

SÍNDROME DE TORCH

Dr Manuel Paredes Mella

Agosto 2016

Introducción

- El acrónimo TORCH se utiliza en forma universal para caracterizar aquel feto o RN que presenta un cuadro clínico compatible con una infección congénita y permite un enfrentamiento racional, tanto diagnóstico como terapéutico.
- Los microorganismos clásicamente incluidos son *Toxoplasma gondii*, virus de la rubéola, citomegalovirus (CMV), virus herpes simplex (VHS) y otros agentes: enterovirus, *Listeria monocytogenes*, *Mycobacterium tuberculosis*, parvovirus B-19, *Treponema pallidum*, *Trypanozoma cruzi*, virus de hepatitis B, virus de inmunodeficiencia humana, virus varicela-zoster.

- 
- Las manifestaciones clínicas de las infecciones congénitas están influenciadas por múltiples factores independientes entre sí:
 - Efecto del patógeno sobre la organogénesis.
 - El momento en que ocurre la infección respecto a la edad gestacional.
 - La presencia o ausencia de inmunidad materna y modo de adquisición de la infección.

- 
- La razón por la cual se producen prematuros no es bien comprendida pero está descrito que aquellas niños con infecciones virales congénitos y pequeños para la edad gestacional (PEG), son el resultado de un RCIU producto de la disminución del número de células de los órganos en desarrollo.

- 
- En el RN, los hallazgos clínicos habituales que sugieren una infección congénita aguda son: ictericia, petequias o hepato/esplenomegalia al momento de nacer o inmediatamente posterior al parto, en un neonato habitualmente PEG.
 - Frente a un RN con sospecha de sepsis neonatal en que los cultivos son sistemáticamente negativos para bacterias y hongos, también debe plantearse la posibilidad de una infección congénita aguda.

Tabla 1. Hallazgos ecográficos sugerentes del síndrome TORCH

Retardo del crecimiento intrauterino	Hepato/esplenomegalia
Microcefalia	Calcificaciones hepáticas
Ventriculomegalia cerebral o hidrocefalo	Intestino ecogénico*
Calcificaciones intracraneales	Ascitis fetal
Cataratas	Hidrops fetal
Cardiomegalia	Oligohidroamnios
Insuficiencia cardiaca congestiva	Polihidroamnios

Fuente: Ref. 3.

Tabla 2. Manifestaciones clínicas en el recién nacido según agente etiológico

	<i>Toxoplasma gondii</i>	Virus rubéola	Citomegalovirus	Virus herpes simplex	<i>Treponema pallidum</i>	Virus varicela-zoster	Sepsis bacteriana
RCIU	+	+	+	-	-	+	-
Erupción, petequias, púrpura	+	+	+	+	+	+	+
Ictericia	+	-	+	-	-	-	+
Hepato/esplenomegalia	+	+	+	+	+	+	+
Microcefalia	+	-	+	+	-	+	-
Hidrocefalia	+	+	+	-	-	-	-
Calcificaciones intracraneales	+	-	+	+	-	+	-
Corioretinitis	+	+	+	+	-	+	-
Cataratas	+	+	-	+	-	-	-
Hipoacusia	+	+	+	+	-	-	-
Cardiopatía congénita	-	+	-	-	-	-	-

RCIU: retraso en el crecimiento intrauterino. Ref. 5.

- 
- La larga lista de patógenos capaces de producir infecciones congénitas debe ser considerada a la luz de los síntomas clínicos del RN:
 - Epidemiología en torno a la gestación.
 - El estado materno de vacunación.
 - El tamizaje serológico efectuado durante el embarazo.
 - Factores de riesgo como viajes a zonas endémicas o conductas sexuales.

TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA



TOXOPLASMOSIS

- Es la zoonosis más frecuente en el mundo, con prevalencia de infección que alcanza hasta 80-90% en algunos países, producida por *Toxoplasma gondii* (protozoo intracelular obligado).
- Es universal y afecta a todos los animales de sangre caliente incluyendo al hombre.
- El hombre se infecta al ingerir carne cruda o insuficientemente cocida que tenga quistes del parásito o por el consumo de frutas y hortalizas que estén contaminadas con ooquistes de *T. Gondii* que provienen de las heces de gatos jóvenes infectados.
- En Chile, la infección adquirida comienza al año o al año y medio de vida y va aumentando con la edad, de modo tal que 40% de la población mayor de 21 años presenta la parasitosis.
- De acuerdo a la experiencia mundial se produce un caso congénito por cada 1.000 partos.

Enfermedad congénita. El riesgo de la transmisión al hijo

- La transmisión del parásito de la madre al hijo puede ocurrir cuando la infección se adquiere por primera vez durante el embarazo y su frecuencia aumenta gradualmente con el progreso de la gestación.
- En términos generales, un tercio de las madres con infección aguda darán a luz un hijo con toxoplasmosis.
- En su mayoría con un desarrollo normal; sin embargo, el 4% tiene posibilidades de morir, tener un daño neurológico permanente, o compromiso visual desde los primeros años de vida.
- La infección materna es sub-clínica en la mayoría de los casos; por lo tanto, el diagnóstico se basa en pruebas serológicas.
- La mayoría de los RN infectados es aparentemente sano y puede presentar las manifestaciones de la infección años después del nacimiento.
- La transmisión placentaria ocurre en relación lineal con el tiempo de gestación:
-> es baja la frecuencia en el primer trimestre y aumenta hacia el final del embarazo.

Tabla 3. Riesgo de transmisión y afectación fetal de la toxoplasmosis congénita según el momento del embarazo en que se produce la infección

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, lesiones oculares
> 28 semanas	> 55-80%	15%	Excepcional afectación intracraneal, lesiones oculares

Ref. 11.

- 
- El compromiso de quienes presentan infección varía de acuerdo al grado de lesión:
 - Corio- retinitis
 - Ceguera
 - Hidrocefalia
 - Calcificaciones intracerebrales
 - Epilepsia
 - Retraso mental (RM) o del desarrollo psicomotor(RDSM).
 - El riesgo global de transmisión vertical del parásito en la infección materna es alrededor de 40%, pero se reduce significativamente con la administración de espiramicina.
 - En las dos o tres últimas semanas de gestación , el riesgo alcanza a 90% y no debiera dejar de tratarse.

Tabla 4. Manifestaciones clínicas de toxoplasmosis congénita

Enfermedad neurológica		Enfermedad generalizada	
Corio-retinitis	(94%)	Esplenomegalia	(90%)
Alteraciones en el LCR	(55%)	Alteraciones del LCR	(84%)
Calcificaciones encefálicas	(50%)	Ictericia	(80%)
Convulsiones	(50%)	Anemia	(77%)
Anemia	(50%)	Fiebre	(77%)
Hidrocefalia	(29%)	Hepatomegalia	(77%)
Ictericia	(28%)	Linfoadenopatías	(68%)
Esplenomegalia	(21%)	Corio-retinitis	(66%)
Linfoadenopatías	(17%)	Neumonitis	(41%)
Microcefalia	(13%)	Exantema	(25%)
Cataratas	(5%)	Eosinofilia	(18%)
Eosinofilia	(4%)	Hidrocefalia/microcefalia	(0%)
Microftalmia	(2%)		

Ref: 11.

Diagnóstico etiológico

- IgM es lo primero en aparecer, generalmente 1 semana después de la infección, siendo los títulos crecientes hasta 1-3 meses y luego decrecientes a partir de los 9 meses, llegando a la negativización.
- Un 9-27% de la población puede tener títulos persistentes de IgM por 2 o más años.
- IgE aparece a partir de las 2 semanas de infección llegando a un peak a los 3 meses, mantiene un plateau por 6 meses y luego de 1 año inicia un lento descenso.
- Lo ideal sería realizar el tamizaje sistemático de IgG anti-toxoplasma en toda mujer embarazada en el primer trimestre de gestación.

