

## Toxoplasmosis congénita: la importancia de la adherencia a las guías y las implicaciones clínicas en Colombia

Jorge L. Alvarado-Socarras<sup>1</sup>, Andrea Zárate<sup>2</sup>, Alfonso J. Rodríguez-Morales<sup>3</sup>, Carlos F. Guerrero<sup>4</sup> y John M. Giraldo<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Neonatología, Departamento de Pediatría, Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca, Santander; <sup>2</sup>Posgrado Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, Clínica Especializada la Concepción, Sincelejo, Sucre; <sup>3</sup>Grupo de Investigación Biomedicina, Facultad de Medicina, Fundación Universitaria Autónoma de las Américas, Pereira, Risaralda; <sup>4</sup>Departamento de Radiología, Fundación Cardiovascular de Colombia, Floridablanca, Santander; <sup>5</sup>Fundación Oftalmológica de Santander FOSCAL, Floridablanca, Santander. Colombia

### Resumen

**Introducción:** La toxoplasmosis congénita continúa siendo un problema de salud pública. Aun cuando existen guías plenamente divulgadas y conocidas, se observa poca implementación de ellas en algunas instituciones de salud y una inadecuada interpretación de las pruebas serológicas en las gestantes. Esto puede generar falta de captación y tratamiento en embarazadas con primoinfección por *Toxoplasma gondii*. **Casos clínicos:** Se reportan dos casos de toxoplasmosis congénita, uno de ellos con desenlace fatal. En ambos no se siguieron las guías de práctica clínica, lo cual conllevó un diagnóstico tardío y, en consecuencia, un manejo en condiciones inapropiadas con daños graves. **Conclusiones:** La toxoplasmosis es una infección congénita aún prevalente en algunos países, con secuelas graves, discapacidad neurológica y riesgo de daño ocular, incluso tardío. Además, existen algunas variedades de cepas de *T. gondii* con un comportamiento más agresivo en Latinoamérica, lo cual empeora la presentación de los casos e incluye mayor riesgo de muerte.

**Palabras clave:** Toxoplasmosis. Toxoplasmosis congénita. Toxoplasmosis cerebral. Colombia.

### Congenital toxoplasmosis: the importance of adherence to guidelines and clinical implications in Colombia

### Abstract

**Background:** Congenital toxoplasmosis continues to be a public health problem. Although clinical guidelines have been divulged and are well known, they are not implemented in some health institutions, in addition of an inappropriate interpretation of the serological tests in pregnant women. This situation can lead to lack of screening and treatment in pregnant women with primary *Toxoplasma gondii* infection. **Case reports:** We report two cases of congenital toxoplasmosis, one with a fatal outcome. In both cases, the clinical guidelines were not initially followed, leading to a delayed diagnosis and, consequently, an inappropriate management in conditions with severe damage. **Conclusions:** Toxoplasmosis is a congenital infec-

### Correspondencia:

\*Jorge L. Alvarado-Socarras  
E-mail: Jorgealso2@yahoo.com;  
jorgealvarado@fcv.org

Fecha de recepción: 04-08-2020  
Fecha de aceptación: 12-12-2020  
DOI: 10.24875/BMHIM.20000238

Disponible en internet: 23-07-2021  
Bol Med Hosp Infant Mex. 2021;78(4):370-375  
www.bmhim.com

1665-1146/© 2020 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

tion still prevalent in some countries, with severe sequelae, neurological disability, and even late risk of ocular damage. Additionally, some varieties of the *T. gondii* strains have a more aggressive pattern in Latin America, worsening the clinical presentation of cases and including a high risk of death.

**Key words:** Toxoplasmosis. Congenital toxoplasmosis. Cerebral toxoplasmosis. Colombia.

## Introducción

La toxoplasmosis es una infección parasitaria causada por *Toxoplasma gondii*. Es asintomática en las personas inmunocompetentes, incluyendo las mujeres gestantes. Sin embargo, puede haber una transmisión materno-fetal que genera toxoplasmosis congénita (TC). La TC es un serio problema de salud pública, especialmente en los países en vías de desarrollo de África, Europa y América Latina, incluyendo Colombia, donde se reportan altas tasas de infección por *T. gondii*<sup>1</sup>. El daño fetal se determina por el momento en que ocurre la infección, y es mayor durante el primer trimestre del embarazo.

