

GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA

I. FINALIDAD

Contribuir con la disminución de la morbilidad y mortalidad neonatal por Toxoplasmosis Congénita en el INMP

II. OBJETIVO

Estandarizar y optimizar la atención del neonato afectado por Toxoplasmosis Congénita

III. ÁMBITO DE APLICACIÓN

La presente guía de práctica clínica es de cumplimiento obligatorio en los diferentes servicios de atención neonatal del INMP

IV. NOMBRE DEL PROCESO O PROCEDIMIENTOS A ESTANDARIZAR

Prevención, diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la Toxoplasmosis en el RN hospitalizado en los servicios de neonatología del INMP con **CÓDIGO CIE.10: P 37.1 CPMS 80090**, Exámen de anticuerpos TORCH. Esta batería debe incluir las siguientes pruebas: Anticuerpo contra el citomegalovirus (CMV) (86644); Anticuerpo contra el herpes simple, tipo de prueba no específica (86694); Anticuerpo contra la rubéola (86762); Anticuerpo contra el toxoplasma (86777)

V. DISPOSICIONES GENERALES

5.1. DEFINICIÓN

5.1.1. Definición

Es una enfermedad parasitaria del feto adquirida intraútero durante el curso de la infección aguda materna reciente, en reactivaciones o recaídas.

5.2. Etiología

Esta zoonosis es causada por un protozoo, el *Toxoplasma gondii* (parásito intracelular obligado), que afecta a los humanos, a otros mamíferos y algunas aves (huéspedes intermedios). La infección primaria se produce en los gatos domésticos, que son los huéspedes definitivos. Este protozoo pertenece al subfilo Apicomplexa orden Eucoccidiorida y puede presentarse bajo tres formas infectantes: esporozoítos (en ooquistes esporulados como forma resistente al medio ambiente), taquizoítos (individualmente o en grupos y con multiplicación rápida) y bradizoítos (en quistes tisulares y con multiplicación lenta)

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

Las diferentes etapas del ciclo de vida del *Toxoplasma gondii*, pueden generar tres tiempos de enfermedad en los seres humanos:

1. La aguda, al ser ingerido y penetrar la mucosa intestinal, desde ella alcanza el torrente sanguíneo y los vasos linfáticos diseminándose por todo el organismo. Al ser fagocitado por las células del sistema reticuloendotelial del cerebro, retina, pulmones y músculos estriados donde se multiplican rápidamente y originan la forma aguda de la enfermedad (generalmente asintomática). El sistema inmunológico del huésped reacciona a la infección produciendo anticuerpos anti toxoplasma específicos.
2. La crónica o inactiva que sucede una vez la fase proliferativa aguda es controlada. Durante esta fase se forman los quistes intracelulares que contienen formas inactivas del metabolismo lento (bradizoitos). Estos quistes tisulares pueden permanecer latentes en la neuroretina durante toda la vida del paciente sin efectos patológicos.
3. La recurrente aparece cuando el sistema inmunológico del paciente se deprime, las paredes del quiste se rompen, liberando parásitos activos y proliferantes (taquizoitos), que invaden y destruyen las células sanas, lo que origina la recurrencia de la enfermedad. La gran mayoría de toxoplasmosis están causadas por recurrencias.

5.3. Fisiopatología

La infección materna por *Toxoplasma gondii* se adquiere principalmente por ingestión de ooquistes esporulados (esporozoítos) al comer carne cruda o poco cocida, alimentos contaminados, o al contacto mano boca con el suelo o agua contaminada con la forma infectante del parásito. El periodo de incubación es de 5 a 23 días.

Durante el embarazo la producción de progesterona y el aumento de la expresión del antígeno leucocitario humano G (HLA-G) inhiben la inducción de las células NK (Natural Killer), como factor clave para evitar el rechazo del feto por la madre. La disminución en la inducción de las células NK conlleva a una disminución de las funciones inmunes celulares que terminan aumentando la susceptibilidad a las infecciones por organismos intracelulares. Hay evidencia de que este aumento en la expresión HLA-G, incrementa el riesgo para la infección congénita por *Toxoplasma gondii* a medida que aumenta la paridad. En general solo la infección primaria durante el embarazo resulta en una toxoplasmosis congénita, por lo que es extremadamente raro que una mujer tenga un segundo niño con toxoplasmosis congénita a menos que este inmunocomprometida.

La toxoplasmosis congénita se produce por vía transplacentaria y la condición necesaria es que la madre, durante el embarazo, sufra una diseminación hematogena del parásito en su forma de taquizoíto. Ello ocurre cuando la

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

madre adquiere la primoinfección durante el embarazo y, mucho más raramente, como consecuencia de una inmunodepresión coincidente con el embarazo por reactivación de una toxoplasmosis latente.

La infección en la mujer en edad fértil, incluso 6 meses antes de la concepción, puede producir paso transplacentario del parásito y esta exposición intrauterina puede dar como resultado un paciente sano o un paciente infectado (desde asintomático hasta mortinato). Aproximadamente solo el 30% de los fetos expuestos adquieren la infección, la mayoría asintomáticas

La infección de la placenta es condición necesaria para que la infección fetal se dé. La infección toma primero la placenta, los taquizoitos se replican en la placenta y alcanzan al feto por la circulación placentaria; algunas observaciones sugieren que la placenta puede ser fuente de infección fetal tiempo después de que la parasitemia materna ha pasado. La septicemia fetal se produce con difusión del parásito a los diversos tejidos principalmente retina, cerebro, tejido muscular, corazón, hígado, bazo, pulmón, etc.

La variable epidemiológica más importante para determinar la incidencia y la severidad de la infección en el feto y recién nacido es el tiempo de gestación cuando la madre adquiere la infección. La frecuencia de la placentitis y la consiguiente infección fetal, depende de la edad gestacional que ocurra. En el primer trimestre el porcentaje de placentitis es del 14%, en el segundo trimestre es del 29% y para el tercer trimestre es del 59%. La contaminación fetal pasa del 1% en el primer trimestre al 90% si ocurre durante el tercer trimestre. Las infecciones que ocurren en el primer trimestre suelen producir muerte fetal in útero o neonatos con alteraciones severas del SNC, tales como calcificaciones cerebrales, hidrocefalia. En general las infecciones tempranas son más severas, pero menos frecuentes, por tanto el 85% de los lactantes vivos con infección congénita parecen normales al nacimiento, la mayor frecuencia del compromiso retiniano y del sistema nervioso central, aún no ha sido completamente explicado. La excepción para una presentación severa durante una infección tardía parece ocurrir cuando la mujer embarazada se infecta en el tercer trimestre con una cepa atípica y altamente virulenta.

Las mujeres embarazadas seropositivas para virus de inmunodeficiencia humana (VIH), tienen mayores tasas de títulos positivos de *Toxoplasma Gondii* (21.1%) comparado con las mujeres VIH seronegativas (13.1%), aumentando en sus embarazos la frecuencia de defectos congénitos, abortos espontáneos, muerte fetal, retraso mental, ceguera, epilepsia.