Tabla 5. Diagnóstico indirecto de toxoplasmosis congénita

Diagnóstico	Anticuerpo	Dg prenatal	Dg postnatal	Comentario
Serológico	IgG	Negativo: en riesgo Positivo: protegida Primo infección: si existe seroconversión o incremento en 3 veces el título de IgG entre dos extracciones en 3 semanas	Escaso valor. Acs maternos pueden persistir hasta 12 meses. El tratamiento puede retrasar o anular la síntesis de Acs	Western-blot, permite diferenciar los Acs maternos de los del RN
	IgG avidez Alta $\geq 30\%$ Baja $\leq 20\%$ Indeterminada: entre 20-30%	Alta avidez: infección antigua (más de 3-4 meses) Baja avidez: infección reciente (menos de 3-4 meses) Indeterminada: no valorable	Sin interés diagnóstico	Los rangos pueden variar según los criterios de la técnica empleada
	IgM	Escaso valor en la gestante, ya que puede persistir positiva durante años	Presencia confirma diagnóstico Presente en 75% de los infectados	La S y E varía según los diferentes test comerciales
	IgA	Puede persistir más de un año	Presencia confirma diagnóstico Presente en 75% de los infectados	Detección informativa al combinar con el resto de Igs
	IgE	Alta E, baja S. Duración e intensidad variables	-	Escasa utilidad diagnóstica

Acs: anticuerpos. Igs: inmunoglobulinas. S: sensibilidad. E: especificidad. Ref. 11.

Tabla 6. Diagnóstico directo de toxoplasmosis congénita

Diagnóstico	Técnica	Muestra	Detección	Diagnóstico en el embarazo	Diagnóstico en el RN	Comentario
Molecular	RPC	LA, LCR, sangre, orina, placenta, tejidos y muestras oculares	ADN de <i>T. gondii</i>	LA en > 18 semanas E 99-100% S 60-80% Valor limitado en sangre por corta parasitemia	Sangre, LCR y orina. Útil pero sensibilidad variable Técnica complementaria a la serología	Detecta parásitos vivos y muertos
Aislamiento	Cultivos celulares	Similar a la RPC	Trofozoitos intra y extracelulares	Poco utilizada	Poco utilizada	Específica, S inferior a RPC Resultados en 3 a 30 días
	Inoculación a ratón	Similar a la RPC	Similar a los cultivos	Principalmente en LA	Aplicaciones similares a RPC	Específica, S próxima a RPC Detecta parásitos vivos Resultados en 4-6 semanas
Histológico	Tinciones, IFD, inmunohistoquímica, microscopia electrónica	Placenta, tejidos fetales	Trofozoitos y quistes	Estudio AP de lesiones o muestras	Estudio AP de lesiones o muestras	Rápido pero poco sensible

RPC: reacción de polimerasa en cadena. LA: líquido amniótico. LCR: líquido cefalorraquídeo. AP: anatomía patológica. Ref. 11.

Diagnóstico prenatal

- La detección de IgM materna en la mujer embarazada no significa necesariamente infección aguda, ya que puede persistir más de un año.
- El diagnóstico de infección fetal se basa en la detección del parásito y/o en la respuesta inmune específica en el feto.
- La detección del parásito por reacción de polimerasa en cadena (RPC) en muestras de líquido amniótico por amniocentesis es más rápida, sensible y segura que los métodos tradicionales (serología, cultivo e inoculación en ratón) siendo el método de elección.

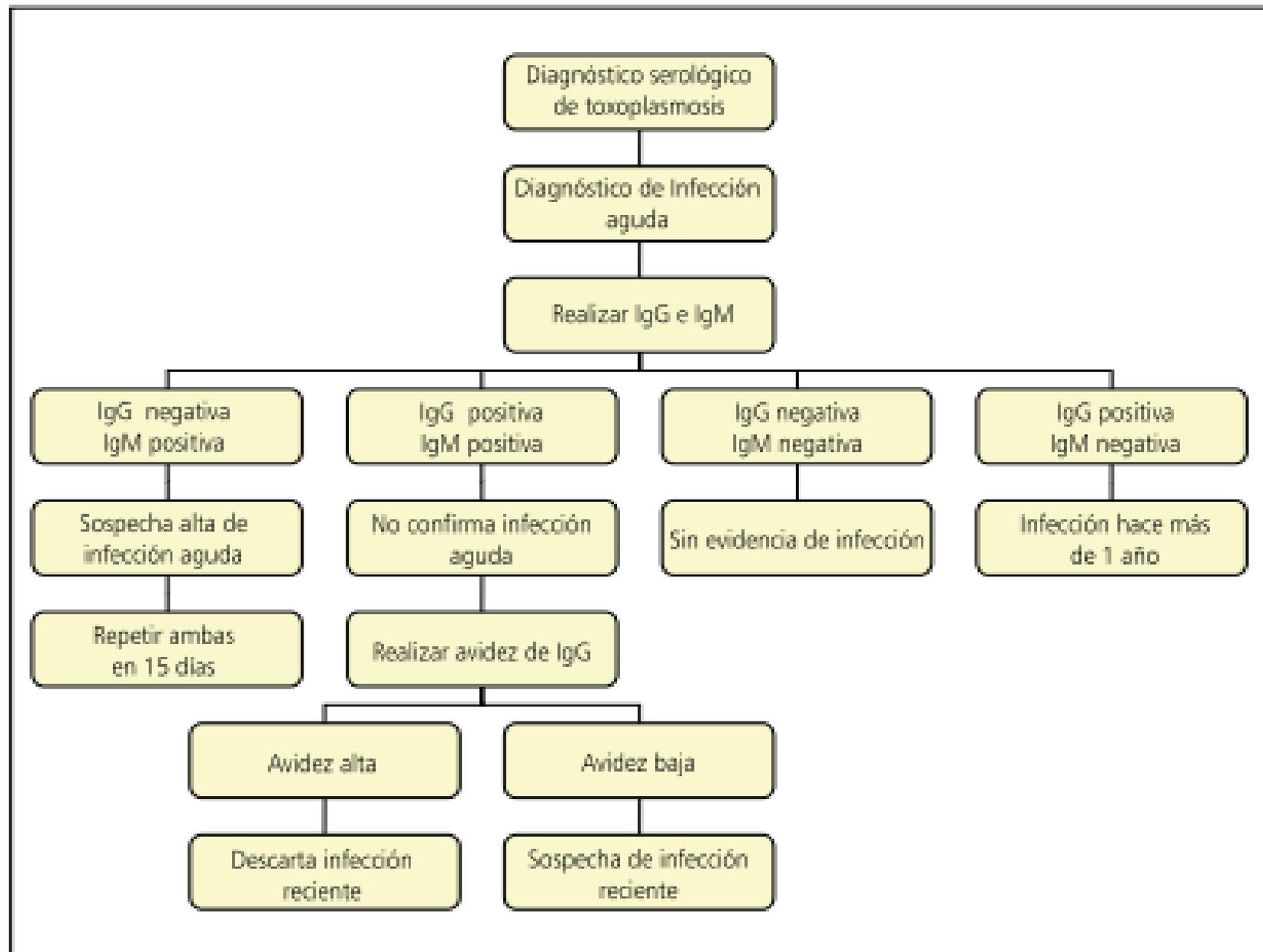


Figura 2. Algoritmo para diagnóstico serológico de infección aguda materna. Ref. 13.

Diagnóstico en el Recién Nacido

- La detección de IgM y/o IgA en sangre se considera diagnóstico de infección fetal.
- La IgM o IgA pueden no ser detectadas hasta 70% de los niños infectados en el primer trimestre de gestación, por lo que en estos casos se debe hacer el seguimiento serológico durante el primer año de vida.
- La desaparición de la IgG en el primer año de vida descarta la infección.
- La RPC en sangre, orina y LCR en el RN se puede realizar como complemento diagnóstico al estudio serológico cuando no se detecta IgA o IgM específicas.

