

Manejo de la Infección por Toxoplasmosis durante la gestación y en el Neonato en el Hospital Fundación Alcorcón

Martínez Morón, V; Vázquez Bol, L; Palacín Moya, A; López Sánchez, F; Albi González, MV.

Servicio de Ginecología y Obstetricia. Fundación Hospital Alcorcón.

La infección por *Toxoplasma Gondii* se transmite a través de microorganismos enquistados ingeridos junto con carne vacuna o porcina contaminada cruda o poco cocida, y por contacto con oocitos presentes en las heces de gatos infectados.

La Toxoplasmosis no es una enfermedad de declaración obligatoria lo que complica los cálculos de prevalencia e incidencia de los mismos. La seroprevalencia en mujeres en edad fértil en España oscila entre un 15-40 %, pero la mayoría de los autores coinciden en que la prevalencia esta disminuyendo a escala mundial, no se sabe si es por el impacto de la prevención primaria sobre la población cada vez mas informada o por la disminución per se. Esto implica la mayor susceptibilidad de las gestantes a ser infectadas. Se cree que seroconvierten entre un 4 a un 16 por mil de las gestantes.

La transmisión materno-fetal se produciría en un 30-40 % de los casos de pacientes seroconvertidas. La tasa de transmisión esta directamente relacionada con la edad gestacional, de tal manera que la tasa de transmisión en el primer trimestre es apenas de un 5% y en el tercer trimestre alcanza hasta el 80%. Sin embargo las lesiones más graves de la enfermedad se producen si la infección se produce en el primer trimestre.

La incidencia de Toxoplasmosis clínica y asintomática es de 1 por mil nacidos vivos, de los cuales solo el 5 % son graves, por lo tanto no debe contemplarse la Toxoplasmosis como una enfermedad de impacto sanitario importante.

Clínicamente la enfermedad en el adulto cursa como un sd catarral leve, mialgias, fiebre y en un 5% de los casos como un sd mononucleósico.

En el feto la enfermedad cursa con la triada clásica, hidrocefalia, calcificaciones cerebrales y coriorretinitis. La mayoría de las veces estas lesiones tan graves aparecen cuando la infección se produce en el primer trimestre, y en muchos casos acaban en aborto.

Hay que tener en cuenta con respecto al control de la Toxoplasmosis congénita que han aparecido casos de coriorretinitis incluso en el adulto, lo cual obliga a seguimientos prolongados en el tiempo de estos pacientes.

Solo podemos sospechar la infección materna y por lo tanto la fetal a partir de una seroconversión. Estudios en animales demuestran que la transmisión fetal se produce durante la parasitemia (en forma de Taquizoito), y que esta cesa ante la respuesta inmunológica de la madre, por tanto la transmisión se produciría inmediatamente después de la infección materna.

Para diagnosticar una seroconversión es muy importante la determinación de IgG y de IgM, que aisladamente tienen sensibilidades y especificidades muy altas (hasta 80-90 %), pero debido a la baja prevalencia de la enfermedad, el valor predictivo es también muy bajo a expensas del aumento de los falsos positivos. Por tanto es importantísimo saber el estado inmunológico de la madre lo más precoz posible para poder diagnosticar una seroconversión en el curso de la gestación si se produjera.

También podemos basar el diagnóstico en otras pruebas que no son serológicas, como la ecografía que se considera una prueba poco sensible y la amniocentesis. A través de la ecografía podemos hacer un diagnóstico de sospecha por la objetivación de calcificaciones intracraneales o de hidrocefalia, signos típicos de infección por Toxoplasmosis. Hay que tener en cuenta por otro lado, que las calcificaciones pueden desaparecer con el tiempo y que existan o no lesiones ecográficas más o menos graves no determina el grado de afectación neurológica de neonato. La amniocentesis se realizaría para la determinación de PCR en líquido amniótico. Esta prueba tiene un valor predictivo positivo y una especificidad que alcanzan casi el 100%, pero su sensibilidad es solo del 64%, esto significa que si la PCR en líquido amniótico es negativa no podemos asegurar que el feto esté libre de enfermedad. Otro inconveniente es que se producen un 1% de abortos inducidos por la técnica en sí y que debemos cuestionarnos el análisis de las muestras obtenidas, ya que sería desbastador comunicar a la paciente que su feto no está infectado por toxoplasmosis y luego se obtuviera un RN con síndrome de Down o con cualquier otra cromosomopatía.

