



Toxoplasmosis congénita

Autores: Fernando Baquero-Artigao,¹ Fernando del Castillo Martín,¹ Isabel Fuentes Corripio,² Anna Goncá Mellgren,³ Claudia Fortuny Guasch,⁴ María de la Calle Fernández-Miranda,⁵ María Isabel González-Tomé,⁶ José Antonio Couceiro Gianzo,⁷ Olaf Neth,⁸ José Tomás Ramos Amador⁹ y Grupo de Trabajo de Infección Congénita y Perinatal de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)

Centros de Trabajo

1 Servicio de Pediatría, Enfermedades Infecciosas y Patología Tropical. Hospital Infantil La Paz, Madrid

2 Servicio de Parasitología. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III, Majadahonda, Madrid

3 Servicio de Medicina Maternofetal. Institut Clínic de Ginecologia, Obstetrícia i Neonatologia, Hospital Clínic, Barcelona

4 Unidad de Infecciones. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona

5 Unidad de Tocología de Alto Riesgo. Servicio de Obstetrícia y Ginecología. Hospital La Paz, Madrid

6 Sección de Inmunodeficiencias y Niños Pequeños. Servicio de Pediatría. Hospital 12 de Octubre, Madrid

7 Unidad de Infectología, Servicio de Pediatría. Complejo Hospitalario de Pontevedra

8 Unidad de Enfermedades Infecciosas e Inmunopatología. UGC Pediatría. Hospital Infantil Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

9 Servicio de Pediatría, Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Grupo de trabajo de infección congénita y perinatal de la SEIP: Ana Alarcón Allen, Unidad de Neonatología, Oxford University Hospitals NHS Trust, Reino Unido; Sylvia Caballero Martín, Servicio de Neonatología, Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid; Concepción Figueras Nadal, Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría, Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron, Barcelona; Isabel García Bermejo, Servicio de Microbiología, Hospital de Getafe; Dolores Montero Vega, Servicio de Microbiología, Hospital La Paz; María José Muñoz Vilches, Unidad de Medicina Tropical, Hospital de Poniente, El Ejido, Almería; Antoni Noguera Julián, Unidad de Infecciones, Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona; Felix Omeñaca Teres, Servicio de Neonatología, Hospital La Paz, Madrid; Javier Vilas González, Sección de Neonatología, Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario de Pontevedra.

1 Ciclo vital de *Toxoplasma gondii*.

La toxoplasmosis es una zoonosis donde el gato actúa como huésped definitivo y los animales vertebrados y el hombre como huéspedes intermediarios. El gato ingiere alguna de las formas del parásito, que sufre en las células epiteliales del intestino un ciclo asexual y luego uno sexual, que conduce a la eliminación de ooquistes en las heces. Tras un periodo de exposición al medio de 24-48 horas, los ooquistes esporulan y se vuelven infecciosos pudiendo infectar a otros animales y al hombre. La transmisión del parásito se produce generalmente por vía oral a través de la ingesta de tierra, carnes, verduras, agua, huevos, leche u otros alimentos contaminados por ooquistes o que contienen quistes tisulares. Los gatos, sobre todo, si se manipulan sus excreciones, pueden infectar si se ingieren sus ooquistes a través de las manos contaminadas. Otras vías de transmisión menos frecuentes son la transfusión de hemoderivados, el trasplante de órganos y la transfusión transplacentaria, responsable de la infección congénita.

2 Cuadro clínico (Tabla 1).

El riesgo de infección fetal y la aparición de síntomas en el recién nacido (RN) dependen del momento de la infección gestacional. La posibilidad de infección fetal se incrementa con la edad de la gestación, siendo mayor durante el tercer trimestre. Por el contrario, el grado de afectación fetal es mayor cuando la infección se produce en las primeras semanas del embarazo y va disminuyendo a medida que transcurre la gestación. La infección transmitida en los primeros meses de embarazo puede terminar en aborto o anomalías congénitas graves. En los últimos meses de gestación las alteraciones son con frecuencia subclínicas, aunque puede aparecer coriorretinitis o disfunción neurológica meses o años después del nacimiento.