Existen métodos de diagnóstico temprano (serología) y medidas preventivas. Aunado a esto, también se cuenta con intervenciones que permiten detectar a las gestantes de alto riesgo, y con intervenciones no farmacológicas (prevención de la infección) y farmacológicas (tratamiento) que podrían disminuir la transmisión fetal.

En muchos países, la vigilancia durante el embarazo no es una conducta establecida de forma universal y de carácter obligatorio como parte integral del control del embarazo, a pesar del impacto fetal ya conocido<sup>2</sup>. Colombia es un país con alta prevalencia de TC por sus condiciones socioecológicas. Por ello, existen recomendaciones sobre el seguimiento de la TC durante la gestación, basadas en trabajos de detección precoz e intervención, que buscan disminuir la transmisión al feto<sup>3</sup>. Sin embargo, al parecer, las guías se ignoran o no se aplican de manera apropiada.

En este trabajo se presentan dos casos de TC en los que claramente no se aplicaron las guías, pero además se identificaron retos de diagnóstico temprano e implicaciones clínicas y éticas.

## Casos clínicos

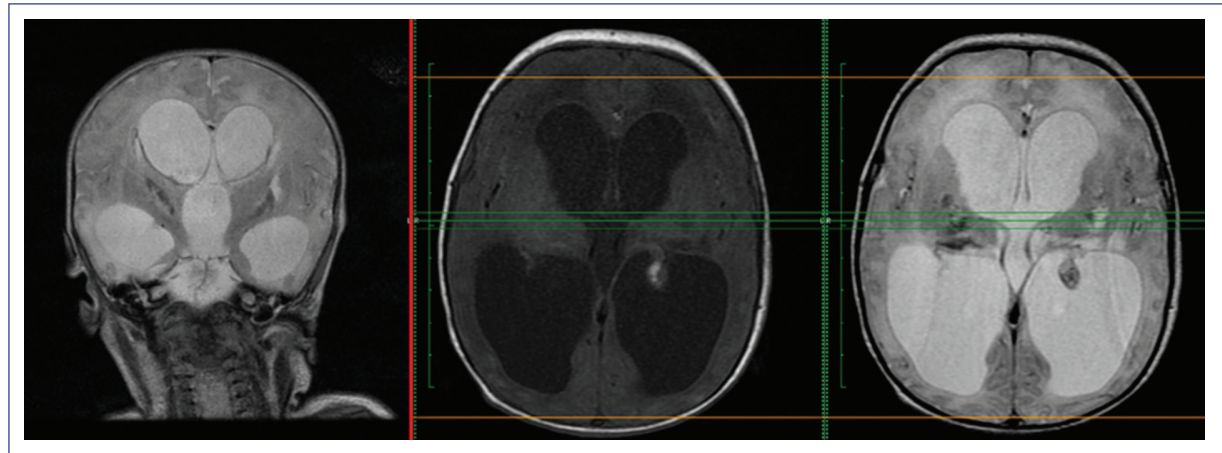
### Caso 1

Producto de madre de 21 años, G1P1V1, con embarazo controlado y antecedentes de infección de vías urinarias y vaginosis. Parto vaginal a término y sin complicaciones. El producto egresa asintomático y

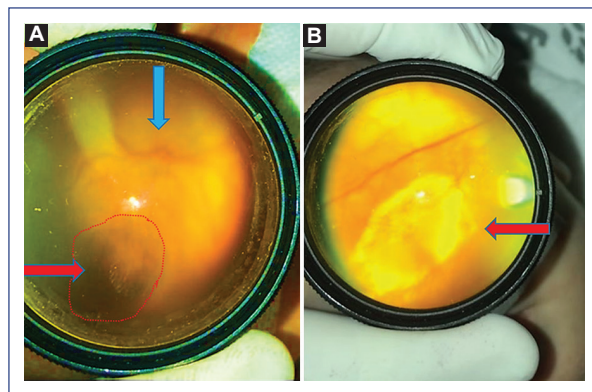
permanece así durante la primera semana. Durante la segunda semana se advierten problemas en la alimentación, succión insistida y dificultad en la movilidad del brazo derecho. Acuden a consulta y se descarta fractura de clavícula, pero se presenta hipotonía global, sin llanto y cianosis, por lo que se sospecha cardiopatía. A su ingreso, se encuentra cianótico y con bradicardia, por lo cual se inicia soporte ventilatorio. Se observa un fenotipo llamativo con frente prominente, fontanela anterior amplia, diástasis de suturas, disminución del tamaño de los globos oculares, anisocoria leve, hipotonía grave y ausencia de reflejos primitivos (Moro). En la fundoscopia se evidencia hemorragia en el lado derecho. Ante el compromiso de encefalopatía de etiología no clara, se realizaron análisis de laboratorio con los siguientes resultados: plaquetas 105,000/mm<sup>3</sup>, aspartato aminotransferasa 61 U/l, alanina aminotransferasa 33 U/l, troponina 34 pg/ml (valores normales [VN]: 0-34.2), lactato deshidrogenasa 410 U/l (VN: 124-220), glucemia 267 mg/dl, creatinina 0.5 mg/dl, nitrógeno ureico en sangre 20 mg/dl, sodio 143 mmol/l, potasio 3.6 mmol/l, amonio 36 µmol/l, creatina fosfocinasa total 108 U/l, y VDRL negativo. El ecocardiograma y el electrocardiograma resultaron normales. Ante este cuadro de etiología no clara, se realizó una angiorresonancia cerebral en la que se observó hidrocefalia (Fig. 1).