La transmisión por leche materna no ha sido demostrada.

La probabilidad de infección congénita es nula en hijos de mujeres con anticuerpos e inmunidad específica contra el parásito. Durante la fase parasitemica inicial, antes de desarrollar una efectiva respuesta inmunológica, los tejidos incluyendo la placenta pueden ser altamente infectados

Con la aparición de anticuerpos se originan las formas quísticas, las cuales pueden invadir e infectar otros órganos.

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

Los anticuerpos maternos del tipo IgG son transferidos por la madre al feto, ya que atraviesan la barrera hematoplacentaria. En los recién nacidos no infectados, estos anticuerpos van disminuyendo progresivamente hasta desaparecer entre los 6 y 12 meses de vida. En el recién nacido con toxoplasmosis congénita, el título de anticuerpos IgG frente a *Toxoplasma gondii* pueden aumentar progresivamente y, en cualquier caso, estos anticuerpos persisten detectables más allá de los 12 meses de vida. El recién nacido con toxoplasmosis congénita suele producir IgM e IgA específicas frente a *Toxoplasma gondii* que pueden detectarse durante los primeros 6 meses de vida, aunque su título y evolución dependerán del período del embarazo en el que se produjo la infección, siendo posible la ausencia de este tipo de anticuerpos.

5.4. Aspectos epidemiológicos:

Al menos un tercio de la población humana mundial está infectada con el parásito. Distribuida por todo el planeta a excepción de La Antártida

La prevalencia de Toxoplasmosis varía dependiendo de la edad, el nivel socioeconómico y el área geográfica estudiada. En el norte europeo la prevalencia puede ser tan baja como el 10%, mientras en zonas como Brasil y Madagascar, puede ser tan alta como el 80%. La seroprevalencia en la mayoría de países desarrollados ha mostrado una tendencia a la disminución en las últimas dos décadas a consecuencia de la mejora de los procesos sanitarios y las políticas de alimentos, en otras regiones del planeta la prevalencia continúa alta

Varios países tienen programas de vigilancia, la mayor parte de la información sobre la tasa de transmisión congénita es de Francia y Brasil.

La incidencia de la toxoplasmosis gestacional y congénita varía mucho de unos países a otros e incluso de unas regiones a otras dentro del propio país.

La incidencia de infección aguda materna durante la gestación se estima entre 2.1- 6/1000 embarazos. En EE.UU. Aproximadamente 1 de cada 10,000 recién nacidos vivos son afectados por Toxoplasmosis Congénita. En España, existe poca información en este sentido, siendo más habituales los estudios de prevalencia que de incidencia. La seroprevalencia de toxoplasmosis en mujeres embarazadas en los últimos años está entre el 11 y el 28%, mientras que la incidencia de toxoplasmosis gestacional es del 1,9%

En general la prevalencia de toxoplasmosis congénita es de 0.2 a 2 /1000 nacidos vivos. El 30% de los neonatos presentan defectos congénitos y se estima que entre el 70 y el 90 % son asintomáticos al nacer.

La probabilidad de una primoinfección durante el embarazo es de 0,5- 1%, con independencia del área geográfica. La probabilidad global de transmisión materno fetal es del 50%, aunque parece ser considerablemente inferior durante el primer trimestre y superior durante el último, y puede reducirse al 5% o menos si la infección de la madre se detecta y se administra el tratamiento adecuado.

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

En una estimación sobre la incidencia global de toxoplasmosis congénita publicado en 2013 en el Boletín de la OMS se observaron cargas elevadas en América del Sur. En muchos de estos países, la prevalencia de la toxoplasmosis congénita simplemente no se informa ni se reconoce tal como sucede en el Perú. Uno de los pocos estudios reportados es el de Ortiz Manrique en el 2012, en un estudio de 16 años, del año 1996 a 2011, se atendieron 95,292 recién nacidos vivos en el Servicio de Neonatología del Hospital Regional Honorio Delgado de Arequipa, de los cuales 16 casos presentaron Toxoplasmosis Congénita confirmada con serología materna y neonatal, encontrando una tasa de prevalencia de 1,7 por 10,000 nacidos vivos

La vigilancia sobre la variación de los parásitos y la epidemiología de las infecciones es desconocida en el país, pero por datos internacionales sugiere que *T. gondii* representa una carga de salud pública significativa y previamente poco reconocida en el país.

El riesgo global de transmisión transplacentaria es de 40% y en las últimas 3 semanas de gestación puede llegar al 90%.

VI. DISPOSICIONES ESPECÍFICAS

6.1. FACTORES DE RIESGO ASOCIADO

Madre sin control prenatal.

Madre con Toxoplasmosis aguda durante la gestación.

Madre con estado de inmunodeficiencia durante la gestación.

Madre sin exposición previa a toxoplasma gondii o seronegativa (IgM e IgG negativa)

6.2. CUADRO CLÍNICO

Se manifiesta según el estado de competencia inmunológica del huésped en los inmunocompetentes la infección primaria usualmente tiene un curso asintomático. La infección materna es asintomática en el 80 a 90 % de los casos, las manifestaciones clínicas más frecuentes son las linfadenopatías, si la madre tiene VIH puede producir una infección progresiva donde la encefalitis es la manifestación más común. En la toxoplasmosis fetal la encefalomielitis es la principal causante de abortos y muertes neonatales, una infección en el primer trimestre puede producir abortos y lesiones cerebrales y oculares graves.

La mayoría de los niños infectados nacen asintomáticos, pero hasta el 80% desarrolla secuelas visuales o neurológicas durante su infancia y adolescencia. Las infecciones sintomáticas al nacimiento provienen sobre todo de infecciones adquiridas antes de las 24 semanas, excepto la afectación ocular que también se puede producir en infecciones adquiridas en el tercer trimestre.

Los signos y síntomas de la TC son muchos y muy variados, pero nunca específicos

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA - FRECUENCIA DE PRESENTACIÓN

Clínica en enfermedad neurológica	Clínica en enfermedad generalizada
Coriorretinitis (94%)	Esplenomegalia (90%)
Alteraciones en el líquido cefalorraquídeo (55%)	Alteraciones del líquido cefalorraquídeo (84%)
Calcificaciones encefálicas (50%)	Ictericia (80%)
Convulsiones (50%)	Anemia (77%)
Anemia (50%)	Fiebre (77%)
Hidrocefalia (29%)	Hepatomegalia (77%)
Ictericia (28%)	Linfoadenopatías (68%)
Esplenomegalia (21%)	Coriorretinitis (66%)
Linfoadenopatías (17%)	Neumonitis (41%)
Microcefalia (13%)	Exantema (25%)
Cataratas (5%)	Eosinofilia (18%)
Eosinofilia (4%)	Hidrocefalia/microcefalia (0%)
Microftalmía (2%)	Microftalmía (0%)

Tabla Modificada de Remington et al.