3 Orientación diagnóstica

3.1 Diagnóstico serológico

-IgG. Aparece entre la 1^a- 2^a semana postinfección, se incrementa hasta las 6^a- 8^a semanas y persiste positiva du-



Tabla 1. Riesgo de infección y afectación fetal y clínica en el recién nacido según el momento de infección gestacional

Edad gestacional	Transmisión vertical	Afectación fetal	Tipo de afectación
< 14 semanas	<10%	60%	Abortos precoces o clínica grave Microcefalia Hidrocefalia Coriorretinitis Calcificaciones intracraneales Convulsiones Ictericia Anemia Hepatoesplenomegalia
14-28 semanas	15-55%	25%	Variable, desde afectación grave a formas asintomáticas con riesgo de secuelas tardías: • Coriorretinitis • Retraso psicomotor • Sordera neurosensorial
>28 semanas	55-80%	15%	Generalmente asintomáticas con riesgo de coriorretinitis tardía, excepcional afectación intracraneal

rante toda la vida. Su detección sólo 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, por lo que su presencia en el RN no indica infección aguda. Para diferenciar las IgG transmitidas de la madre al hijo de las sintetizadas por éste, puede utilizarse la técnica de Western blot realizada con el suero del niño y de la madre en paralelo, aunque esta técnica se realiza en pocos laboratorios por su complejidad.

-IgM e IgA. Se hacen positivas en la 1ª semana postinfección, elevándose los títulos después rápidamente hasta alcanzar el máximo en el primer mes. Comienzan a descender a los 2 o 3 meses, aunque pueden permanecer positivas en ocasiones durante varios años. Por lo tanto, su presencia en la gestante sólo sirve de orientación sobre la posibilidad de una infección reciente. En cambio, al no atravesar la barrera placentaria, en el RN indican infección congénita, aunque pueden ser falsamente negativas en el 25-30% de los infectados.

-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 de alta avidez los producidos posteriormente. La determinación de la avidez es especialmente útil como técnica complementaria

en las embarazadas que presentan una IgM positiva en la primera determinación gestacional. Un índice de alta avidez indica una infección en la que han transcurrido al menos 3 o 4 meses, mientras que una baja avidez (<30%) señala una infección reciente, inferior a 3 meses.

3.2 Diagnóstico por métodos directos. El aislamiento del parásito mediante inoculación intraperitoneal en ratón o en cultivos celulares es una técnica de referencia pero muy poco utilizada porque la sensibilidad es variable según las condiciones de la muestra, conservación, carga parasitaria y virulencia de la cepa. Las técnicas moleculares (PCR convencional, PCR a tiempo real) para la detección del ADN de *T. gondii* en líquido amniótico (LA) en la gestante y en sangre, orina y LCR en el RN, son muy útiles por su especificidad próxima al 99-100%, aunque la sensibilidad es inferior, sobre todo en el RN.

3.3 Diagnóstico en la embarazada. La toxoplasmosis es una infección habitualmente asintomática en la mujer embarazada inmunocompetente. Por ello, la mayoría de infecciones maternas se diagnostican a partir del cribado serológico gestacional. La interpretación de la serología en la gestante se detalla en la Tabla 2.

3.4 Diagnóstico de la infección y el grado de afectación fetal

Ante la sospecha o la evidencia de infección materna,



Tabla 2. Interpretación de la serología para *Toxoplasma gondii* en la gestante

Estudio serológico	Interpretación	Observaciones
IgM-, IgG+	Gestante inmune	No precisa seguimiento serológico
IgM-, IgG-	Gestante no inmune	• Dar consejos profilácticos • Repetir serología trimestralmente
IgM+, IgG-	Infección aguda	Repetir IgG en 2-3 semanas para demostrar seroconversión. Si persiste negativa, considerar falso positivo de IgM
IgM+, IgG+	Infección reciente	Solicitar avidéz de la IgG
IgM+, IgG+, alta avidéz o avidéz intermedia	Infección >3-4 meses	Descarta infección gestacional en el primer trimestre
IgM+, IgG+, baja avidéz	Infección <3-4 meses	Estudio de infección fetal
Seroconversión (IgM o IgG)	Infección aguda	Estudio de infección fetal
Aumento x3 o más título IgG	Infección aguda	Estudio de infección fetal

debe realizarse el diagnóstico de infección fetal en LA. La amniocentesis debe realizarse al menos 4 semanas después de la fecha estimada de infección y siempre a partir de la 18 semana de gestación. La PCR en LA presenta una sensibilidad de entre el 65 y 92% y una especificidad próxima al 100%, por lo que un resultado positivo indica infección congénita, pero un resultado negativo no la descarta.