El paciente fue valorado por neurocirugía, donde realizaron punción ventricular para el análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR). Los resultados del estudio de LCR fueron los siguientes: xantocrómico, hematíes 2/mm<sup>3</sup> (normales, 100%), leucocitos 1/mm<sup>3</sup>, glucosa 36 mg/dl, proteína 459 mg/dl y coloración de Gram sin gérmenes. En la valoración por oftalmología pediátrica se encontró iris con sinequias posteriores y fundoscopia anormal (Fig. 2).

Con base en estos datos se sospechó TC, por lo cual se realizaron pruebas para *T. gondii* con los siguientes resultados: IgG 164 U/ml, IgM 0.8 U/ml (positivo > 1.1), IgA 2.8 U/ml (positivo > 11) y test de avidéz IgG 0.156 (bajo). Otros datos del TORCH, como la carga viral para citomegalovirus, rubeola y virus de la inmunodeficiencia humana, fueron negativos. No se realizaron serologías para *T. gondii* durante la gestación. A pesar



**Figura 1.** Hallazgos de angiorrresonancia cerebral. En las secuencias potenciadas en T1 se observa una imagen hiperintensa del plexo coroideo izquierdo, que sugiere un pequeño foco de sangrado intraventricular. Adicionalmente, se identifican imágenes puntiformes de alta señal en T1 (con baja señal en secuencias de susceptibilidad magnética), de localización córtico-subcortical y en ambas convexidades, al igual que en la región ganglio basal de manera bilateral. Estas señales corresponden a pequeños focos de sangrado intraparenquimatoso, y también se observan a nivel de las matrices germinales. El sistema ventricular presenta importante dilatación de los ventrículos laterales, en especial nivel de los cuernos occipitales, por signos de hidrocefalia no comunicante con alteración en la intensidad de señal de la sustancia blanca periventricular y áreas de alta señal en T2 que sugieren paso transependimario por hidrocefalia activa.



**Figura 2.** **A:** ojo derecho con disco óptico hipoplásico (flecha azul) y mácula con cicatriz coriorretinal hiperpigmentada, con el centro de color blanco, no activa, de aproximadamente  $6 \times 4$  diámetros de disco (flecha roja y área delineada en color rojo). **B:** en el ojo izquierdo se observa en la mácula una gran cicatriz coriorretinal, de aproximadamente  $15 \times 10$  diámetros de disco, activa, hipopigmentada, con hiperpigmentación en el centro. Hallazgos sugestivos de toxoplasmosis congénita.

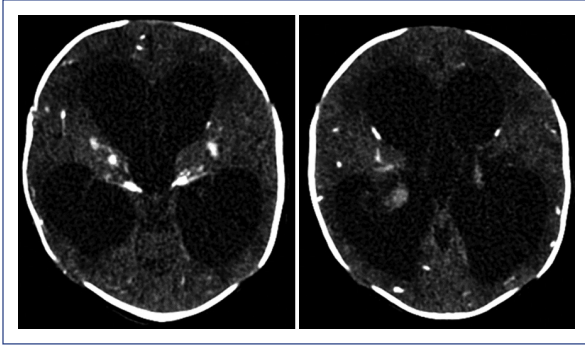
de las serologías negativas, se pudo observar un cuadro clínico sugestivo de TC en la tomografía computarizada de cráneo, que mostró calcificaciones difusas (Fig. 3). Ante esta evidencia, se tomó una nueva muestra de LCR para estudio por reacción en cadena de la

polimerasa (PCR) y serología. Los resultados de ambos estudios fueron positivos, por lo que se confirmó la infección congénita: IgM en LCR para *T. gondii* de 1.1 (ensayo inmunoenzimático positivo).