Estudio complementario del RN

- Hemograma y evaluación bioquímica completa incluyendo función hepática.
- Fondo de ojo realizada idealmente por un oftalmólogo pediátrico.
- Neuroimágenes; ecografía cerebral o resonancia magnética (RM) cerebral.
- Estudio citoquímico del LCR.
- Estudio microbiológico.
- Obligado: IgM e IgG en la primera semana de vida. Si está disponible, realizar también IgA.
- Recomendado: RCP en sangre, LCR y orina.
- Opcional: estudio de RPC en placenta.

Tratamiento

- El seguimiento de cualquier niño con TC debe hacerse hasta pasada la pubertad.
- Una vez finalizado el año de tratamiento, se debe realizar un fondo de ojo, una serología completa y una ecografía cerebral o tomografía computarizada según la historia al nacimiento.

Tabla 7. Tratamiento de la toxoplasmosis congénita

Infección	Tratamiento	Dosis	Duración
Infección congénita sintomática	P	Inicio: 1 mg/kg/12 h, durante 48 h posteriormente: 1 mg/kg/día, hasta los 6 meses Del mes 6 al 12: 1 mg/kg L-M-V. Dosis máxima: 25 mg	12 meses
	S	100 mg/kg/día, repartido en dos dosis	12 meses
	AF	5-10 mg/3 días por semana	12 meses y 1 semana
Infección congénita sintomática con afectación de LCR o corio-retinitis activa con alteraciones en la visión	P + S + AF Corticoides	Igual que apartado anterior 1 mg/kg/día repartido en dos veces al día	Igual que en apartado anterior. Hasta normalización del LCR o reducción de la inflamación de la retina
Infección congénita asintomática	P + S + AF	Igual que el primer apartado A partir de los 2-6 meses puede administrarse pirimetamina días alternos, hasta el mes 12	12 meses
Infección dudosa	P + S + AF	Igual que en el primer apartado	Se mantendrá hasta descartar la infección (seguimiento de IgG). De confirmarse la pauta se mantendrá durante 12 meses

P: pirimetamina; S: sulfadiazina; AF: ácido fólico; LCR: líquido cefalorraquídeo; L_M_V: lunes, miércoles y viernes. Ref. 11.

Prevención primaria; en la mujer embarazada no inmune.

- **Consejos para toda mujer embarazada que presente una serología IgG negativa en la primera visita del embarazo:**
 - Lavado de manos antes de ingerir alimentos.
 - Ingestión de carnes rojas bien cocidas, no consumir carnes ahumadas o en salmuera.
 - Lavado minucioso de las manos luego de manipular carne cruda o vegetales frescos.
 - No ingerir vegetales crudos cuando no se pueda asegurar que fueron bien lavados.
 - Limpieza de las superficies y utensilios de cocina que tuvieron contacto con carne cruda.
 - Si realiza trabajos de jardinería, debe usar guantes y luego lavarse las manos.
 - Evitar contacto con excretas de gato.

Sífilis

- La sífilis congénita corresponde a la infección transplacentaria producida por *Treponema pallidum*, desde una madre con sífilis no tratada o inadecuadamente tratada al producto de la gestación.
- El daño producido en el feto se relaciona con su capacidad de montar una respuesta inmune, lo que ocurre especialmente después de las 16-20 semanas de gestación.

Epidemiología

- En Chile, la tasa de incidencia de sífilis en la población general fue de 22,3 por 100.000 habitantes en el año 2014; 23% de los casos notificados de sífilis correspondieron a mujeres embarazadas, de las cuales 35 y 34% cursaron con una sífilis latente precoz y latente tardía, respectivamente, 9% con sífilis primaria y 5% sífilis secundaria.
- La tasa de sífilis congénita confirmada, de acuerdo a criterios epidemiológicos, fue de 0,24-0,25 por 1000 RN vivos.
- La infección no tratada en la mujer embarazada da origen a 25% de abortos, 25% de mortinatos y del 50% restante, 40% de los RN nacen con sífilis congénita sintomática y 60% nacen asintomáticos, pero desarrollaran la enfermedad en los primeros dos años de vida.
- Si la mujer gestante recibe un tratamiento adecuado, antes de las 16-20 semanas de gestación, 100% de los RN nacen sanos.
- Si el tratamiento fue posterior a ello se han observado secuelas en 1 a 3%.

- 
- Se considera tratamiento adecuado de la mujer embarazada, el haber recibido dos dosis de penicilina benzatina de 2.400.000 UI c/u, con un intervalo de una semana, un mes antes del parto, y al parto contar con seguimiento serológico de pruebas no treponémicas que evidencien una disminución de la dilución, en comparación a la dilución al momento del diagnóstico.

Cuadro clínico

- Descritas 2 formas de presentación de la sífilis congénita;
 - > la forma precoz, que se manifiesta en los dos primeros años de vida
 - > la forma tardía que se presenta después de esa edad.
- Las manifestaciones clínicas de la sífilis congénita precoz, va desde la forma multisistémica, oligosintomática a la asintomática, siendo esta última la forma más frecuente.

Forma multisistémica

- Generalmente corresponde a un RN gravemente enfermo, de aspecto séptico, con RCIU, hepato-espleno-megalia, anemia, trombocitopenia, compromiso del SNC, hepatitis, pancreatitis, neumonía alba, glomerulonefritis, osteocondritis, corio-retinitis , uveítis, lesiones en la piel e incluso puede cursar un shock séptico.
- La anemia hemolítica se presenta con test de Coombs negativo, se resuelve en forma lenta y puede persistir por semanas; se asocia a formación de complejos inmunes, a crioglobulinemia y macroglobulinemia.

Forma multisistémica

- La hepatitis puede ser de tipo colestásica y se resuelve lentamente.
- También se describen manifestaciones como ileitis y enterocolitis necrosante.
- 10% de los RN que presentan neumonía alba quedan con daño pulmonar crónico, especialmente prematuros y RN que requieren ventilación mecánica invasora.
- Además se asocia a fibrosis obliterante focal.

Forma oligosintomática

- Se presenta generalmente en los primeros 6 meses de vida y las manifestaciones clínicas más frecuentes son las lesiones de piel, mucosas y las alteraciones óseas.
- También pueden presentar, poliadenopatías, síndrome nefrótico, hepatitis y hemoglobinuria paroxística nocturna, entre otras.



Figura 3. Penfigo sifilítico.



Figura 4. Penfigo sifilítico.



Figura 5. Penfigo sifilítico.

Forma asintomática

- Es la más frecuente.
- La serología no treponémica es reactiva en similar o menor dilución a la observada en la madre, e incluso puede ser no reactiva, si la infección materna ocurrió muy cercana al parto.

Neurolúes

- En la era pre-tratamiento con penicilina, 15% de los RN con sífilis congénita desarrollaban formas meningo- vasculares, con manifestaciones como:
 - Meningitis.
 - Compromiso de pares craneales.
 - Hidrocefalia.
 - Infarto cerebral.
 - Diabetes insípida.
- En el recién nacido la presencia de más de 25 leucocitos por ml y/o proteínas sobre 150 mg/dL (> a 170 mg/dL en prematuros) son sugerentes de una neurosífilis.
- El VDRL reactivo en LCR se considera muy específico de neurosífilis.

Tabla 8. Tratamiento del RN con sífilis congénita

Edad	Dosis de penicilina G	Vía	Frecuencia	Duración
0-7 días	50.000 UI /kg/dosis	ev	q/12 h	10 días
8-28 días	50.000 UI /kg/dosis	ev	q/8 h	10 días
> 28 días	50.000 UI /kg/dosis	ev	q/4 o 6 h	10 días

Ref: Rev. Chilena Infectol 2013; 30 (3): 259-302.