La detección del parásito en LA confirma la transmisión de la infección, pero no es sinónimo de afectación fetal. Debe realizarse un seguimiento ecográfico e incluir una neurosonografía mensual y una resonancia magnética intracraneal a partir de la semana 30 de gestación. La ventriculomegalia y las calcificaciones intracraneales son las anomalías ecográficas más frecuentes. Las lesiones extracraneales incluyen ascitis, hidrops, hepatoesplenomegalia, calcificaciones intrahepáticas y engrosamiento placentario. Los marcadores ecográficos pueden aparecer de forma tardía, pero la ausencia de anomalías ecográficas al final de la gestación es tranquilizadora sobre la posibilidad de infección neurológica grave al nacimiento.

En casos de seroconversión materna y PCR negativa en LA se recomienda un seguimiento ecográfico mensual de la embarazada debido a la posibilidad de un falso negativo de la PCR.

3.5 Diagnóstico neonatal. Debe estudiarse a todos los niños con historia de toxoplasmosis gestacional o con síntomas propios de la enfermedad al nacimiento. Las exploraciones complementarias se detallan en la Tabla 3.

Las pruebas microbiológicas (IgM, IgA, PCR), son muy específicas pero no tienen una buena sensibilidad en el RN, por lo que su negatividad no excluye el diagnóstico. Por tanto, es crucial valorar el momento de la infección y, si existen dudas, realizar un seguimiento de los anticuerpos IgG. La elevación de sus títulos o su persistencia por encima del año de vida es diagnóstica de infección congénita.

4 Valoración del recién nacido.

Según la sintomatología encontrada y el resultado de las pruebas diagnósticas, se puede clasificar al RN en los siguientes apartados.

4.1 RN con TC confirmada.

El niño debe recibir tratamiento en todos los casos. Se considera infectado en las siguientes situaciones:

- a) Niño sintomático con IgM o IgA positivas. Se considera sintomático cuando tiene cualquiera de estos datos: sintomatología clínica, estudio de neuroimagen compatible, coriorretinitis o hiperproteínorraquia.
- b) Niño sintomático con IgM e IgA negativas y cualquiera de las siguientes:
 1. Historia de toxoplasmosis gestacional.
 2. Sin historia gestacional o confusa, pero con PCR positiva en sangre, orina o LCR en el RN o PCR positiva en placenta.
- c) Niño asintomático pero con historia de toxoplasmosis gestacional y cualquiera de las siguientes:
 1. IgM/IgA positiva en sangre neonatal.
 2. PCR positiva en sangre, orina o LCR al nacimiento.
 3. PCR positiva en placenta.



Tabla 3. Pruebas complementarias en el RN para el estudio de toxoplasmosis congénita

1. Hemograma y bioquímica completa con función hepática
2. Fondo de ojo
3. Potenciales evocados auditivos
4. Estudio de imagen: ecografía cerebral o resonancia magnética cerebral (RM)
5. Estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo
6. Estudio microbiológico
<ul style="list-style-type: none"> • IgM e IgG e IgA en la primera semana de vida (sangre neonatal) • PCR en sangre, LCR y orina • Estudio de PCR en placenta

4. Historia de PCR positiva en líquido amniótico.

4.2 RN con TC dudosa. La TC se considera dudosa si hay antecedentes de infección gestacional confirmada pero el RN está asintomático al nacimiento e IgM, IgA y PCR son negativas. En este caso es importante valorar el momento de la infección gestacional mediante los datos aportados por la madre o el obstetra.

1. Infección gestacional en el 1er 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.

2. Infección gestacional en el 2º trimestre. Se realizará seguimiento de la IgG cada 1-2 meses sin tratamiento. La TC en este caso suele ser sintomática, aunque hay casos asintomáticos.

2.1 Si la IgG mantiene un descenso significativo hasta hacerse negativa (habitualmente entre los 4-6 meses de vida), dar de alta.

2.2. Si no hay un descenso significativo en cada control serológico mensual, repetir fondo de ojo al tiempo que se inicia tratamiento.

3. Infección gestacional en el 3er trimestre. Los casos asintomáticos de TC 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 dos controles separados 4-6 semanas. Si la IgG se positiviza reiniciar el tratamiento.

5 Abordaje terapéutico

5.1 Tratamiento de la embarazada. Las gestantes con infección demostrada o probable deben recibir espiramicina para intentar evitar la infección fetal. Su eficacia es

más elevada si se administra en las primeras 3 semanas tras la infección materna y disminuye si han transcurrido más de 8 semanas. Si no se confirma la infección fetal, debe continuarse con la espiramicina hasta el final del embarazo. En mujeres con infección fetal demostrada (PCR positiva en LA) debe suspenderse la espiramicina e iniciarse tratamiento con pirimetamina, sulfadiazina y ácido fólico a partir de la semana 18 de gestación. Este tratamiento disminuye las secuelas neurológicas graves y la muerte postnatal, aunque no se ha probado su beneficio en la prevención de la coriorretinitis.