Los tratamientos de los que disponemos son la Espiramicina y la combinación de Sulfadiazina y Pirimetamina.

La Espiramicina se pauta a dosis de 3 gr/día y la mayoría de los autores la utilizan desde el momento del diagnóstico de sospecha hasta la confirmación de la infección. La pauta de S-P es Sulfadiazina 3 gr/día y Pirimetamina 50 mgr/día, siempre completado el tratamiento con ácido fólico o folínico, ya que estos fármacos compiten con el metabolismo de los folatos y se administraría desde el momento de la confirmación de la infección fetal o a partir de la semana 32 de gestación.

En realidad no existe evidencia de que estos tratamientos sean efectivos in vivo. La Espiramicina ni siquiera alcanza la dosis mínima inhibitoria en líquido

amniótico, y con respecto a la S-P solo se ha demostrado que disminuyen el número de ooquistes en la placenta y que la tasa de IgG del RN es menor en los que la madre fue tratada durante la gestación, pero no se demuestra la disminución de los signos clínicos ni de su gravedad, ni de la tasa de transmisión materno-fetal, si el tratamiento es prenatal. El uso de S-P en periodo antenatal está basado en la efectividad real sobre la disminución de secuelas a largo plazo en el RN, pero en realidad el bradizoito, que sería la forma de *Toxoplasma Gondii* que se encuentra en los tejidos después de la infección, no es susceptible de antibióticos ni si quiera in vitro.

Siguiendo estas premisas y siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia y de la Cochrane, hemos confeccionado nuestro propio algoritmo con respecto al manejo de la TC.

ALGORITMO

PRIMER TRIMESTRE

1.- Determinación lo más precoz posible de IgG *Toxoplasma* específica. A ser posible a las 8 semanas de gestación. (En nuestro Área lo hemos protocolizado, para que se realice en Atención Primaria, ya que la primera visita en Atención Especializada es a la 12 semana)

- A) Si es Negativa se realizará Prevención Primaria exhaustiva. Información oral y escrita.
- B) Si es positiva, el laboratorio realiza directamente la determinación de IgM (Técnica EIA-MEIA)
 - B1.- Si es negativa, se etiqueta a la paciente como inmune.
 - B2.- Si es positiva, se confirma la determinación de IgG e IgM directamente en el laboratorio con técnica SLFIA

2.- Si se confirma se solicita directamente desde el laboratorio y con el mismo suero Avidéz de Ig G. Determina la fuerza de unión del Ag al Ac. Se realiza con técnica de Elisa convencional, con los siguientes tiempos de respuesta.

- En Pacientes hospitalizados en el mismo día obtendríamos los resultados.
- En Pacientes de Consultas Externas en 24 horas
- En Pacientes de Atención Primaria en 3 días (Identificación demográfica)

3.- Si se confirma Alta Avidéz (determinación de más de un 25 % de uniones), se etiqueta de seroconversión ocurrida hace más de 16-18 semanas. (No se

administra ningún tratamiento, ya que se considera que el feto no ha sido susceptible de infección.

3.- Si se confirma Baja Avidéz o de Intermedia avidéz de IgG (Determinación de menos de un 20 % de uniones, o entre 20-25% de uniones) no se podría descartar que la paciente haya seroconvertido en plazo entre 16-18 semanas (4 meses), constituiría una alarma serológica. Se informa a la paciente de que la tasa de transmisión en este momento es del 5% y de que la posibilidad de casos graves en caso de transmisión es del 5%, de estas el 60% son lesiones cerebrales u oculares). Se determinaría en un plazo de 3 semanas de nuevo IgG e Ig M para confirmar, disminuir Falsos positivos y documentar seroconversión.

4.- Con esta información, se ofrece la posibilidad de amniocentesis para el diagnóstico de infección fetal mediante la identificación de PCR o la interrupción legal del embarazo en sem 14.