Enfermedad de Chagas

- La enfermedad de Chagas es una zoonosis parasitaria causada por *Trypanozoma cruzi*, cuyo vector es *Triatoma infestans* (“vinchuca”) y es endémica en 21 países de Latinoamérica, incluido Chile.
- El parásito se transmite a través de:
 - Depositiones de un triatoma infectado (vectorial), transfusiones de sangre o de órganos sólidos (transfucional), transplacentaria o ingestión oral de alimentos o líquidos contaminados (alimentaria).

Epidemiología

- En zonas no endémicas, la transmisión congénita es el principal modo de transmisión de *T. cruzi*.
- La tasa de transmisión congénita reportada en Latinoamérica varía de 0,7-18,2%, con un promedio de 5% en áreas endémicas.
- La enfermedad de Chagas congénita generalmente se da en el contexto de una madre seropositiva que se encuentra en la fase crónica indeterminada o asintomática de la enfermedad.

Infección vertical

- La transmisión ocurre con mayor frecuencia durante el segundo o tercer trimestre del embarazo, cuando el flujo sanguíneo placentario se hace continuo y difuso, facilitando el intercambio sanguíneo feto-placentario.
- Los factores de riesgo para la transmisión congénita son:
 - Madres que viven o han migrados de zonas endémicas.
 - Madres que viven o han migrados de áreas con altas tasas de transmisión.
 - Antecedentes de hermanos con infección congénita.
 - Madre con parasitemias detectables (RCP en sangre positiva).
 - Madres con disminución de la respuesta inmune mediada por células T.
 - Co- infección materna con VIH o malaria.

Cuadro clínico

- La mayoría de los RN son asintomáticos.
- La mortalidad de la infección congénita es de 5⁰% y está dada principalmente por miocarditis y meningoencefalitis lo que se asocia a altas parasitemias en el RN.

Tabla 9. Elementos clínicos para la sospecha de enfermedad de Chagas congénita sintomática

Signos y síntomas de infección congénita:

Prematurez

Pequeño para la edad gestacional

Apgar bajo

Síndrome de distress respiratorio

Hepato/esplenomegalia

Ictericia

Madres seropositiva para *T. cruzi*

Hermano con enfermedad de Chagas congénita

Evidencia de miocarditis o meningoencefalitis

Adaptado de Ref. 36.

Diagnóstico

- El diagnóstico de infección en la madre se realiza por serología mediante IF y/o ELISA y se recomienda en toda mujer embarazada:
 - Residente en zonas endémicas.
 - Residente en zonas no endémicas y que han recibido transfusiones de sangre en zonas endémicas.
 - Residentes en zonas endémicas y que han nacido o vivido en zonas endémicas o cuya madre haya nacido en zonas endémicas.
- El aclaramiento de anticuerpos maternos se produce entre los 8 y 12 meses de vida por lo que la serología convencional (métodos indirectos) no permite hacer el diagnóstico precoz de infección congénita pero sí permite hacer diagnóstico de infección congénita en lactantes sobre 8 meses y permite descartar la infección congénita en lactantes bajo 8 meses.
- El diagnóstico en el RN se hace por la demostración de la parasitemia mediante métodos directos (parasitemia en sangre) y moleculares (RCP en sangre).
- Lactantes bajo 9 meses de vida requieren dos RPC (+) para la confirmación diagnóstica.



- **La infección congénita se considera frente a :**

- Un RN hijo de una madre infectada (serología o RPC en sangre positiva para T. cruzi).
- Un RN en que se logra identificar el T. cruzi al momento de nacer.
- Un lactante con serología o RPC positiva para T. cruzi de origen no materno identificado luego del periodo de RN en que se ha descartado la transmisión por vectores y/o transfusión sanguínea.

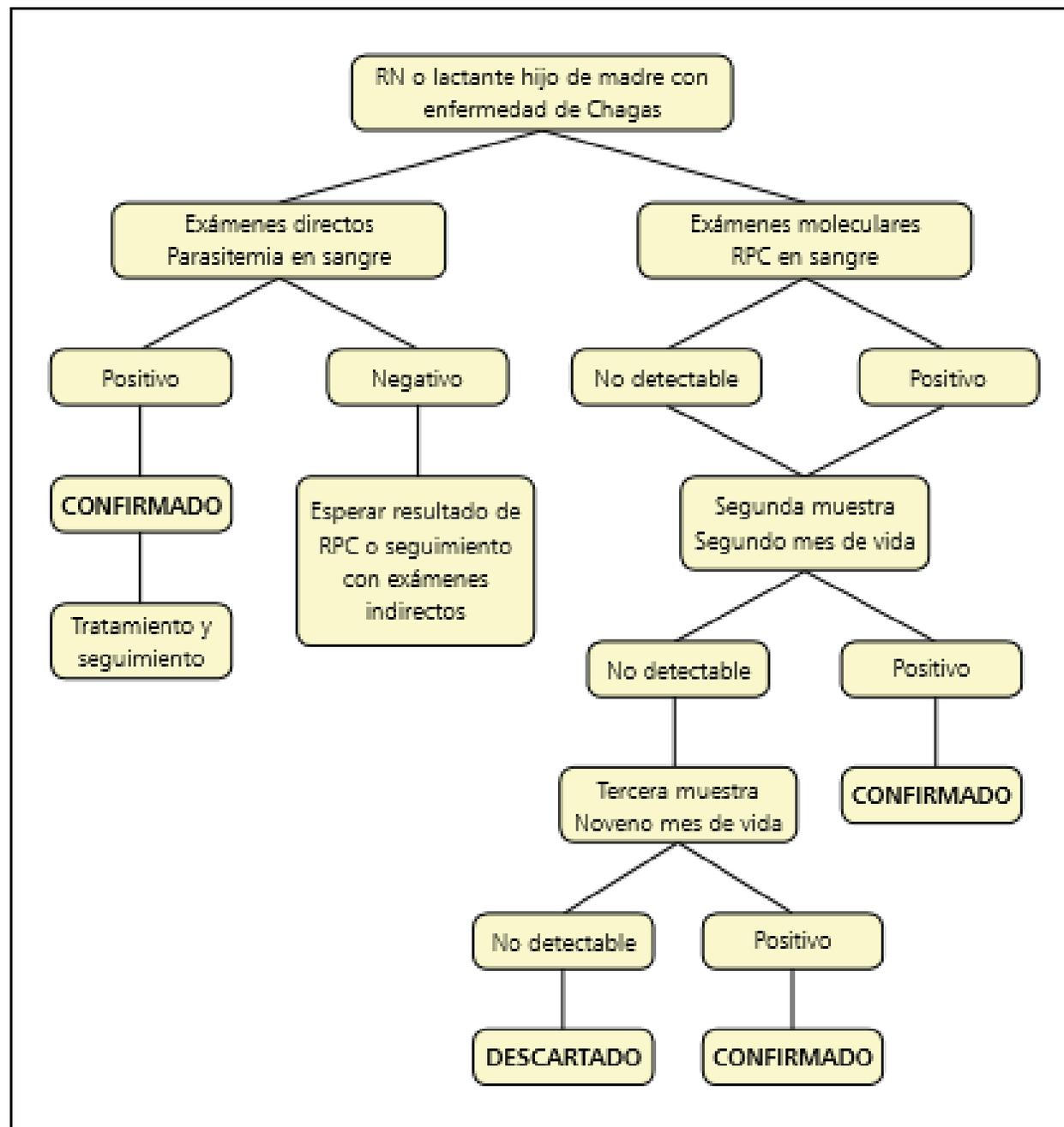


Figura 6. Algoritmo diagnóstico de infección congénita en el recién nacido hijo de madre con enfermedad de Chagas. Ref. 33.

Tratamiento

- Una vez hecho el diagnóstico, el inicio del tratamiento debe ser inmediato con benznidazol o nifurtimox.
- La dosis recomendada de nifurtimox en RN y niños es de 10-15 mg/kg/día.
- La duración del tratamiento recomendada es de 60 días y no menos de 30 días.
- El tratamiento generalmente es exitoso y sin las reacciones adversas de los adultos si se realiza en el primer año de vida. Llegando hasta 100% de efectividad.
- La curación se demuestra por la negativización de la serología y la RPC.
- Aunque el tratamiento de las madres crónicamente infectadas no garantiza su cura, la posibilidad de infección congénita si disminuye tratando a las mujeres seropositivas en edad fértil previamente al embarazo.

