto vaginal en las embarazadas asintomáticas y cesárea en las sintomáticas o con manifestaciones prodrómicas. Durante el parto es preciso aislar el virus en las asintomáticas y en las que se encuentran en alto riesgo, para identificar a los recién nacidos en riesgo y elegir el tratamiento más adecuado en cada caso.*

El importante aumento de la prevalencia experimentado por la infección genital por el virus del herpes simple (VHS) en los últimos años ha elevado el número de embarazadas portadoras de esta infección y la incidencia de casos de herpes neonatal (1-3). La infección por el virus del herpes genital puede clasificarse en las siguientes categorías: primoinfección herpética (primera exposición del individuo al agente etiológico), primer episodio herpético (primera expresión clínica de la infección en un paciente cuya primoinfección fue asintomática), y recurrencias herpéticas (episodios clínicos que se repiten periódicamente) sintomáticas o asintomáticas.

Las embarazadas en mayor riesgo de transmitir esta infección a sus hijos recién nacidos son aquellas que padecen una primoinfección herpética durante el embarazo, ya que en estos casos la probabilidad de que el virus pase al feto después de originar una viremia en la madre es más alta (1, 2). Se postula que la forma más frecuente de infección de un recién nacido hijo de madre portadora de un herpes genital recurrente es al atravesar el canal del parto infectado, independientemente de que la infección en la madre sea sintomática o asintomática (4). La infección del recién nacido se traduce en la mayor parte de los casos en el desarrollo de un herpes neonatal, enfermedad grave cuya tasa de mortalidad es mayor de 70% si no se trata (5, 6). La importancia que tiene actualmente la identificación de las embarazadas que pueden infectar a sus hijos y de todos los recién nacidos infectados se basa en la disponibilidad de tratamiento efectivo, cuya administración oportuna reduce significativamente las tasas de mortalidad asociadas con la infección herpética neonatal (7, 8).

<sup>1</sup> Una versión de este artículo se publica en el *Bulletin of the Pan American Health Organization*, Vol. 28, No. 1, 1994, con el título "Follow-up of pregnant women at high risk of infection from herpes simplex virus".

<sup>2</sup> Universidad de Chile, Facultad de Medicina, División de Ciencias Médicas Norte, Departamento de Microbiología y Parasitología. Dirección postal: Dra. Regina Schultz, Universidad de Chile, Departamento de Microbiología y Parasitología, Unidad Virología, Casilla 9183, Correo Central, Santiago, Chile.

El objetivo del presente trabajo fue investigar en embarazadas chilenas en alto riesgo de infección por VHS el comportamiento de esta infección durante el período final del embarazo y el parto.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Entre agosto de 1988 y agosto de 1990, se ofreció a todos los centros ginecobstétricos de Santiago la posibilidad de referir embarazadas en alto riesgo de padecer una infección herpética a la Clínica Viroológica de la Facultad de Medicina. Esta clínica solo cubre a grupos de población específicos según los proyectos de investigación en curso. Se consideraron en alto riesgo las embarazadas que tenían antecedentes de infección por el VHS y aquellas cuyos compañeros sexuales tenían esos mismos antecedentes. En total participaron 123 embarazadas en alto riesgo. A cada una se le realizó una encuesta epidemiológica, para conocer su nivel socioeconómico y cultural, sus antecedentes ginecobstétricos y herpéticos, y un estudio serológico, con el fin de identificar los casos de seroconversión y diagnosticar primoinfección herpética. Además, cada semana, a partir de la semana 34 del embarazo, se efectuaron pruebas para aislar el virus. El aislamiento se efectuó en el momento del parto en las embarazadas con antecedentes de infección herpética y en las que se incorporaron con posterioridad por presentar un primer episodio herpético activo después de las 34 semanas del embarazo.

### Estudio virológico

**Aislamiento de virus.** La investigación de la presencia de VHS se realizó en el laboratorio de virología de la clínica mencionada mediante la inoculación de muestras tomadas directamente de las lesiones, o de la zona vulvointroital, cuando no se encontró ninguna lesión. Las muestras, obtenidas con una torunda de algodón estéril, se depositaron en un medio de cultivo Dulbecco para virus con suero fetal al 2% (que además contiene penicilina, gentamicina y fungizona) y se proce-

saron inmediatamente. A continuación, se inocularon por duplicado en tubos con monocapa confluyente de células VERO y se incubaron a 37°C. Las muestras se observaron cada día al microscopio óptico durante 7 días. Se consideraron negativas las muestras en las que no se observó efecto citopático. Las que indujeron un efecto inespecífico o un efecto citopático característico se subcultivaron y congelaron para su posterior tipificación.