También hay que considerar que la Toxoplasmosis Congénita mantiene una clínica semejante con otras infecciones congénitas, especialmente con el CMV. Por su frecuencia y las características las lesiones coriorretinianas y las encefálicas, son las más típicas y, también, las más graves, por lo que son las que más debe buscar el pediatra.

La toxoplasmosis congénita se muestra con una amplia variedad de presentaciones clínicas que podrían agruparse en los siguientes 4 grupos, dependiendo del tiempo de embarazo en que se produjo la transmisión:

- Enfermedad neonatal manifiesta en el momento de nacer. Es la enfermedad clínica evidente, se puede evidenciar 69% de enfermedad neurológica y 28 % de enfermedad generalizada. Los principales signos clínicos son:

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

Neurológicas Hidrocefalia de tipo obstructivo presente desde el nacimiento o progresiva. Calcificaciones intracraneanas, crisis convulsivas, opistótonos, dificultad respiratoria, microcefalia.

Oculares: Coriorretinitis, atrofia óptica, cataratas, glaucoma, macroftalmia, retino coroiditis periférica, retinitis necrotizante, coroiditis, uveítis granulomatosa posterior, desprendimiento retinal, lesión macular, atrofia óptica, catarata, etc.

Otros: Trombocitopenia, ictericia, hiperbilirrubinemia, hepatoesplenomegalia, fiebre, linfadenopatía, vómitos, diarrea, sangrado por CID, hipotermia.

Se presenta prematuridad en el 5% de los casos siempre acompañados de otra sinología.

- Enfermedad leve o severa que se evidencia durante los primeros meses de vida del niño.
- Una Secuela o una recaída de una infección no diagnosticada que puede aparecer durante la infancia o la adolescencia.
- Infección subclínica con una prueba serológica que confirma o demuestra la infección.

La triada clásica de Sabin (Hidrocefalia, Calcificaciones cerebrales y coriorretinitis), se encuentra solo en el 10% de pacientes. Se observa cuando la infección se produce en los primeros meses de la gestación.

6.3. DIAGNÓSTICO

6.3.1. CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO

Ante la sospecha o la evidencia de una infección materna debe realizarse el diagnóstico de infección fetal, el líquido amniótico es el medio más útil para realizar técnicas diagnósticas y la amniocentesis ha desplazado a la cordocentesis.

El diagnóstico parasitológico de esta entidad es difícil, porque no es fácil demostrar el agente causal y menos establecer la relación entre infección y enfermedad.

El diagnóstico de la Toxoplasmosis Congénita en el RN comienza por una correcta recolección de datos de la toxoplasmosis gestacional. Si bien no se cuenta con respaldo normativo para solicitar de forma obligatoria la serología para toxoplasmosis en el embarazo, se puede solicitar o referir para ayuda diagnóstica en el primer trimestre o en el primer control prenatal y contar con los resultados para valorar el riesgo y el pronóstico de la infección fetal.

El diagnóstico prenatal de infección fetal es necesario, cuando la serología de la gestante es indicativa de infección durante el embarazo o poco antes, o cuando se detecte daño fetal por ecografía. El diagnóstico de infección fetal se basa en la detección del parásito por PCR en muestras de líquido amniótico por amniocentesis (sensibilidad, especificidad y valor predictor positivo de 100%) a partir de la semana 18

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional
de gestación. La amniocentesis debe realizarse cuando haya transcurrido
4 semanas desde la infección aguda en la mujer gestante.

6.3.2. DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Existen muchas herramientas de laboratorio para el diagnóstico de la toxoplasmosis:

1. Aislamiento del parásito en cultivos tisulares o en la cavidad peritoneal del ratón y hallazgos histológicos del parásito
2. Amplificación de secuencias de ácidos nucleicos específicos (Reacción en cadena de polimerasa)
3. Exámenes serológicos

El diagnóstico microbiológico se basa principalmente en métodos indirectos, como los serológicos. El diagnóstico durante el embarazo se basa en la realización de pruebas serológicas que determinan la condición inmunitaria de la madre frente al *Toxoplasma gondii*.

Los métodos directos se basan en la demostración de formas parasitarias completas o de su material genético en fluidos y tejidos corporales. El diagnóstico de toxoplasmosis es confirmado con la demostración de *Toxoplasma gondii* en sangre, fluidos corporales (líquido cefalorraquídeo, líquido amniótico), médula ósea, ganglios, ocasionalmente otros tejidos. La Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR), ha revolucionado el diagnóstico pre natal de la toxoplasmosis, su especificidad y valor predictivo positivo es casi el 100%, la prueba se realiza con una muestra de líquido amniótico. Esta muestra se debe tomar 4 semanas después de la fecha estimada de infección y siempre a partir de las 18 semanas de gestación.

La PCR en sangre, orina y LCR en el diagnóstico posnatal se puede realizar como complemento del estudio serológico del RN con sospecha de infección cuando no se detectan IgM o IgA específicas. Esta técnica presenta buena especificidad, por lo que un resultado positivo confirma la infección. Sin embargo, la sensibilidad es más baja, por lo que un resultado negativo no excluye la infección y en estos casos siempre se debe realizar un seguimiento serológico.

Los métodos indirectos como el diagnóstico inmunológico o serológico, se fundamenta en la detección de anticuerpos específicos frente a *Toxoplasma gondii*. Sin embargo, la interpretación de estos no siempre resulta fácil:

IgG. Aparece entre la 1.^a- 2.^a semana de infección, se incrementa hasta la 6.^a-8.^a semana y persiste positiva durante toda la vida. Su detección solo indica exposición al parásito. Su estudio es de especial interés para el cribado de la infección en la gestante. La IgG se transmite por vía transplacentaria al RN. Para diferenciar las IgG transmitidas de la madre al hijo de las sintetizadas por este, resulta prometedora la técnica de Western blot realizada con el suero del niño y de la madre en paralelo,

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

aunque esta técnica se realiza en pocos laboratorios por su complejidad y su alto coste.

IgM. Se hace positiva en la 1.^a semana postinfección, elevándose los títulos después rápidamente hasta alcanzar el máximo en el primer mes. Comienza a descender a los 2 o 3 meses y desaparece posteriormente de manera muy variable en cada caso, permaneciendo positiva en ocasiones durante varios años. Por lo tanto, la presencia de IgM en la gestante solo sirve de orientación sobre la posibilidad de una infección reciente y debe confirmarse con otras técnicas diagnósticas. En cambio, su presencia en el RN sí es determinante pues, al no atravesar la barrera placentaria, indica infección congénita y su ausencia prácticamente descarta la infección reciente. No obstante, se han descrito falsos positivos por «contaminación» con sangre de la madre, por rotura de la barrera placentaria, por el proceso de la extracción de la sangre del cordón o por falta de especificidad de la técnica utilizada. Por otro lado, se ha observado la ausencia de IgM en aproximadamente el 25-30% de los RN infectados, debido a la inmadurez del sistema inmunitario o a la baja sensibilidad de las técnicas utilizadas.