Aunque se inició el manejo del paciente, su evolución fue estacionaria y con gran daño neurológico. Después de 3 semanas de manejo, se redireccionó la terapia. El paciente falleció en el día 34 de estancia hospitalaria y no fue posible realizar la necropsia.

## Caso 2

Producto de madre de 22 años, G1P1, con embarazo controlado. Se realizó serología por micro-ELISA para *T. gondii* cuando inició el embarazo: IgG 2.4 U/ml e IgM 0.4 U/ml (semana 4). Con estos resultados, se realizó el seguimiento con los siguientes hallazgos de IgM por cada mes: 3.2, 4.3, 5.08, 4.73, 4.01 y 4.42 U/ml hasta el séptimo mes de gestación. La madre presentó vaginosis terminando la gestación. El producto se obtuvo por parto vaginal a las 38 semanas de gestación, sin complicaciones. Por el riesgo de sepsis temprana del producto, se realizó un hemograma que mostró leucocitopenia y trombocitopenia ( $65,000 \times 10^3$ ). Por tal motivo, se inició un tratamiento con antibióticos de primera línea. Se tomaron muestras para hemocultivos, que resultaron negativos. Por la persistencia de la



**Figura 3.** Ectasia ventricular supratentorial con posible zona de estrechez del acueducto de Silvio. Se aprecian extensas áreas de hipodensidad de la sustancia blanca en los lóbulos frontales y parietales, las regiones periventriculares, la unión troncoencefálica y los lóbulos temporales. También se observan áreas de posible malacia de la sustancia blanca periventricular y adyacente a las regiones ganglio basales bilaterales, especialmente del lado izquierdo, aunado a extensas áreas de encefalomalacia temporal bilateral, relativamente simétricas. Asimismo, se observan múltiples macrocalcificaciones y calcificaciones lineales que comprometen los territorios fronto-parieto-temporo-occipital bilaterales y la unión troncoencefálica, los núcleos grises, los plexos coroideos y los lóbulos temporales. Borramiento parcial de los surcos cerebrales de manera generalizada.

trombocitopenia, el recién nacido fue referido para más estudios. A su ingreso se encontraba en buenas condiciones, pero se confirmó la trombocitopenia. Con base en los valores de IgM prenatal, además de la falta de estudios durante los últimos 2 meses, se realizaron estudios y se obtuvieron los siguientes resultados: IgG 200 U/ml, IgM 39.5 U/ml e IgA 5.7 U/ml. En el estudio de LCR se encontraron los siguientes valores: hemáties  $167/\text{mm}^3$  (normales 96%, crenados 4%), leucocitos 14 (100%), glucosa 42 mg/dl y proteínas 126 mg/dl. Los estudios de oftalmología pediátrica reportaron lesión coriorretiniana de  $1.5 \times 1.5$  diámetros de disco, no activa, y hemorragias intrarretinianas en los cuatro cuadrantes. La tomografía computarizada de cráneo mostró hipodensidades subcorticales frontoparietales y signos de leucoencefalopatía. Con estos hallazgos se confirmó el diagnóstico de TC y se inició el manejo con pirimetamina-sulfadoxina y ácido fólico. Los controles de hemograma resultaron normales. En controles posteriores de oftalmología se evidenció que la lesión coriorretiniana continuó sin actividad y que las hemorragias intrarretinianas desaparecieron. Durante el seguimiento, se observó una ganancia adecuada de peso.

## Discusión

En este reporte se ilustra la importancia de la adherencia a las guías para determinar el riesgo de TC, además de la implementación de políticas educativas serias de prevención en las gestantes seronegativas. El riesgo de TC aumenta con la progresión del embarazo. Clásicamente se consideraba un menor riesgo de daño fetal, pero el riesgo de compromiso existe, como se reportó en estos casos (visual y leucopatía periventricular, entre otros). Además, puede haber serias dificultades diagnósticas en neonatos con poca expresión clínica<sup>4</sup>, y más en áreas rurales.