**Tipificación de los virus.** Las cepas aisladas se identificaron y tipificaron con anticuerpos monoclonales tipos específicos anti-VHS-1 y anti-VHS-2. Para ello, se utilizó la técnica de la inmunofluorescencia directa (sistema de detección Pathfinder®, Laboratorio Kallestad, Dustin, Texas, EUA). En las células positivas se observa una fluorescencia color verde manzana perinuclear o citoplasmática.

**Estudio serológico.** En los casos de primer episodio herpético genital se estudió la presencia de anticuerpos anti-VHS en muestras de sangre obtenidas en la fase aguda y convaleciente de la infección con el fin de identificar el proceso de seroconversión y diagnosticar los casos de primoinfección. En esta ocasión, se utilizó la técnica de fijación del complemento, empleando un antígeno vírico preparado en nuestro laboratorio con cepas aisladas de pacientes con lesiones herpéticas y tipificadas con anticuerpos monoclonales.

## RESULTADOS

De las 123 embarazadas que originalmente se incorporaron al estudio, 86 completaron el seguimiento programado. La media de la edad fue 28 años y 77,8% había recibido educación superior, 24,4% técnica, y 53,4%, universitaria. El 58,8% eran primíparas y 40,2%, multíparas. La media de la edad de inicio de la actividad sexual fue 20 años, con un recorrido entre 14 y 23 años. En 59 casos (68,6%) la calificación de alto riesgo de infección por VHS se basó en la existencia de her-

**CUADRO 1. Características del antecedente de infección herpética notificado por las embarazadas y sus compañeros sexuales. Santiago, Chile, 1988-1990**

Notificación	Antecedente						
	No.	HG		HL		HGI	
		No.	%	No.	%	No.	%
Embarazadas	86	59	68,6	38	44,2	6	6,9
Compañero sexual	86	48	55,8	25	29,0	2	2,3
Total	172	107	62,2	63	36,6	8	4,6

HG = Herpes genital.  
HL = Herpes labial.  
HGI = Herpes glúteo.

pes genital, en 16 (18,6%), en antecedentes herpéticos de la pareja sexual y en 11 (12,7%), en el desarrollo de un primer episodio de herpes genital durante el embarazo, de los cuales 5 (5,8%) correspondieron a primoinfecciones genitales herpéticas confirmadas por serología a través de la seroconversión. El 9,3% de las embarazadas estudiadas tenían antecedentes de condiloma y 1,2%, de infección por clamidias.

En el cuadro 1 se presentan las características de los antecedentes herpéticos de las embarazadas y sus compañeros sexuales. En 26 casos (30,2%) se detectó el antecedente de herpes genital, tanto en la embarazada como en su compañero. Los resultados de los aislamientos de virus practicados desde las 34 semanas en las embarazadas estudiadas

muestran que 21 de ellas (24%) presentaron algún tipo de episodio herpético, de los cuales 16 correspondieron a episodios recurrentes y cinco, a primoinfecciones. En 65 embarazadas no se aislaron virus. Entre los virus aislados en las embarazadas excretoras de VHS después de las 34 semanas destaca el predominio de VHS-2, tanto en episodios sintomáticos como asintomáticos (se detectaron 3 casos de excreción vírica asintomática). Los porcentajes de embarazadas en las que se aisló VHS-1 y VHS-2 fueron, respectivamente, 9,5 y 85,7%. En 4,8% no se pudo tipificar ningún virus. En seis casos se detectó excreción de VHS y solo uno de ellos correspondió a un episodio de excreción asintomática del virus. En el cuadro 2 se presentan las características de estos casos.

**CUADRO 2. Características de los casos en los que se aislaron virus del herpes simple (VHS) durante el parto. Santiago, Chile, 1988-1990**

Caso No.	Tipo de VHS aislado	Manifestaciones clínicas	Tipo de episodio	Aislamiento del virus durante el embarazo	Tipo de parto	Recién nacido	Tratamiento del recién nacido
1	VHS-1	Sí	Recurrente	+	Cesárea	Normal	-
2	VHS-2	Sí	Recurrente	-	Vaginal	Normal	-
3	VHS-2	No	Recurrente	-	Vaginal	Normal	+
4	VHS-2	Sí	Recurrente	+	Cesárea	Normal	-
5	VHS-2	Sí	Infección primaria	-	Vaginal	Fallecido	-
6	No identificado	Sí	Infección primaria	-	Cesárea	Normal	+

## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos en este estudio muestran que el porcentaje más alto de mujeres referidas para su seguimiento en el período final del embarazo correspondió a embarazadas de nivel sociocultural alto. Ello podría corresponder a una mayor preocupación del obstetra por investigar los antecedentes de esta infección, a un mejor conocimiento de estas pacientes sobre esta infección vírica y, por lo tanto, a una mejor referencia del antecedente y una mayor disposición para realizar los controles correspondientes. La calificación de alto riesgo se realizó fundamentalmente sobre la base del antecedente de infección por VHS (68,6%); solo en 18,6% de los casos estudiados la referencia fue por antecedentes del compañero sexual. Esto coincide con lo observado en un estudio similar realizado en un grupo de embarazadas estadounidenses en alto riesgo (9), en el cual 85% de las embarazadas tenían antecedentes de herpes genital. Es importante destacar que en nuestro estudio 12,8% de las mujeres padecieron un primer episodio genital herpético durante el embarazo, lo que difiere de lo detectado en el estudio citado en el que solo 5% de las embarazadas desarrollaron un primer episodio (9). De los 11 casos que desarrollaron el primer episodio clínico durante su embarazo, cinco correspondieron a primoinfecciones genitales confirmadas tanto por el aislamiento del virus a partir de muestras de la lesión como por el estudio serológico realizado en el período agudo y de convalecencia, en el que se observó una clara seroconversión.

Durante el seguimiento practicado a partir de las 34 semanas a las 75 pacientes calificadas en alto riesgo, el virus se aisló en 16 (21,3%), siete de las cuales padecían un episodio herpético sintomático y tres excretaban virus de forma asintomática. El VHS se identificó en 80% de los casos, lo que pone nuevamente de relieve el importante papel que desempeña en este tipo de infección y especialmente en los episodios recurrentes sintomáticos o asintomáticos.

Los resultados obtenidos coinciden con los de los estudios realizados en otras poblaciones y confirman la ventaja selectiva del VHS-2 en el establecimiento de una infección latente y la posibilidad de recurrencia a nivel genital.

La mayor relevancia en el estudio de una embarazada en alto riesgo herpético la tiene la presencia del virus a nivel genital durante el parto, momento en el que con mayor frecuencia se transmite el virus de la madre al hijo. En nuestro estudio fue posible confirmar la presencia de un episodio clínico de herpes genital en el momento del parto en 6,8% de las embarazadas estudiadas (5 casos). Este porcentaje es claramente menor que el estimado en estudios similares en los cuales la incidencia de episodio genital herpético sintomático en el momento del parto en embarazadas de alto riesgo herpético varió entre 11 y 13% (9, 10). De las 81 embarazadas asintomáticas en el momento del parto, solo se aisló el virus en un caso (1,2%). Esta cifra es similar a la incidencia de aislamiento genital asintomático estimada por otros autores (11-13).

Los resultados obtenidos subrayan la escasa frecuencia de excreción asintomática del virus durante el parto en mujeres en alto riesgo herpético. Por lo tanto, el riesgo de que esta población infecte a sus hijos recién nacidos por este mecanismo es bajo. Es importante mencionar algunas conclusiones que derivan de nuestros resultados y que coinciden con las de los estudios realizados en poblaciones de países desarrollados:

I. El aislamiento de virus durante el embarazo no permite definir un mayor o menor riesgo de excreción de virus en el parto, razón por la cual no es recomendable aplicar el protocolo de seguimiento desde las 34 semanas de embarazo (4).

II. La excreción de virus en el momento del parto correspondió en más de 80% de los casos a episodios herpéticos sintomáticos, los cuales definen claramente las medidas que debe tomar el obstetra.

III. A pesar de lo anterior, la detección de un caso asintomático obliga a recomendar al clínico a solicitar el aislamiento de virus durante el parto en las mujeres en alto riesgo.

Si esta prueba es positiva, el obstetra y el neonatólogo podrán definir el riesgo del recién nacido y decidir su tratamiento, ya sea mediante observación estricta o con el uso de medicamentos antivíricos de probada efectividad como el aciclovir (14).

En resumen, aunque no existe una idea clara del tratamiento de las embarazadas en alto riesgo de infección por VHS, la recomendación general es realizar un parto vaginal en las asintomáticas, y cesárea en las sintomáticas o con manifestaciones prodrómicas. La decisión del clínico se fundamentará en el resultado de la exploración cuidadosa del tracto genital y en el interrogatorio exhaustivo de la paciente destinado a identificar posibles manifestaciones prodrómicas. Se recomienda aislar los virus durante el parto en aquellas embarazadas en alto riesgo y asintomáticas que den a luz por vía vaginal, con el fin de identificar a los recién nacidos en riesgo y elegir el tratamiento más adecuado en cada caso.

## AGRADECIMIENTO

Este estudio fue financiado por el proyecto FONDECYT 135-88.