Rubéola

- Este virus ARN se transmite por vía respiratoria a través de gotitas, contacto y por vía trans-placentaria.
- Si la infección se produce en las primeras ocho semanas de embarazo, el riesgo de SRC es de 85-95%; entre 9 y 12 semanas se reduce a 52% entre 13 y 20 semanas a 16% y con 20 o más semanas de gestación su incidencia es indeterminada

Epidemiología

- Si la infección se produce en las primeras ocho semanas de embarazo, el riesgo de SRC es de 85-95%; entre 9 y 12 semanas se reduce a 52% entre 13 y 20 semanas a 16% y con 20 o más semanas de gestación su incidencia es indeterminada.

Tabla 10. Definición de caso de síndrome de rubéola congénita según OMS

Caso sospechoso

Todo lactante menor de 1 año en que un profesional de la salud sospeche SRC. En particular cuando presente enfermedad cardíaca y/o sospecha de sordera y/o uno o más de los siguientes signos oculares: cataratas, disminución de la visión, nistagmos, estrabismo, microftalmos, glaucoma; o cuando la madre tenga historia de sospecha o confirmación de rubéola durante el embarazo, aún con RN sin signos de este síndrome

Caso confirmado

Lactante con diagnóstico de dos complicaciones especificadas en A o una de sección A y una de sección B:

A: cataratas, glaucoma congénito, cardiopatía congénita, hipoacusia, retinopatía pigmentaria

B: Púrpura, esplenomegalia, microcefalia, retardo mental, meningoencefalitis, radioluscencia ósea, ictericia que inicia en las primeras 24 h de vida

Caso confirmado por laboratorio

Lactante con anticuerpos IgM (+) a virus rubéola que tiene confirmación clínica del síndrome

Infección congénita por rubéola

Lactante con anticuerpos IgM (+) a rubéola que no tiene clínica confirmada del síndrome

Ref: World Health Organization. Surveillance guidelines for measles and congenital rubella infection in the WHO European Region. Copenhagen: World Health Organization; 2003.

Síndrome de rubéola congénita

- La infección crónica, por ausencia de respuesta inflamatoria y la inhibición de la multiplicación celular en el feto en desarrollo – se cree que retarda la división celular- induce apoptosis y produce necrosis tisular, lo que puede llevar a aborto espontáneo, mortinato y SRC.
- Los defectos más frecuentes en este síndrome son las anomalías cardíacas (71% de los casos) y de ellas, 72% corresponden a ductus arterioso persistente, agregándose defectos del tabique interauricular, intraventricular o estenosis de la arteria pulmonar.

Síndrome de rubéola congénita

- Otras manifestaciones son RCIU, microcefalia, hipoacusia sensorio neural, bajo peso de nacimiento, cataratas congénita, hipoplasia del iris, microftalmos y retinopatía.
- La rubéola congénito es una enfermedad progresiva por persistencia de la infección viral y deficiencias en respuesta inmune, que puede progresar hasta los dos años de vida.
- 50 a 70% de los niños con infección congénita por rubéola pueden aparecer como aparentemente normales en el momento del nacimiento.

Tabla 11. Hallazgos patológicos en el síndrome de rubéola congénita

Localización anatómica o sistema	Hallazgos macro o microscópicos
Placenta	Infiltrado perivascular mononuclear en las deciduas. Edema, fibrosis y necrosis de vellosidades
Sistema nervioso central	Meningitis crónica con infiltrados de mononucleares, linfocitos y células plasmáticas en leptomeninges. Degeneración vascular, lesiones isquémicas y retardo en la mielinización cerebral
Ojos	Cataratas, licuefacción cortical, necrosis del cuerpo ciliar, irido-ciclitis, atrofia del iris y defectos en pigmentación. Alteraciones en pigmentación retina. Arqueo posterior del nervio óptico
Oídos	Hemorragia en cóclea fetal con resultado de necrosis epitelial. Infiltrado inflamatorio en la estria vascularis. Adhesión entre la membrana de Reissner y la membrana tectorial, atrofia del órgano de Corti, colapso y degeneración del <i>sacculus</i>
Cardiovascular	Frecuentes defectos cardíacos: ductus arterioso persistente, estenosis arteria pulmonar, defecto septales atriales y/o ventriculares. Miocarditis, pérdida de la estriación en células musculares, necrosis de la íntima de arterias mayores
Pulmonar	Neumonía crónica intersticial con infiltrado mononuclear, linfocitos y células plasmáticas
Hígado	Hialinización e hinchazón de hepatocitos, hematopoyesis, presencia de células gigantes multinucleadas
Piel	Lesiones purpúricas, áreas focales de eritropoyesis en dermis. Exantema reticulado crónico, signos de inflamación aguda y crónica, presencia de histiocitos en el dermis, edema
Hueso	Adelgazamiento del trabeculado metafisial y descenso en el número de osteoblastos y osteoclastos. Predominio de células plasmáticas en las metafisis y epífisis cartilaginosas y alrededor de los vasos. Adelgazamiento del cartilago
Músculo	Anormalidades focales, pequeñas fibras con manchas oscuras, grupos musculares con menor tejido conectivo
Dientes	Necrosis del esmalte
Hematológico	Trombocitopenia transitoria con descenso de megacariocitos en la médula ósea, aumento de adhesividad plaquetaria. Histiocitosis en linfonodos
Inmunológico	Fibrosis esplénica, pérdida arquitectura normal de linfonodos con ausencia de centro germinal. Disgamaglobulinemia, usualmente con descenso de IgG e Ig A y aumento de IgM

Ref: J. Cherry. Capítulo 173: Measles virus, en Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 7^o edition, Elsevier Saunders 2014; 2195-225.

Diagnóstico

- **Mujer embarazada.**
 - Además de evaluar el contacto epidemiológico y aspectos clínicos (generalmente inespecíficos), se le debe efectuar serologías: IgG e IgM específicas.
 - IgM es positiva después de 3 días de iniciado el exantema y perdura por 8 semanas;
 - La IgG aparece desde la segunda semana.
 - En el país, un caso sospechoso se confirma por laboratorio en el ISP, a través de la detección de anticuerpos IgM específicos contra rubéola, por técnica de ELISA.
 - Otra manera de certificar el diagnóstico es por nexo epidemiológico, entendido como el antecedente de contacto con un caso confirmado de rubéola.
 - El estudio debe incluir siempre una muestra de aspirado nasofaríngeo (ANF) para aislamiento viral y genotipificación, la que será procesada sólo en casos de lograrse la confirmación serológica.



Recién nacido

- El diagnóstico se realiza por la determinación del IgM específica en sangre o por demostración de IgG sérica persistente entre los 6 y 12 meses de vida.
- Adicionalmente, para confirmar la infección, puede realizarse RPC en ANF, orina, LCR y sangre hasta el año de vida.



Tratamiento

- Todos los esfuerzos terapéuticos deben estar puestos en la profilaxis con vacuna durante la infancia y durante las campañas periódicas de vacunación realizadas para tal efecto.

Citomegalovirus

- Es un virus ADN, ubicuo, de la familia Herpesviridae y específico del ser humano.
- Es el principal agente causal de infección congénita y la primera causa de hipoacusia neuro-sensorial (HNS) no genética y de retardo mental adquirido en la infancia.
- La infección congénita afecta a 0,5- 2% de todos los RN.