IgA. Presenta una dinámica similar a la IgM. También puede persistir más de un año, por lo que su positividad en la gestante, al igual que la IgM, es informativa y no diagnóstica. Sí es diagnóstica en el RN, aunque, al igual que la IgM, también puede ser falsamente negativa en un 25-30% de los infectados.

IgE. Se eleva rápidamente después de la infección aguda y desaparece antes de los 4 meses, permaneciendo detectable durante un corto y variable espacio de tiempo, por lo que no siempre es de utilidad diagnóstica⁶.

IgG-avidez. Se basa en el incremento de la afinidad funcional (avidez) o fuerza de enlace entre la IgG específica y el antígeno. Esta fuerza se incrementa a lo largo de la infección, siendo los anticuerpos de baja avidez los originados en la fase temprana y los anticuerpos de alta avidez los producidos posteriormente. Un índice de alta avidez indica una infección en la que han transcurrido al menos 3 o 4 meses, mientras que una baja avidez señala una infección reciente, inferior a 3 meses. Sin embargo, se han descrito casos en los que se ha detectado baja avidez hasta un año o más tras la primoinfección.

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

DIAGNÓSTICO DIRECTO E INDIRECTO DE TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA.

PRENATAL			
SEROLOGÍA			
MADRE	IgM	Positiva	Poco valor para determinar infección aguda, títulos pueden persistir más de 1 año
		Negativa	En riesgo de infección o infección pasada
	IgG	Positiva	Protegida contra toxoplasma
		Negativa	En riesgo de infección
	IgA	Positiva	Poco valor para determinar infección aguda, títulos pueden persistir más de 1 año
		Negativa	En riesgo de infección o infección pasada
Test de avidéz de IgG	Alta avidéz	Infección hace más de 3-4 meses	
	Baja avidéz	Infección hace menos de 3-4 meses (infección reciente)	
PRUEBA MOLECULAR			
FETO	PCR en líquido amniótico	Positiva	Feto infectado; S,E,VPP 100%
		Negativa	No descarta infección
AL NACIMIENTO			
SEROLOGIA			
RECIEN NACIDO	IgM	Positiva	Niño infectado intrauterino
		Negativa	Hacer seguimiento hasta el año de vida en madres con infección en el embarazo o sospecha, ya que títulos de IgM pueden no detectarse hasta en el 70% de niños infectados en el primer trimestre de embarazo
	IgG	Positiva	Poco valor, los títulos pueden ser de la madre
		Negativa	No descarta infección
	IgA	Positiva	Niño infectado intrauterino
		Negativa	Hacer seguimiento hasta el año de vida en madres con infección en el embarazo o sospecha, ya que títulos de IgM pueden no detectarse hasta en el 70% de niños
PRUEBA MOLECULAR			
	PCR en sangre, orina y LCR	Positivo	Puede indicarse ante la sospecha con serología negativa; alta sensibilidad y baja especificidad (negatividad no descarta infección)
ESTUDIO DE PLACENTA	PRUEBA MOLECULAR		
	PCR	Positivo	Indica la infección de la placenta pero no necesariamente del RN; sensibilidad 97%

Prenatal

En la gestante solicitar serología IgG e IgM; el resultado positivo de IgM no significa necesariamente infección aguda, ya que este puede persistir más de un año. Ante esta situación se puede realizar el test de avidéz de IgG (baja avidéz puede indicar infección reciente, menos de 3 – 4 meses desde la infección), la detección de IgA u obtener una segunda muestra de IgG, una vez transcurridas tres semanas desde el primer resultado, la finalidad de las muestras pareadas de IgG es ver el aumento significativo en sus títulos (3 veces el título inicial). La seroconversión significativa entre 2 muestras, separadas por 3 a 4 semanas y obtenidas durante el embarazo, confirma una infección aguda durante la gestación.

En el feto se puede solicitar PCR en líquido amniótico a partir de la semana 18 de gestación, con buena sensibilidad y una especificidad de

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

100%, con un valor predictor positivo de 100%; sin embargo, un resultado negativo no descarta totalmente la infección. La amniocentesis debe realizarse cuando haya transcurrido cuatro semanas desde la infección aguda en la mujer gestante.

En el periodo post natal, el gold estándar para establecer el diagnóstico de Toxoplasmosis congénita es la persistencia de IgG hasta los 12 meses de edad. Por el contrario, la regla descarta el diagnóstico con la disminución del título de IgG de Toxoplasma hasta su desaparición en menores de 12 meses de edad en ausencia de tratamiento.

6.3.3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Infección por Citomegalovirus (principal diagnóstico diferencial)

Hepatitis debido a otras causas. Sepsis.

Infección por Herpes virus.

Rubéola.

6.4. DE EXÁMENES ESPECIALIZADOS COMPLEMENTARIOS

- Hemograma completo, perfil hepático, renal y reacción en cadena de polimerasa. Útil para determinar el grado y la extensión de la infección
- Fondo de ojo
- Ecografía cerebral transfontanelar o RM cerebral. Una ecografía cerebral realizada correctamente puede hacer obviar a la RM. Los hallazgos imagenológicos más característicos son las calcificaciones y la hidrocefalia.
- Estudio citoquímico del LCR.
- Estudio microbiológico:
 - Serología: IgM e IgG en la primera semana de vida. Si está disponible, realizar también IgA.
 - Estudio molecular: PCR en sangre, LCR y orina.
 - Opcional: estudio de PCR en placenta.

6.5. MANEJO

6.5.1. MEDIDAS GENERALES Y PREVENTIVAS

Prenatales: durante la gestación: evitar contacto con desechos de animales (gatos, aves, etc.), no consumo de carne poco cocida, lavado de manos después de manipular carne, frutas y verduras.

Detección prenatal del estado serológico de la gestante para Toxoplasma gondii para identificar a la población susceptible, en la que se realizara el seguimiento serológico durante la gestación.

6.5.2. TERAPÉUTICA

Las indicaciones del tratamiento deberá considerar la valoración del recién nacido, según la sintomatología encontrada y el resultado de las pruebas diagnósticas realizadas, podemos tener los siguientes escenarios:

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

A. Recién nacido con *Toxoplasma Congénito* (En todos estos casos recibirá tratamiento)

Se considera infectado en las siguientes situaciones:

- Niño sintomático con IgM y/o IgA positivas. Se considera sintomático cuando tiene cualquiera de estos datos: clínica característica, estudio de imagen compatible, estudio oftalmológico positivo, hiperproteínorrea. Se debe descartar infección por CMV, virus de la coriomeningitis linfocitaria, virus herpes simple (VHS), virus varicela-zóster, sífilis y tuberculosis.
- Niño sintomático con IgM e IgA negativas (descartar igualmente las infecciones anteriores):
Con historia de toxoplasmosis gestacional.
Sin historia gestacional o confusa, pero con PCR positiva en sangre, orina o LCR, o PCR positiva en placenta.
- RN asintomático, pero con historia de toxoplasmosis gestacional y cualquiera de las siguientes condiciones:
IgM/IgA positiva en sangre al nacimiento.