De acuerdo con estas observaciones, la valoración madre-feto debe comenzar con el estado inmunitario de la gestante, aunque en general es asintomática, para determinar los riesgos de primoinfección; de ahí la importancia de la serología. Sin embargo, en ciertas circunstancias puede existir una reactivación (inmunosupresión) o reinfección (nuevas cepas más agresivas)<sup>5</sup>. El seguimiento es fundamental para determinar las intervenciones que se deben realizar (una vez demostrada la seroconversión) y disminuir el riesgo de transmisión fetal (o su gravedad si se presenta). Si bien existen controversias con respecto a la profilaxis, las últimas revisiones demuestran que la terapia con espiramicina más sulfonamida es superior en la reducción de la transmisibilidad en comparación con el placebo o la espiramicina sola. Sin embargo, existe un periodo de ventana para la intervención de 3 semanas después de la seroconversión<sup>6</sup>, y de ahí la importancia de los tiempos en el seguimiento.

En Colombia, el protocolo de control prenatal determina el tamizaje serológico (IgG e IgM) en gestantes de forma preconcepcional y temprano durante el primer trimestre del embarazo<sup>3</sup>. En las gestantes seronegativas, la implementación de medidas preventivas ha demostrado ser costo-efectiva. Clásicamente, la ingesta de comida, leche y agua pobremente tratadas podría tener un papel relevante en estas regiones, lo cual se refuerza por la disminución de la prevalencia de toxoplasmosis en algunos países debido a la urbanización<sup>7</sup>. Aunado a esto, el conocimiento sobre la patología no es global, por lo cual es más grave que no se conozcan las medidas de prevención<sup>8</sup>.

Por otra parte, la interpretación de los resultados de las inmunoglobulinas es un pilar. Se deben analizar de forma temprana como método diagnóstico y de seguimiento, para permitir los cuidados pertinentes durante la gestación y tras el nacimiento. Aunque el



número anual de casos de TC en todo el mundo es de aproximadamente 190,100 (intervalo de confianza del 95%: 179,300-206,300), la decisión del tamizaje probablemente se determinará por la incidencia regional. Sudamérica presenta la mayor incidencia acumulada: 18-34/10,000 nacimientos<sup>5</sup>. Esta incidencia debe ser evaluada en cada país para determinar su impacto en la salud pública nacional, así como las secuelas a mediano y largo plazo<sup>9</sup>. En Colombia, la incidencia reportada se encuentra alrededor de 1/1000 nacidos vivos, pero con variaciones regionales importantes influenciadas por cambios climáticos<sup>1</sup>, lo que reafirma la necesidad de una adecuada adherencia al protocolo de TC.

Aunque se conoce la expresión clínica en los casos graves, otros pueden ser asintomáticos o presentar síntomas atípicos, e incluso fatales, como en el primer caso aquí reportado. El otro aspecto a destacar es el riesgo de transmisión por trimestre de embarazo y el compromiso fetal<sup>9</sup>. El seguimiento siempre debe realizarse hasta el final de la gestación.

Una manifestación clínica importante es el compromiso ocular, pues hasta más del 90% de los pacientes pueden presentar coriorretinitis. Esta es progresiva y puede ser activa en el 85% de los casos, pero también puede pasar desapercibida por ser subclínica<sup>10</sup>. Otros hallazgos asociados a esta patología son microftalmos, cataratas, panuveítis, vitritis, atrofia óptica, nistagmo y estrabismo; con menos frecuencia se pueden encontrar desprendimiento de retina, papiledema, edema macular, iritis y membrana neovascular coroidea, entre otras. Por ello, se recomienda la valoración oftalmológica, la cual puede orientar y ayudar con criterios diagnósticos fuertes a favor de TC<sup>5</sup>.

Del 70% al 90% de los neonatos son asintomáticos al nacer, pero existe el riesgo de compromiso ocular y del neurodesarrollo<sup>4</sup>. Por ello, la historia serológica materna es fundamental para realizar una evaluación neonatal, sobre todo en la población asintomática. En los casos sintomáticos, debe determinarse la gravedad de la enfermedad para plantear el tratamiento, que no garantiza la cura. De hecho, es posible que algunos pacientes con gran compromiso no sean siquiera candidatos a la intervención, como el primer caso del presente reporte y otros reportes previos<sup>11</sup>.

La TC no se debe diagnosticar basándose únicamente en las serologías, las cuales son negativas en muchos casos; de ahí que las alternativas como la PCR sean una opción. También se debe considerar la complejidad que presentan algunas situaciones clínicas, en

las que se requiere la combinación de métodos para un diagnóstico certero<sup>12</sup>.