Epidemiología

- En Chile, la seroprevalencia materna de CMV fue de 98% en 1978 y actualmente esta cifra es de 90% en mujeres embarazadas de NSE bajo y 50% en NSE alto.
- Los estudios han demostrado que existe transmisión de la infección materna al feto, tanto en la primo-infección (30-40%), como en la reinfección o reactivación (1-2%), poniendo en evidencia que la inmunidad materna pre-existente no previene la transmisión intrauterina o el desarrollo de la enfermedad.
- El riesgo de la transmisión vertical de CMV se incrementa con el avance de la gestación, pero el riesgo de complicaciones fetales/neonatales es inversamente proporcional a la edad gestacional de la infección.
- La infección afecta, en promedio, a 1% de todos los RN, siendo variable según la población estudiada.

Epidemiología

- En Chile la tasa de infección congénita por CMV fue de 1,7% en 1978, no existiendo nuevos registros al respecto.
- Entre 10 y 15% de los niños infectados congénitamente son sintomáticos al nacer, de los cuales 35% tienen HNS, hasta dos tercios tienen déficits neurológicos y 4% muere durante el periodo neonatal.
- Estos niños desarrollarán también, en 90-95% de los casos, alguna secuela neurológica a largo plazo:
 - HNS (58%), RM (55%), parálisis cerebral (12%) y defectos visuales (22%) .
 - Igualmente los niños asintomáticos (90%) desarrollarán HNS (6-23%), microcefalia (2%), RM (4%) y corioretinitis (2,5%), durante los primeros dos años de vida ; en ellos, la pérdida de audición es progresiva en 50%, bilateral en 50% y de aparición tardía en 20% de los casos.
 - La progresión se pesquisa en promedio a los 18 meses de vida y la presentación tardía puede manifestarse hasta los 6-7 años de edad.

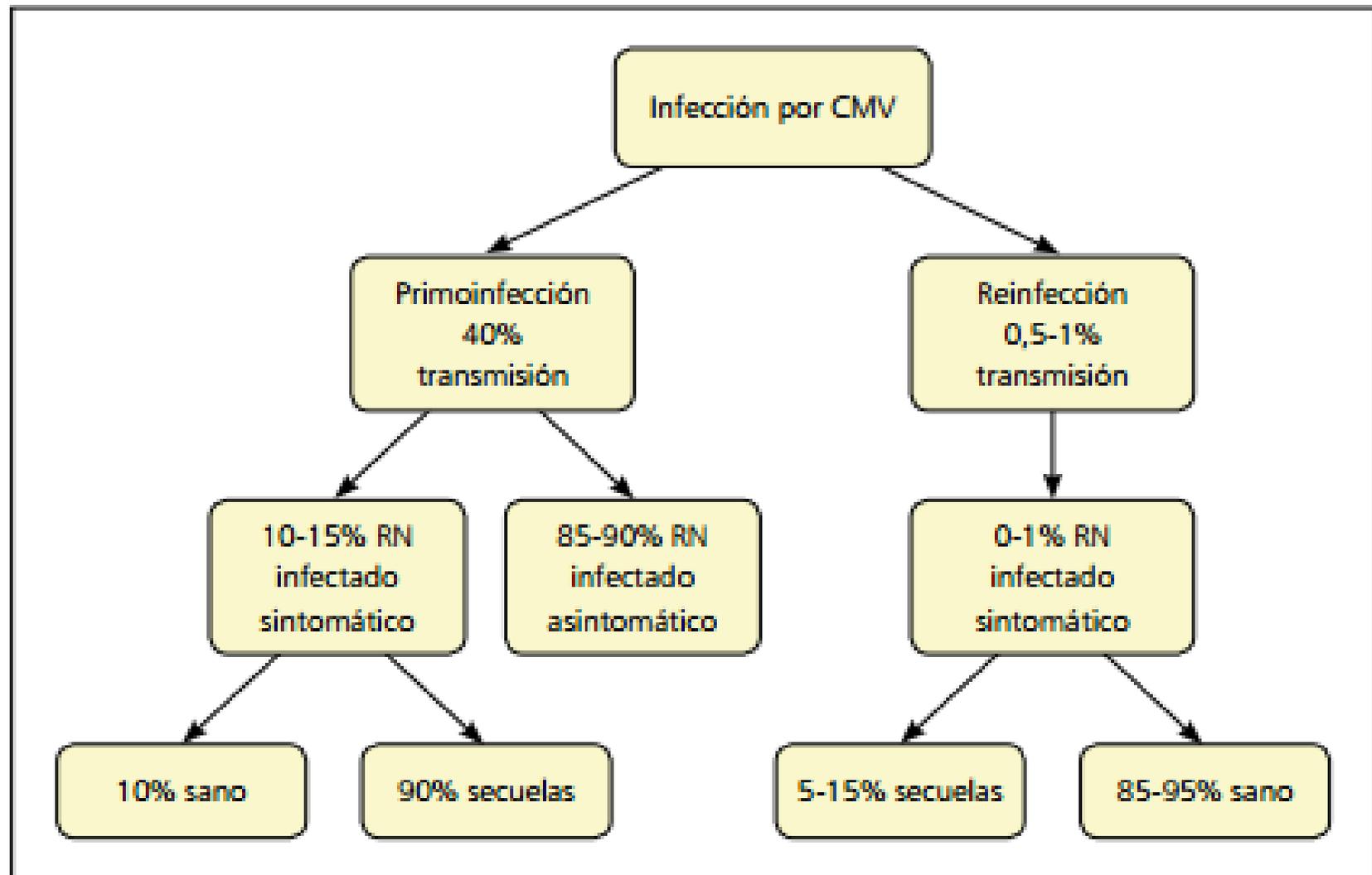


Figura 7. Riesgo de infección congénita por citomegalovirus en la mujer embarazada. Reproducido de: D.E. Soper. Congenital cytomegalovirus infection: An obstetrician's point of view. Clin Infect Dis 2013; 57 (S4): S171-3.

Diagnóstico

- **Mujer embarazada**
 - No existe hasta ahora consenso en realizar tamizaje universal para la detección de CMV en el embarazo, debido a la falta de una terapia que haya demostrado efectivamente la prevención de la infección congénita.
 - Distinguir entre la infección primaria y la re-infección o reactivación es difícil debido a que la IgM es detectable en menos de 30% de las mujeres con una infección primaria y puede persistir incluso hasta 12 meses después de la primo infección.
 - La detección de IgG puede traducir exposición previa al embarazo o puede aumentar producto de una re- infección con una nueva cepa de CMV o reactivación del virus latente durante el embarazo.



- **Feto**

- El cultivo viral del líquido amniótico presenta muchos falsos negativos y no está disponible habitualmente por lo que la RPC del líquido amniótico sería el mejor método diagnóstico por su buena sensibilidad (90-98%).

- Algunos hallazgos indicativos de infección son: oligohidramnios o polihidramnios, hidrops fetal, RCIU, hepato-esplenomegalia, calcificaciones intrahepáticas, aumento de la ecogenicidad intestinal, microcefalia, dilatación ventricular, atrofia cortical y calcificaciones intracraneales.



- **Feto**

- Otros hallazgos que tendrían mejor visualización a través de una RM fetal serían: presencia de polimicrogiria, hipoplasia cerebelosa o alteraciones en la sustancia blanca.
- Lamentablemente, todos estos hallazgos no se logran identificar en más de 30% de los casos.



- **Recién nacido**

- Los RN infectados pueden presentar al nacer diversa sintomatología aguda y no aguda como:
- Trobocitopenia, hepatitis, hepato-esplenomegalia, hipoacusia neuro-sensorial, corio-retinitis, microcefalia, calcificaciones cerebrales, etc.
- El diagnóstico se realiza con la detección de CMV en cultivos acelerados (shell vial) de muestras de orina y saliva ya que estas presentan altas y constantes concentraciones de CMV.
- Dos recientes estudios confirman la superioridad de la RPC por sobre el cultivo en muestras de orina estableciendo una sensibilidad sobre 95%, incluso en muestra de orina obtenida de pañales (la sensibilidad del cultivo es del 55%)

Tratamiento

- Hasta ahora los grupos de expertos sólo recomiendan el tratamiento del CMV congénito sintomático con compromiso del SNC o compromiso órgano-específico (neumonía, hepatitis, hepato/esplenomegalia, trombocitopenia grave y/o persistentes y compromiso multisistémico) antes de 30 días de vida.
- Tratamiento por 6 semanas con ganciclovir intravenoso (6 mg/kg/dosis cada 12 h).