PCR en sangre, orina o LCR positiva al nacimiento.

PCR positiva en placenta.

Historia de PCR positiva en líquido amniótico.

Se aconseja un seguimiento de los anticuerpos IgG, IgM e IgA. Si las IgG se hacen negativas, suspender el tratamiento y confirmar la negatividad de IgG en al menos 2 controles separados 4-6 semanas. Si la IgG se positiviza de nuevo, reiniciar el tratamiento hasta completar 12 meses. No hay acuerdo en estos casos si se debe considerar el tiempo de administración anterior o iniciar de cero. Si la IgG persiste negativa, se considera un falso diagnóstico.

B. Recién nacido con *Toxoplasmosis congénita dudosa*:

1. Con antecedentes de infección gestacional confirmada pero asintomático al nacimiento y con IgM, IgA y PCR negativas. En este caso es importante valorar el momento de la infección gestacional mediante los datos aportados por la madre o el obstetra.

Infección gestacional en el primer trimestre. El niño no necesita seguimiento, ya que la infección fetal en este trimestre es muy poco probable y, si se produce, suele ser acompañada de sintomatología.

Infección gestacional en el segundo trimestre. Seguimiento de la IgG sin tratamiento. La Toxoplasmosis Congénita en este caso suele ser sintomática, aunque hay ya casos asintomáticos.

Si la IgG se hace negativa, dar de alta.

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

Si persiste positiva > 6 meses o no hay un descenso significativo en cada control serológico mensual, realizar de nuevo un fondo de ojo. No es preciso realizar la punción lumbar. Si hay alteraciones, iniciar tratamiento. Si es normal, repetir IgG mensualmente. Si la IgG mantiene un descenso continuado, esperar hasta que se haga negativa para dar de alta. Si no desciende en 2-4 meses, repetir fondo de ojo al tiempo que se inicia tratamiento. Se valorará individualmente ecografía cerebral transfontanelar o resonancia magnética.

Infección gestacional en el tercer trimestre. Los casos asintomáticos de Toxoplasmosis Congénita son muy frecuentes en este periodo gestacional. Hacer seguimiento de IgG pero con tratamiento completo. Si la IgG se hace negativa, retirar el tratamiento y confirmar la negatividad de IgG en al menos 2 controles separados 4-6 semanas. Si la IgG se positiviza, reiniciar el tratamiento hasta completar 12 meses.

2. RN con síntomas característicos, pero con IgM, IgA y PCR negativas sin datos de la gestación o estos son dudosos. Deben descartarse otras infecciones. Se debe iniciar tratamiento con seguimiento de la IgG. La IgG de transferencia materna suele hacerse negativa antes de los 6 meses, aunque puede persistir hasta un año. Si la IgG se hace negativa, actuar como en la situación anterior.

La totalidad de los autores coinciden con la pauta de tratamiento, siendo la duración del mismo la más discutida. Mientras que en Estados Unidos y Francia la duración establecida por sus sociedades científicas es de 12 meses, en Dinamarca es de 3 meses.

Fármacos

Los fármacos disponibles para el tratamiento de la toxoplasmosis son subóptimos, pues solo inhiben el crecimiento del parásito cuando está en la fase activa de su ciclo vital (taquizoíta), no siendo útiles frente a la forma quística o latente del parásito (bradizoítos).

Pirimetamina:

- Dosis de Carga: 1 mg/Kg/dosis - cada 12 horas – los 2 primeros días - vía oral
- 3er día hasta completar los 6 meses
1mg/kg/día – vía oral
- 6to mes hasta el año
1mg/kg/día – 3 veces por semana – vía oral

Sulfadiazina:

- 12 meses
50 mg/Kg/dosis - cada 12 horas - vía oral.

Ácido Fólico

- Neonatos: 5mg vía oral – 3 veces x semana
- Mayor de 1 mes: 10mg vía oral – 3 veces x semana.
- Mantener hasta 1 semana posterior de la suspensión de la pirimetamina

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

La administración de corticoides (prednisona, 1mg/kg/día repartido en 2 dosis) se recomienda en caso de hiperproteínorraquia marcada (proteínas en LCR >1 g/dl) o si el paciente presenta coriorretinitis activa. El tratamiento se mantendrá hasta la normalización del LCR (control de LCR en un mes) o hasta que desaparezcan los signos de actividad en la coriorretinitis

Pirimetamina. Los principales efectos secundarios son los hematológicos, especialmente neutropenia, habiéndose descrito casos de supresión medular y anemia aplásica. Otros efectos menos comunes son rash, síntomas gastrointestinales, urticaria y trombocitosis. Un efecto raro, pero que puede conducir a un diagnóstico equivocado de fenilcetonuria, es la posible hiperfenilalaninemia que causa el tratamiento con pirimetamina.

Con el fin de evitar sobredosificación, se recomienda la preparación de solución oral a partir del principio activo, con fórmula magistral con concentración 2mg/ml de pirimetamina. Debe indicarse a la familia que el número de mililitros a administrar es la mitad del peso, repartido cada 12 h los primeros 2 días y una única dosis al día, posteriormente. Si no se puede dar en solución, debe hacerse una preparación galénica en farmacia con unidosis en cápsulas o sobrecitos según el peso del niño, hasta que este alcance un peso proporcional a la partición del comprimido.

– *Sulfadiazina.* La sulfadiazina es la sulfamida más activa frente a *T. gondii*. Tiene actividad sinérgica con la pirimetamina. Es excretada por el riñón, por lo que precisa de ajuste de dosis en los pacientes con insuficiencia renal. Debe evitarse en pacientes con déficit de 6-glucosa-fosfato-dehidrogenasa (G6FD), sustituyéndose por clindamicina. Interacciona con los anticonvulsivantes, prolongando la vida media de fenitoína, y su administración concomitante con clonazepam, carbamacepina, zidovudina y trimetoprim-sulfametoxazol aumentan su toxicidad medular. Los efectos secundarios más comunes son rash, cristaluria, anemia y toxicidad medular. No se dispone de presentación en solución oral de sulfadiazina y esta deberá ser preparada, siendo estable durante 7 días. Se recomienda la preparación en solución a una concentración de 100mg/ml y la cantidad del fármaco que se debe administrar es la mitad del peso del paciente, 2 veces al día.

– *Acido fólico.* Se utiliza para evitar la toxicidad de la pirimetamina. No tiene actividad frente a *Toxoplasma* pero disminuye la toxicidad de la pirimetamina, ya que puede ser transformado por las células humanas en ácido fólico, mientras que por el parásito no. La dosis es de 5-10mg 3 veces por semana y hasta una semana después de suspender la pirimetamina.