5.2 Tratamiento del RN (Tabla 4). La pauta de elección es pirimetamina + sulfadiazina + ácido fólico durante un año. Sólo en caso de alergia a la sulfadiazina, ésta será sustituida por clindamicina. La administración de corticoides (prednisona, 1mg/kg/día repartido en dos dosis) se recomienda en caso de hiperproteínoorraquia marcada (proteínas en LCR > 1gr/dl) o si el paciente presenta coriorretinitis activa. El tratamiento se mantendrá hasta la normalización del LCR (control en 1 mes) o hasta que desaparezcan los signos de actividad en la coriorretinitis.

La neutropenia inducida por la pirimetamina es el efecto adverso más frecuente. Si los neutrófilos bajan por debajo de 1,000/mm³, se debe aumentar al doble la dosis de ácido fólico. Si no hay respuesta, se administrará la pirimetamina 3 días por semana, suspendiéndose transitoriamente si la cifra es < 500/mm³.

Debe realizarse fondo de ojo cada 3-4 meses hasta los 18 meses, y posteriormente cada 6-12 meses hasta que el niño sea capaz de referir cambios en la visión. El tratamiento disminuye el riesgo de secuelas, pero no las elimina, por lo que debe realizarse un seguimiento oftalmológico y neurológico estricto de todos los niños hasta la edad adulta.



Tabla 4. Tratamiento de la toxoplasmosis congénita en el recién nacido

Características de la Infección	Tratamiento	Dosis	Comentarios
Infección congénita sintomática	Pirimetamina (P) Sulfadiazina (S) Ácido fólico (AF)	1 mg/kg/12 horas, 48h 1 mg/kg/día, hasta los 6m 1 mg/kg lunes, miércoles y viernes, hasta los 12m Dosis max: 25mg 100 mg/kg/día, repartido en dos dosis, hasta los 12m Dosis max: 1.5g/12h 5-10 mg, 3 días por semana, hasta los 12m y 1 semana Dosis max: 15 mg/48h	Tratamiento durante 1 año
Infección congénita asintomática	P + S + AF	Igual que en el primer apartado	Tratamiento durante 1 año. A partir del 2º mes se puede administrar la pirimetamina a días alternos
Infección dudosa	P + S + AF	Igual que en el primer apartado	Mantener hasta descartar infección (seguimiento IgG). De confirmarse se mantendrá durante 1 año

Bibliografía

- Baquero-Artigao F, del Castillo F, Fuentes I, Goncá A, Fortuny F, de la Calle M, González-Tomé MI, Couceiro JA, Neth O, Ramos JT y grupo de trabajo de infección congénita y perinatal de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita. *An Pediatr (Barc)*. 2013; 79: 116.e1-116.e16.
- Berrébi A, Assouline C, Bessiéres MH, Lathière M, Cassaing S, Minville V, Ayoubi JM. Long term outcome of children with congenital toxoplasmosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2010; 203: 552.e1-6.
- Boyer KM, Marcinak JF, McLeod RL. *Toxoplasma gondii* (Toxoplasmosis). In: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 3ª Ed. Long SS, Pickering LK, Prober CG Ed. Churchill Livingstone, New York 2008: 1267-1290.
- Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W et al. Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *Plos Med*. 2010; 7: e1000351.
- Del Castillo Martín F. Diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita. *An Pediatr Contin*. 2005; 3:65-72.
- Freeman K, Tan HK, Prusa A, Petersen E, Buffolano W, Malm G et al. Predictors of retinochoroiditis in children with congenital toxoplasmosis: European, prospective cohort study. *Pediatrics*. 2008; 121:5-22.
- McLeod R, Boyer KM, Karrison T, Kasza K, Swisher C, Roizen N, et al. Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: the National Collaborative Chicago-Based Congenital Toxoplasmosis Study. *Clin Infect Dis* 2006; 42:1383.
- Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008; 47:554-66.
- SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study Group. Thiébaud R, Leproust S, Chene G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2007; 369:115-22.
- Remington JS, McLeod R, Wilson CB and Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS and Klein J, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, eds. Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 7th Edition Philadelphia: Elsevier-Saunders, 2011: 918-1041.
- Wallon M, Kodjikian L, Binquet C, Garweg J, Fleury J, Quantin C et al. Long-term ocular prognosis in 327 children with congenital toxoplasmosis. *Pediatr*. 2004; 113:1567-1572.