- **Recién nacido**

- Como parte complementaria de la evaluación general del paciente, se deben incluir algunos exámenes de laboratorio como:
 - Recuento hematológico, pruebas hepáticas, función renal y RPC cuantitativa en sangre.
 - En algunos países, sobre todo europeos, se estudia el LCR con el fin de verificar alteraciones en el análisis citoquímico y la replicación viral mediante RPC cuantitativa de CMV.

Tratamiento

- Valganciclovir oral (en dosis de 16 mg/kg/dosis cada 12 h) alcanzó concentraciones plasmáticas y en LCR similares a ganciclovir teniendo un perfil de efectos secundarios equivalentes y proporcionando así una opción práctica oral para el tratamiento de la enfermedad por CMV congénita.

Prevención

- Inmunoglobulina hiperinmune contra CMV (cytogam)

Tabla 12. Recomendaciones del CDC, Atlanta, E.U.A., para la prevención de la infección por citomegalovirus en la mujer embarazada

Lave sus manos con agua y jabón por 15-20 seg, especialmente luego de cambiar pañales, alimentar, sonar la nariz o manipular juguetes de niños pequeños

No comparta comida, bebidas o cubiertos con niños pequeños

No ponga el chupete de su hijo en la boca de la mujer embarazada

No comparta cepillos de dientes con niños pequeños

Evite el contacto con la saliva al besar niños

Limpie juguetes, mudadores u otras superficies que estén en contacto con orina o saliva de niños

Ref: 48.

Vacunas

- Ahora no existe la formulación adecuada que logre la eficacia esperada y se está a la espera de ensayos en fase 3 que puedan dar mejores resultados.



Herpes simplex

- Los virus herpes simplex (VHS) 1 y 2 pertenecen a la familia Herpesviridae. Son virus con un ADN de doble hebra.
- Se contagia desde un individuo con lesiones en la piel o mucosas o durante su excreción asintomática a través de la saliva (VHS-1) , el semen o secreción vaginal (VHS-2).

Epidemiología

- La infección neonatal por VHS es infrecuente con una incidencia estimada de 1:3.000-1:20.000 RN vivos y puede darse frente a la infección sintomática y la excreción asintomática materna.
- Las infecciones recurrentes son la forma clínica de presentación más frecuente durante el embarazo y de ellas 2/3 son asintomáticas o presentan síntomas no sugerentes de infección no herpética.

Epidemiología

- Sin embargo, aquellos RN nacidos de madres que cursan con una primo-infección por VHS cercana al término del embarazo y que excretan el virus al momento del parto tienen un riesgo mayor (57%) de desarrollar la infección que aquellos RN hijos de madre con re-infección por otro VHS (25%) y que RN hijos de madre con infección recurrente (2%).

Cuadro clínico

- La infección en el RN se adquiere por tres vías diferentes:
 - In utero (intrauterina).
 - Intraparto (perinatal).
 - O postparto (postnatal).
 - 85% de los RN se infecta por la vía intraparto, 10% por la vía postnatal y solo 5% in utero.
- La infección in utero es extremadamente inusual con una incidencia de 1:300.000 partos.
- Los RN infectados presentan hallazgos clínicos dermatológicos:
 - Cicatrices, rash, aplasia cutis, hiperpigmentación o hipopigmentación.
 - Hallazgos oftalmológicos: microftalmia, corio-retinitis, atrofia óptica
 - Hallazgos neurológicos: calcificaciones intracraneales, microcefalia y encefalomalacia.



Figura 8. Herpes simplex diseminado. Erupción cutánea.





Encefalomalacia

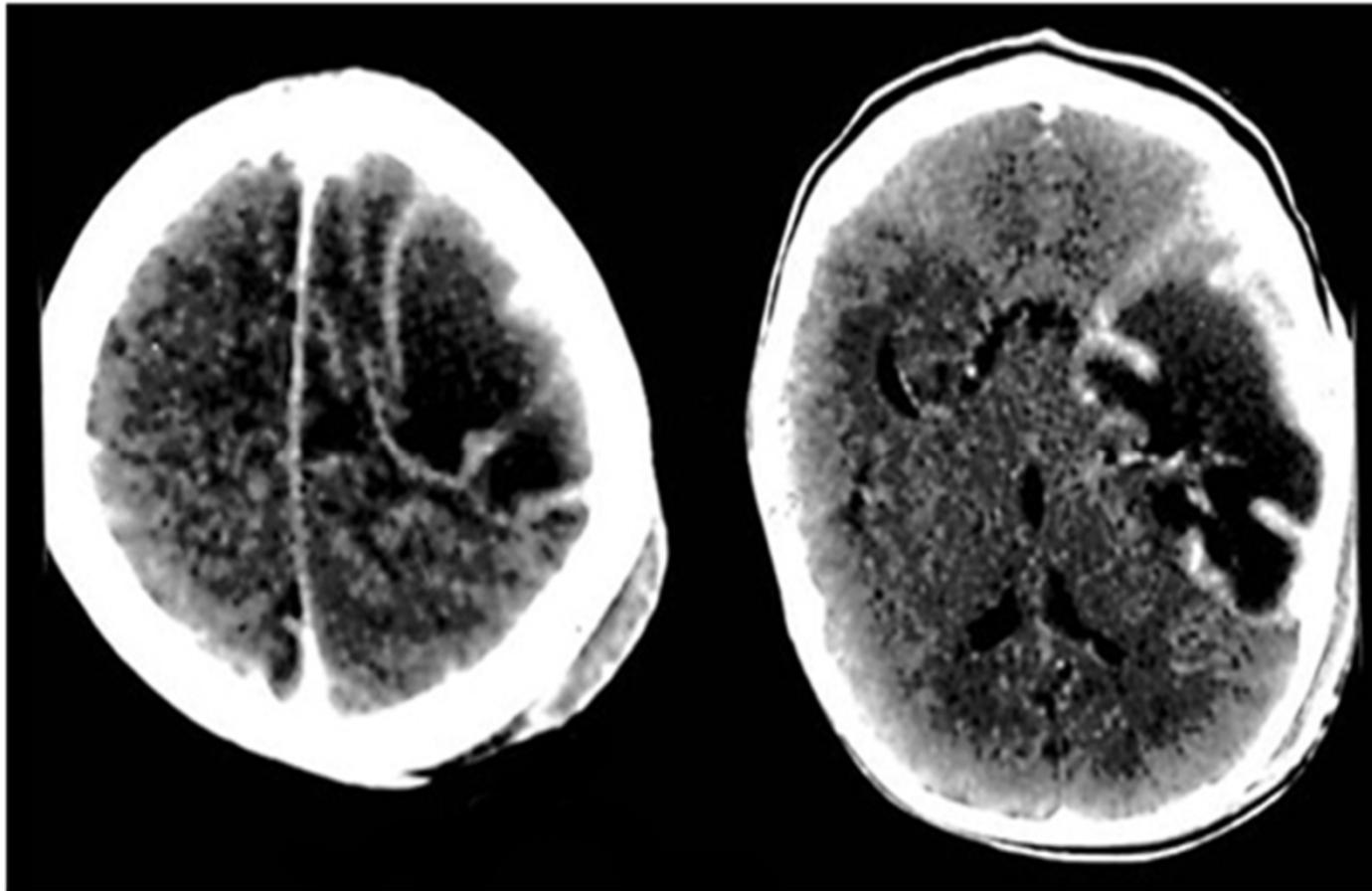


Tabla 14. Presentaciones clínicas de la infección neonatal por virus herpes simplex

	Enfermedad diseminada	Enfermedad del SNC	Enfermedad piel-ojo-boca
Modo de infección	Periparto/postparto	Periparto/postparto	Periparto/postparto
Frecuencia	25%	30%	45%
Órganos comprometidos	SNC, pulmón, hígado, glándula suprarrenal, piel, ojo, membranas mucosas	SNC, con o sin compromiso de piel	Piel, ojos, membranas mucosas
Presentación clínica	Encefalitis, falla respiratoria, falla hepática, CID, con o sin rash vesicular	Convulsiones, letargia, irritabilidad, rechazo alimentario, inestabilidad térmica con o sin rash vesicular	Con o sin rash vesicular
Mortalidad	29%	4%	---
Desarrollo neurológico normal al año	83%	31%	100%

SNC: sistema nervioso central. CID: coagulopatía intravascular diseminada. Ref: 92.