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

– *Clindamicina*. Se dispone de poca experiencia en el tratamiento de la Toxoplasmosis Congenita. La dosis de clindamicina sería de 25-30mg/kg/día repartida en 4 dosis.

– *Espiramicina*. Su utilización queda reservada a la prevención de la transmisión vertical.

Pauta de tratamiento

La pauta de elección es pirimetamina + sulfadiazina + ácido fólico. Solo en caso de alergia a la sulfadiazina, esta será sustituida por clindamicina.

En casos en que no puedan utilizarse pirimetamina y sulfadiazina, y solo de forma excepcional, algunos autores recomiendan espiramicina a dosis de 100mg/kg/día, repartida en 2 dosis.

6.5.3. Criterios de alta

Regula temperatura.

Buena tolerancia oral.

Cuando el paciente pueda recibir tratamiento ambulatorio.

6.5.4. Seguimiento

Oftalmológico

Debe realizarse fondo de ojo al nacimiento y luego cada 3 meses hasta los 18 meses, y posteriormente cada 6-12 meses hasta que el niño sea capaz de referir cambios en la visión. Después, se realizará anualmente hasta el inicio de la pubertad, en donde nuevamente se recomiendan controles cada 6 meses debido al riesgo elevado de reactivaciones en este periodo

Neurológico

Al nacimiento se realizará exploración neurológica y oftalmológica, punción lumbar y ecografía cerebral. Si presenta alteraciones debe realizarse una resonancia magnética cerebral. En cada visita se realizará exploración neurológica y control del desarrollo psicomotor y el perímetro craneal. Si se detectan nuevas alteraciones se valorará repetir la prueba de imagen.

Serológico

En niños asintomáticos sin confirmación microbiológica al nacimiento debe realizarse seguimiento serológico (IgG e IgM) cada 2-3 meses hasta demostrar si el paciente está infectado o no. Por lo general, los anticuerpos en niños no infectados se negativizan entre los 6 y los 9 meses, aunque pueden persistir hasta el año. Hay que tener en cuenta que el tratamiento puede disminuir, o incluso negativizar transitoriamente la síntesis de anticuerpos, por lo que en pacientes tratados en los que se ha negativizado la serología se recomienda repetirla al mes y a los 3 meses tras su suspensión antes de considerarlos no infectados.

Todos los niños deben tener una serología realizada después del año de vida. La presencia de anticuerpos IgG a esta edad confirma la infección congénita. En niños infectados que han recibido un tratamiento correcto puede producirse una positivización de la IgM o un ascenso de la IgG en

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
 Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

los meses posteriores a la suspensión del tratamiento. Este ascenso no es bien interpretado por la literatura científica, aunque se recomienda no volver a tratar, pero controlar más frecuentemente el fondo de ojo.

6.5.5. Pronóstico

El pronóstico depende de la severidad de la Toxoplasmosis congénita.

6.6. COMPLICACIONES

Convulsiones.
 Hidrocefalia.
 Retardo psicomotor/mental severo.
 Ceguera o incapacidad visual severa.

6.7. CRITERIOS DE REFERENCIA Y CONTRA REFERENCIA

Seguimiento institucional: todos los pacientes con Toxoplasmosis congénita.

Referencia a Instituto Nacional de Salud del Niño, Instituto de Ciencias Neurológicas e Instituto Oftalmológico, para evaluación y manejo de complicaciones neuro-oftalmológicas.