Para terminar, es muy importante determinar la gravedad del compromiso fetal, lo cual puede disminuir las intervenciones innecesarias<sup>13</sup>. Algunos casos podrían considerarse con pobre pronóstico vital, por lo que es importante plantearse hasta dónde podrían ir las intervenciones con estos neonatos, según la gravedad evaluada por la clínica y las imágenes. Muchos casos pueden terminar en muerte neonatal o una sobrevida con grave compromiso del neurodesarrollo a los 24 meses, obligando a replantearse las limitaciones terapéuticas en algunos de ellos<sup>11,13</sup>. Una situación similar ocurre con otras infecciones, como la producida por citomegalovirus, en la que los pacientes con hidrocefalia grave y sordera profunda no son candidatos al manejo terapéutico<sup>14</sup>.

Se debe considerar que la atención primaria, incluyendo un adecuado control prenatal, la educación de las gestantes y las intervenciones tempranas, es la mejor medida para disminuir la prevalencia de esta enfermedad.

## Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes o individuos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Financiamiento

Ninguno.

## Agradecimientos

A los padres de los pacientes, que permitieron la información de los casos.

## Bibliografía

1. El Bissati K, Levigne P, Lykins J, Adlaoui EB, Barkat A, Berraho A, et al. Global initiative for congenital toxoplasmosis: an observational and international comparative clinical analysis. *Emerg Microbes Infect.* 2018;7:165.
2. Peyron F, McLeod R, Ajzenberg D, Contopoulos-Ioannidis D, Kieffer F, Mandelbrot L, et al. Congenital toxoplasmosis in France and the United States: one parasite, two diverging approaches. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017;11:e0005222.
3. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio. Ministerio de Salud y Protección Social, 2013. Disponible en: <https://unisalud.unal.edu.co/file-admin/archivos/10-G.completa.Embarazo.Parto.2013.Julio17.pdf>
4. Soares JAS, Caldeira AP. Congenital toxoplasmosis: the challenge of early diagnosis of a complex and neglected disease. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2019;52:e20180228.
5. Maldonado YA, Read JS; Committee on Infectious Diseases. Diagnosis, treatment, and prevention of congenital toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics.* 2017;139:e20163860.
6. Mandelbrot L. Congenital toxoplasmosis: what is the evidence for chemoprophylaxis to prevent fetal infection? *Prenat Diagn.* 2020;40:1693-702.
7. Peyron F, L'Ollivier C, Mandelbrot L, Wallon M, Piarroux R, Kieffer F, et al. Maternal and congenital toxoplasmosis: diagnosis and treatment recommendations of a French multidisciplinary working group. *Pathogens.* 2019;8:24.
8. Sousa JADS, Corrêa RDGCF, Aquino DMC, Coutinho NPS, Silva MA ND, Nascimento MDDSB. Knowledge and perceptions on toxoplasmosis among pregnant women and nurses who provide prenatal in primary care. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2017;59:e31.
9. Hampton MM. Congenital toxoplasmosis: a review. *Neonatal Netw.* 2015;34:274-8.
10. Teixeira LE, Kanunfre KA, Shimokawa PT, Targa LS, Rodrigues JC, Domingues W, et al. The performance of four molecular methods for the laboratory diagnosis of congenital toxoplasmosis in amniotic fluid samples. *Rev Soc Bras Med Trop.* 2013;46:584-8.
11. Alvarado-Socarras JL, Meneses-Silvera K, Zárate-Vergara AC, Guerrero-Gómez C, Rodríguez-Morales AJ. No todo es Zika. Toxoplasmosis congénita, ¿aún prevalente en Colombia? *Rev Peru Med Exp Salud Publica.* 2017;34:332-6.
12. Fonseca ZC, Rodrigues IMX, Melo NCE, Avelar JB, Castro AM, Avelino MM. IgG avidity test in congenital toxoplasmosis diagnoses in newborns. *Pathogens.* 2017;6:26.
13. Alvarado-Socarras JL, Fernández-Velosa ZA. Son necesarias intervenciones mayores en pacientes con trisomía 13 o 18. *Arch Argent Pediatr.* 2017;115:18-27.
14. Baquero-Artigao F; Grupo de estudio de la infección congénita por citomegalovirus de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. Documento de consenso de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica sobre el diagnóstico y el tratamiento de la infección congénita por citomegalovirus. *An Pediatr (Barc).* 2009;71:535-47.