## REFERENCIAS

1. Hutto C, Arvin A, Jacob R, Steele R, Stagno S, Lyrene R, et al. Intrauterine herpes simplex virus infections. *J Pediatr* 1987;110:97-101.
2. Whitley RJ. Natural history and pathogenesis of neonatal herpes simplex virus infections. *Ann NY Acad Sci* 1988;549:103-107.
3. Baker D. Herpes and pregnancy new management. *Clin Obstet Gynecol* 1988;549:103-197.
4. Osborne NC, Adelson MD. Herpes simplex and human papillomavirus genital infections: controversy over obstetric management. *Clin Obstet Gynecol* 1990;33:801-811.
5. Wadler M. Pregnancy and the neonates. *Br Med J* 1984;288:624-627.
6. Committee on Fetus and Newborn: perinatal herpes simplex virus infections. *Pediatric* 1980;66:147-148.
7. Arvin AM. Antiviral treatment of herpes simplex infection in neonates and pregnant women. *J Am Acad Dermatol* 1988;18:200-203.
8. Schultz R, Suárez M. Infección neonatal por virus herpes simplex. *Rev Chil Infectol* 1990;7:11-12.
9. Catalano P, Merritt A, Mead P. Incidence of genital herpes simplex virus at the time of delivery in women with known risk factors. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:1303-1306.
10. Arvin AM, Hensleigh P, Prober Ch, Au D, Yasukawa L, Wittek A, et al. Failure of antepartum maternal cultures to predict the infant's risk of exposure to herpes simplex virus at delivery. *N Engl J Med* 1986;315:796-800.
11. Prober CHG. Low risk of herpes simplex virus at the time of vaginal delivery to mothers with recurrent genital herpes simplex virus infections. *N Engl J Med* 1987;316:240-244.
12. Wittek AE. Asymptomatic shedding of herpes simplex virus from the cervix and lesion site during pregnancy. *Am J Dis Child* 1984;138:439-442.
13. Vontver LA, Hickok DE, Brown Z, Reid L, Corey L. Recurrent genital herpes simplex virus infection in pregnancy: Infants outcome and frequency of asymptomatic recurrence. *Am J Obstet Gynecol* 1982;143:75-84.
14. Gibbs RS. Preventing neonatal herpes current strategies. *N Engl J Med* 1992;326:946-947.

## ABSTRACT

### Follow-up of Pregnant Women at High Risk of Infection from Herpes Simplex Virus

The purpose of this study was to investigate the behavior of herpes simplex virus infection during the final weeks of pregnancy and at delivery in pregnant Chilean women at high risk for herpes infection. The study, carried out between 1988 and 1990, included 123 pregnant women seen at the Virology Clinic of the School of Medicine in Santiago, Chile, all of whom participated in an epidemiologic survey to identify seroconversion and diagnose primary herpetic infection. After the 34th week of pregnancy, or

at delivery for those with primary herpetic infection, virus isolation was attempted. A total of 86 women completed the follow-up. In 59, the classification of "high-risk" was based on the existence of genital herpes; in 16, on prior herpes episodes; and in 11, on the development of the first episode of genital herpes during pregnancy. After week 34 of pregnancy, 21 of the women suffered some type of herpetic episode, while virus could not be isolated from 65. Vaginal delivery is recommended for asymptomatic women and cesarean delivery for those with symptoms or prodromal manifestations. The attempt should be made at the time of delivery to isolate the virus from asymptomatic women and those at high risk, in order to identify at-risk newborns and choose the most appropriate treatment in each case.

#### Curso sobre el ensayo clínico: diseño y análisis estadístico

*Fechas:* 4 a 15 de julio de 1994  
*Lugar:* Ciudad Habana, Cuba  
*Precio:* US\$ 690, una parte; \$1 150, ambas partes

El objetivo de este curso es impartir los conceptos y procedimientos básicos necesarios para diseñar y conducir ensayos clínicos. Se admiten médicos, enfermeras y otros profesionales de la salud interesados en desarrollar sus habilidades en la conducción de tareas de investigación. El curso se divide en dos partes relativamente independientes:

*Parte 1, diseño:* Expone los aspectos fundamentales del diseño y su lugar en la investigación médica contemporánea, los procedimientos para la organización y el diseño de ensayos clínicos, y la confección y redacción para la publicación de resultados.

*Parte 2, análisis estadístico:* Incluye el cálculo del tamaño de la muestra, comparación de los grupos de estudio, procedimientos multivariados de análisis de los datos y metanálisis de ensayos clínicos.

El precio incluye alojamiento, comidas y transporte desde y hacia el aeropuerto.

#### *Información:*

Dra. Rosa E. Jiménez Paneque, Coordinadora  
Hospital "Hermanos Ameijeiras"  
Sección de Investigaciones  
San Lázaro 701  
Ciudad Habana 10300, Cuba  
Teléfonos: (directo) 79-6350;  
(pizarra) 70-7721; 79-8586; 79-8531; 79-8571 (extensión 2170)  
Fax: 537-33-5036