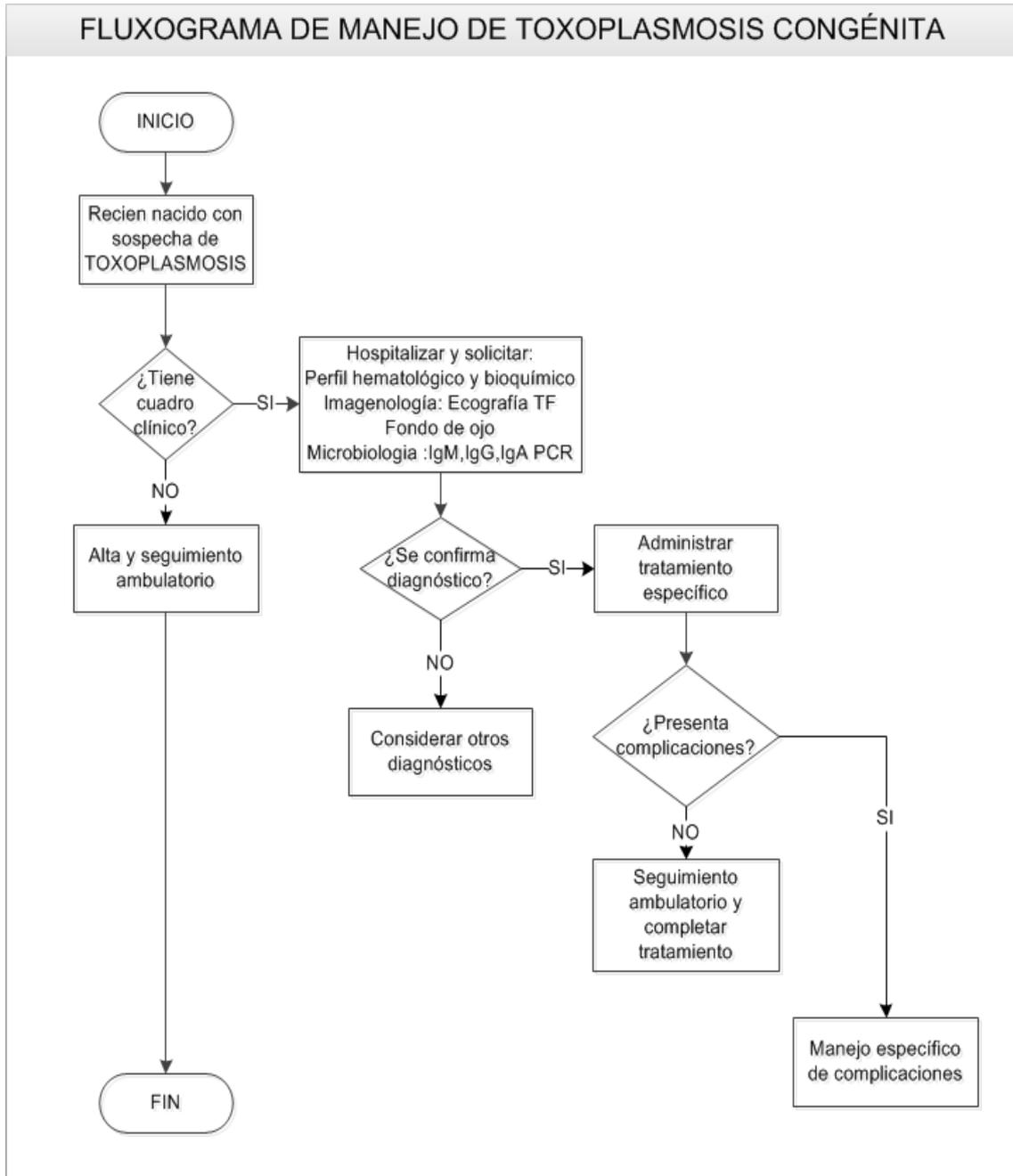
VII. ANEXOS

RIESGO DE TRANSMISIÓN Y AFECTACIÓN FETAL EN FUNCIÓN DE LA EDAD GESTACIONAL DE LA INFECCIÓN MATERNA

Edad gestacional	Transmisión vertical	Afectación fetal	Tipo de afectación
< 14 semanas	< 10%	60%	Puede ser grave. Lesiones intracraneales y oculares
14-28 semanas	15-55%	25%	En general, no es grave. Sobre todo lesiones oculares
> 28 semanas	55-80%	15%	Excepcional afectación intracraneal. Lesiones oculares

Modificado de SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study Group.

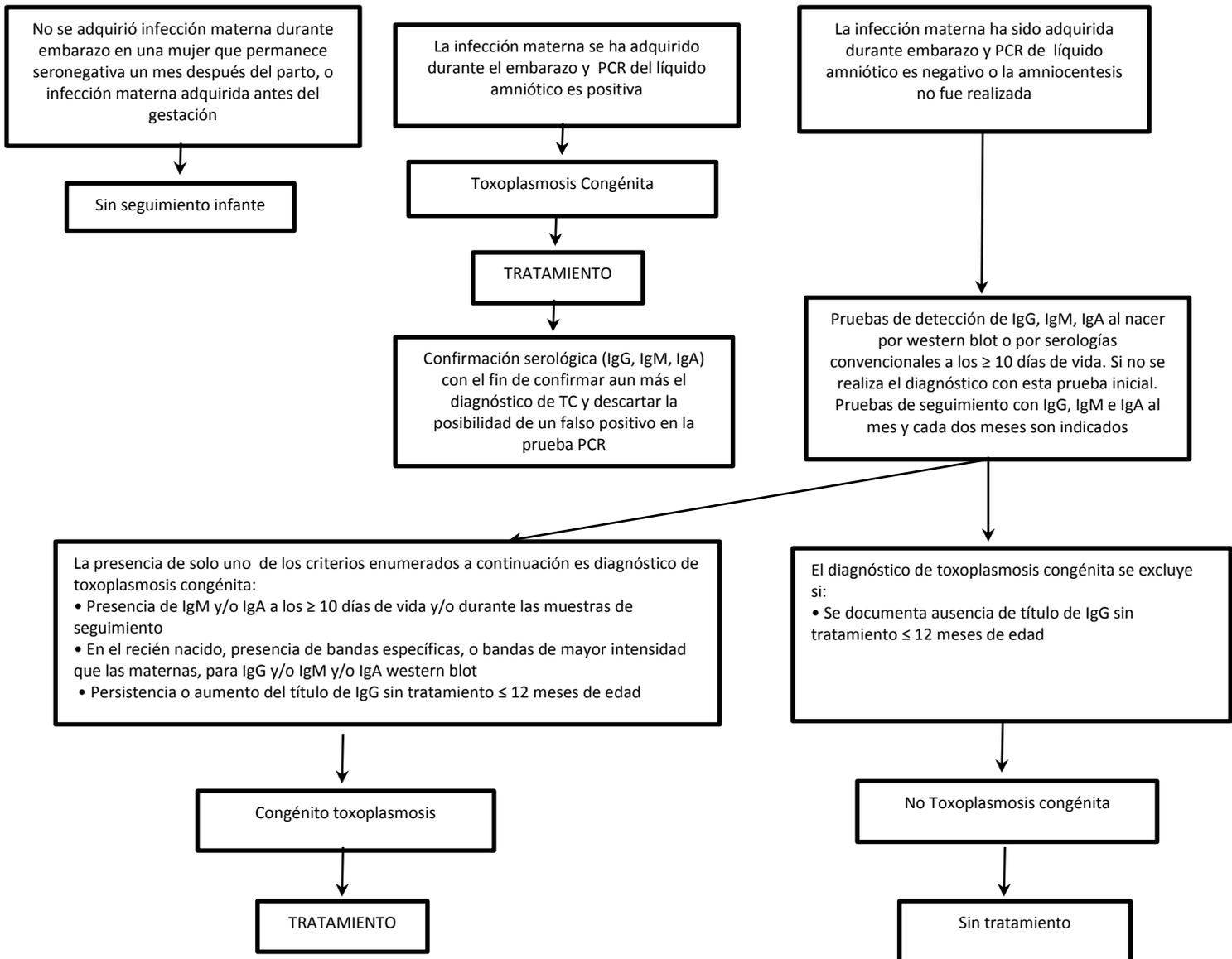
Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional
ANEXO FLUJOGRAMA



Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

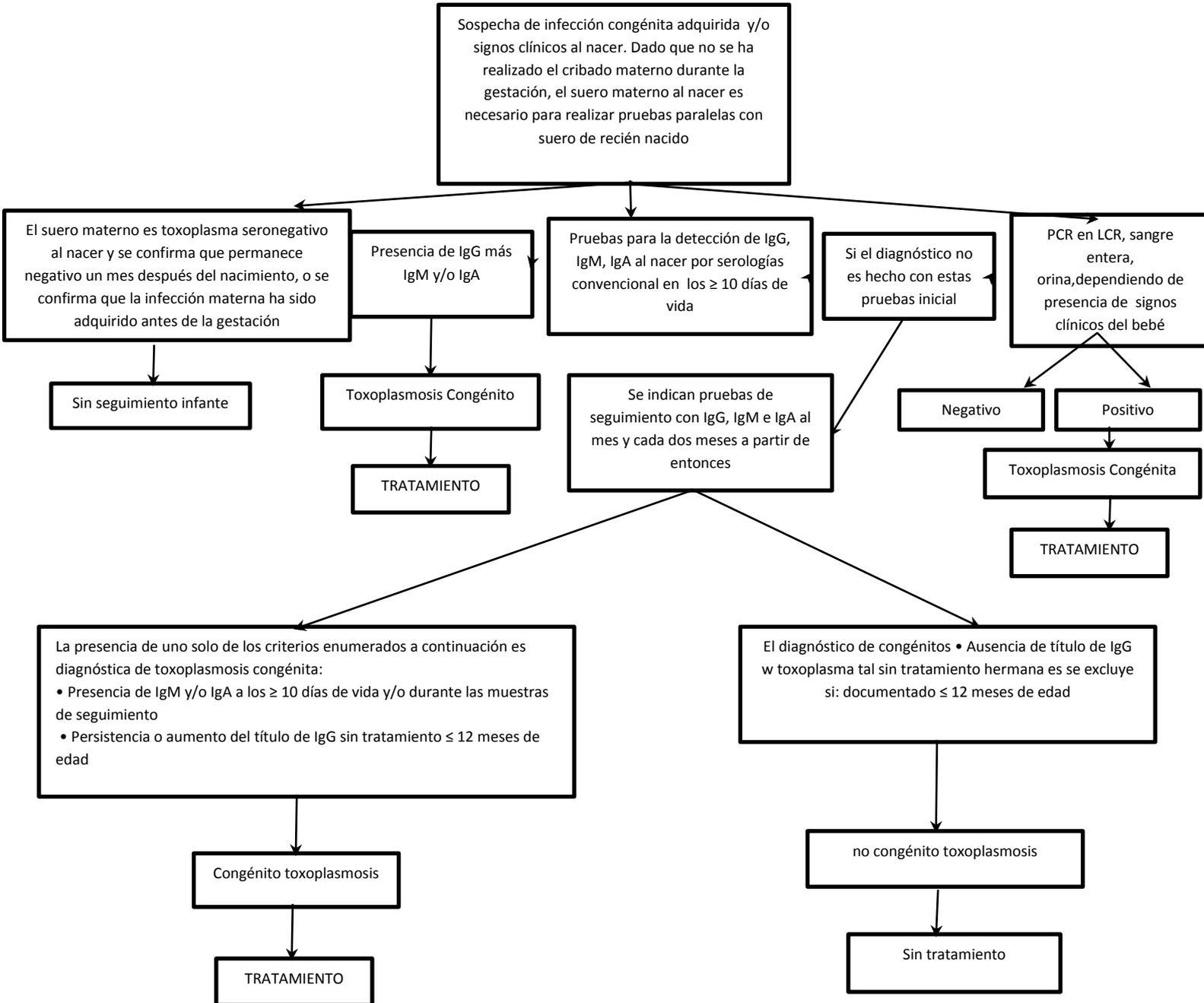
DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO DE TOXOPLASMOSIS CONGENITA EN RECIEN NACIDOS E INFANTES

A)



Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

B)



Christelle Pomares , Jose G Montoya Laboratory Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis J Clin Microbiol 2016 Oct;54(10):2448-54.

VIII. BIBLIOGRAFÍA

1. F. Baquero-Artigao, F. del Castillo Martín, I. Fuentes Corripio, A. Goncé Mellgren, C y Col Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita [Vol. 79. Núm. 2.](#) páginas 116.e1-116.e16 -Agosto 2013
2. [Christelle Pomares](#), [Jose G Montoya](#) Laboratory Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis J Clin Microbiol 2016 Oct;54(10):2448-54. doi: 10.1128/JCM.00487-16. Epub 2016 May 4
3. [François Kieffer](#), [Martine Wallon](#) Congenital toxoplasmosis. Handb Clin Neurol. 2013;112:1099-101. doi: 10.1016/B978-0-444-52910-7.00028-3
4. Guías de Práctica Clínica Unidad de Paciente Crítico Neonatal Hospital San Juan de Dios de La Serena V Edición 2020 Ministerio de Salud Servicio de Salud Coquimbo.IV Región.Chile
5. J. P. Dubey, F. H. A. Murata, C. K. Cerqueira-Cézar, O. C. H. Kwok and I. Villena Congenital toxoplasmosis in humans: an update of worldwide rate of congenital infections..Parasitology 1–11.Agosto 2021 <https://doi.org/10.1017/S0031182021001013>
6. [Joy Nkain Ayeah](#), [Adesina Oladokun](#), [Irene Ule Ngole Sumbele](#), [Abiodun Olatunbosun Ilesanmi](#), [Obase Ngemani Bekindaka](#) Seroprevalence of Gestational and Neonatal Toxoplasmosis as well as Risk Factors in Yaoundé, Cameroon J Parasitol Res. 2022 Mar 21;2022:6406259. doi: 10.1155/2022/6406259. eCollection 2022.
7. Lipka B. Milewska-Bobula B. Idzik M. Marcinski P. Dunin-Wasowicz D. Kassur-Siemenska B. Bauer A. Sebiguli Marishekome A. Hautz W. Radziszewska M. Visual and auditory impairment in children with congenital cytomegalovirus and Toxoplasma gondii infection. Przegląd Lekarski. 59 Suppl 1:70-2, 2002.
8. Marissa Martinez Hampton. Congenital Toxoplasmosis: A Review. Neonatal Netw. 2015;34(5):274-8. doi: 10.1891/0730-0832.34.5.274.. PMID: 26802827 DOI: 10.1891/0730-0832.34.5.274
9. Paul, Malgorzata Md, Phd; Petersen, Eskild Md; Pawlowski, Zbigniew S. Md; Szczapa, Jerzy Md, Phd. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in the Poznan region of Poland by analysis of Toxoplasma gondii-specific IgM antibodies eluted from filter paper blood spots. Pediatric Infectious Disease Journal. 19(1):30-36, January 2000.
10. J.S. Remington, R. McLeod, C.B. Wilson, G. Desmonts. Toxoplasmosis Infectious diseases of the fetus and newborn infant, 7th ed., pp. 918-1041
11. Ortiz Manrique Percy, et al. Toxoplasmosis Congénita en el Hospital Regional Honorio Delgado Espinoza de Arequipa 1996 A 2011. Revista Medica Basadrina 2012; 6(1): 7-11
12. Roizen, Nancy; Swisher, Charles N and col. Neurologic and Developmental Outcome in Treated Congenital Toxoplasmosis
13. R. Thiébaud, S. Leproust, G. Chene, R. Gilbert, SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study Group. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients'

Decenio de la Igualdad de Oportunidades para Mujeres y Hombres
Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional

- data.Lancet, 369 (2007), pp. 115-122 [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60072-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60072-5) | Medline
14. Sola A. y Golombek S. Cuidando al Recién Nacido a la manera SIBEN Tomo I 1ª Edición -Santa Cruz de la Sierra EDISIBEN 2017
 15. Senaka Rajapakse , Praveen Weeratunga , Chaturaka Rodrigo , Nipun Lakshitha de Silva , Sumadhya Deepika Fernando Prophylaxis of human toxoplasmosis: a systematic review. Pathog Glob Health 2017 Oct;111(7):333-342. doi: 10.1080/20477724.2017.1370528. .
 16. Yvonne A. Maldonado, MD, FAAP, Jennifer S. Read, MD, MS, MPH, DTM&H, FAAP, COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States FROM THE AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS. PEDIATRICS Volume 139 , number 2 , February 2017
 17. Y. Sterkers, J. Ribot, S. Albaba, E. Issert, P. Bastien, F. Pratlong. Diagnosis of congenital toxoplasmosis by polymerase chain reaction on neonatal peripheral blood. Diagn Microbiol Infect Dis, 71 (2011), pp. 174-176 <http://dx.doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2011.06.006> | Medline