Diagnóstico

- El aislamiento de VHS o cultivo viral sigue siendo el método definitivo de diagnóstico de la infección por VHS neonatal; sin embargo, la detección de ADN de VHS es un método aceptable de forma rutinaria y hoy en día es el examen más utilizado.
- Los estudios serológicos no se recomiendan de forma rutinaria para fines de diagnóstico en las infecciones por VHS neonatal.
- Antes del inicio de la terapia con aciclovir parenteral empírico en un lactante con sospecha de infección por VHS neonatal, se sugiere obtener las siguientes muestras para procesar RPC de VHS:
 - Hisopado de boca, nasofaringe, conjuntiva y ano.
 - Muestra de la base de vesículas cutáneas destechadas.
 - LCR.
 - Sangre.

Diagnóstico

- Adicionalmente se sugiere muestra de alanina aminotransferasa, ya que se ha visto que su elevación se asocia con una mayor mortalidad.
- El estándar de oro actual para el diagnóstico de encefalitis por VHS es la RPC en la LCR; sin embargo, hay que considerar que los primeros 3 días el rendimiento es menor llegando sólo a 70% y éste aumenta hasta cerca de 100% si la muestra de LCR se obtiene entre el tercer y quinto día de evolución, por lo cual se sugiere repetir el análisis del LCR si antes resultó negativo en los primeros tres días de evolución.
- La obtención de una muestra de sangre para RPC para VHS puede ser útil para establecer un diagnóstico de la infección neonatal, especialmente en bebés que se presentan sin lesiones cutáneas.

Tratamiento

- El uso de aciclovir ev, en dosis de 60 mg/kg/día, fraccionado cada 8 hrs. , ha logrado que la tasa de supervivencia al año de vida sea de 96% para la enfermedad diseminada y de 71% para la infección del SNC.
- Además ha demostrado mejorar los resultados del desarrollo neurológico en los niños con enfermedad diseminada, sin lograr evidenciarse una mejoría en los resultados neurológicos en los niños con enfermedad del SNC.
- El uso de la terapia supresora con aciclovir oral en dosis de 300 mg/m² /dosis por 3 veces al día, administrada por vía oral durante los seis meses posteriores al término del tratamiento endovenoso, demostró mejores resultados en el neurodesarrollo y menores recurrencias de lesiones en la piel en pacientes con ID y con enfermedad del SNC que recibieron la terapia.
- Gracias al uso de esta terapia supresora se ha logrado mejorar el resultado neurológico en aquellos pacientes con enfermedad del SNC.
- Por lo anterior mencionado, la recomendación actual para la infección neonatal por VHS es emplear aciclovir endovenoso en dosis descritas, durante 14 días en caso de enfermedad de la piel, ojo y mucosas y por un periodo mínimo de 21 días en caso de ID y enfermedad del SNC.

Tratamiento

- Todos los niños con afectación del SNC deben tener una punción lumbar repetida al final de la terapia para documentar la cura virológica en el LCR.
- Si esta repetición de RPC muestra un resultado positivo al final de la terapia, el aciclovir debe ser continuado por al menos siete días más y hasta conseguir la negatividad de la RPC.
- El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) se debe seguir dos veces por semana en la terapia con aciclovir endovenoso y luego, con la terapia supresora (aciclovir oral), se recomienda controlar el RAN a las dos y cuatro semanas de su inicio y luego mensualmente durante los seis meses que dura la supresión antiviral.



Prevención

- La cesárea ha probado ser efectiva en la prevención de la infección del RN en madres con lesiones genitales activas si se realiza al menos cuatro horas previo a la rotura de membranas.



Síndrome de TORCH: enfoque racional del diagnóstico y
tratamiento pre y post natal. Recomendaciones del
Comité Consultivo de Infecciones Neonatales
Sociedad Chilena de Infectología, 2016

Fernanda Cofré, Luis Delpiano, Yenis Labraña, Alejandra Reyes, Alejandra Sandoval y Giannina Izquierdo

- Rev Chilena Infectol 2016;33(2):191-216



Gobierno de Chile

**NORMA GENERAL TÉCNICA
CONTROL Y PREVENCIÓN NACIONAL DE LA
ENFERMEDAD DE CHAGAS**

Febrero 2014

Una enfermedad "desatendida": Casos de mal de Chagas se duplicaron en últimos ocho años

Desde 2009 este mal es buscado en todas las muestras de sangre donada.

RENÉ OLIVARES

Hay un evento que no tiene que ver con la enfermedad de Chagas, pero explica el sostenido aumento de casos de este mal desde 2009: la crisis por pacientes no notificados de VIH en Iquique durante 2008.

Tal como el VIH, el Chagas es una enfermedad de notificación obligatoria, y la mayor rigurosidad de las pesquisas ocasionada por el episodio de la capital de Tarapacá hizo que los casos de ambas patologías crecieran, haciendo de la segunda una suerte de "epidemia esta-

La mayoría no sabe que porta la enfermedad, que puede manifestarse 20 años después de contraída. Su peor presentación es la miocardiopatía chagásica: una arritmia que puede ser mortal. Entre un 20% y un 30% de los contagiados llega a manifestarla.

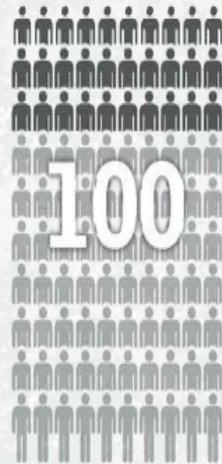
Estas cifras son aproximaciones, porque el cuerpo médico tampoco tiene los conocimientos para diagnosticarla, al ser uno de los males "desatendidos" por las escuelas de Medicina y el sistema de salud, dado que su prevalencia disminuyó en el siglo XX, tal como la malaria (también transmitida

Una enfermedad subestimada cuya detección va en aumento

Desde 1999, la OMS declaró a Chile como libre de la transmisión vectorial. Se estima que en el país hay alrededor de 100 mil personas contagiadas, pero la gran mayoría no ha sido diagnosticada.

De cada 100 portadores

entre 20 y 30 desarrollan una "miocardiopatía chagásica", enfermedad que compromete el corazón, y que se puede desarrollar hasta 20 o más años después de la picadura.



En Chile

habitan cuatro tipos de vinchuca, una de ellas vive potencialmente en las ciudades, la *Triatoma infestans*.

Parásitos en el intestino inferior son liberados en las heces.

Parásitos liberados durante la picadura.



Parásitos alojados en el intestino se multiplican en días.

Transmisión 1:
Una vinchuca infectada con parásitos pica a una persona.

Declarada enfermedad endémica entre las regiones de Arica y Parinacota y O'Higgins.

Tamaño de adulto



Transmisión 2:

La vinchuca deposita en la piel una gota de excremento infectado. La persona se rasca y disemina las heces sobre la picadura, por donde ingresan los parásitos.



Transmisión 3:

Por la ingesta de alimentos contaminados con sus heces o animales picados por la vinchuca.



FIN