(Se informa a la paciente de que si la PCR es negativa no podemos asegurarle que el feto no este infectado ya que la sensibilidad de la técnica es del 64%, con especificidad y VPP de 100% y también de los riesgos de la técnica, como 1% de abortos inducidos, la posibilidad de rotura de bolsa o hemorragia)

5.- Mientras se confirma la infección fetal se inicia tratamiento con Espiramicina (Ver Anexo I)

6.- Si la PCR es negativa, se ofrece a pesar de todo el tratamiento médico, por la posibilidad de falsos negativos.

7.- Si la PCR es positiva, se ofrece la posibilidad de ILE y la alternativa del tratamiento medico (Que podría "supuestamente" evitar lesiones nuevas pero no modifica la gravedad de las que ya existen)

8.- En el momento en el que se confirma la infección fetal, y no antes de las 15 semana (por el efecto teratógeno del tratamiento) se inicia pauta de S-P y E (Ver anexo I)

SEGUNDO TRIMESTRE

1.- Se realiza solo cribado dirigido si en la ecografía de la semana 20, se objetivan signos sospechosos de infección por Toxoplasmosis o si la paciente tiene un claro cuadro de infección parasitaria (Sd. Mononucleósico o sospecha clínica de infección)

Si no, no se realizará la determinación de la Ig G en segundo trimestre. (Siguiendo las recomendaciones de la SEGO y de la Cochrane) (ver Anexo II)
(En nuestro medio nunca hemos realizado cribado en el segundo trimestre)

2.- Si la determinación de IgG fuera positiva tras IgG negativa en el primer trimestre, el laboratorio directamente hace una comprobación de IgG e Ig M con una segunda técnica de SLFIA, y Aidez de IgG en Laboratorio de Referencia. (estaríamos en semana 20-21, en periodo legal de ILE). En este momento y hasta la confirmación de infección fetal se inicia tratamiento con Espiramicina.(ver anexo I)

3.- Si se confirma la seroconversión se ofrece la alternativa de amniocentesis y de ILE (dando las mismas explicaciones que en primer trimestre, salvo que en este trimestre la transmisión fetal suele ser del 30-40 % y las lesiones fetales son menos graves, que en el primero)

4.- Si se confirma infección fetal mediante PCR y si se sigue adelante con la gestación se inicia pauta con Sulfadiacina y Pirimetamina (ver anexo I)

5.- Si no se realizase amniocentesis o si la PCR fuera negativa se repetiría la serología en 3 semanas para intentar de esta forma disminuir la tasa de falsos positivos.

TERCER TRIMESTRE

1.- Si la determinación de IgG fuera positiva tras IgG negativa en el primer trimestre, el laboratorio directamente hace una comprobación de IgG y de Ig M con una segunda técnica de SLFIA. Si se confirma la infección serologicamente, se inicia tratamiento con Sulfadiacina y Pirimetamina directamente, hasta el final del embarazo. Se realiza una ecografía de alta resolución en busca de lesiones del SNC. (Se informa a la paciente de que el riesgo de transmisión alcanza el 80%, pero que el riesgo de lesiones graves es muy bajo)

2.- Se repite serología en 3 semanas para disminuir los falsos positivos y enfocar mejor el diagnóstico con vistas al tratamiento del neonato.

Anexo I

TRATAMIENTO

- A) Principio Activo: Espiramicina 3 gr/ día; Nombre Comercial: Rovamycine 500 mgr, 2 comp cada 8 horas; Efectos secundarios: Alteraciones gastrointestinales, nauseas, vómitos. Efectos fetales: Inocuo.
- B) Principio Activo: Sulfadiacina 3 gr/día. Nombre Comercial: Sulfadiacina 500 2 comp cada 8 horas; Efectos secundarios (raros pero graves): Depresión medular, distres respiratorio. Taquicardia, hematuria, fallo renal, alteraciones gastrointestinales. Efectos fetales: Teratogenia antes de la semana 15 y posibilidad de Kernícterus sobre todo en pacientes de riesgo en 3er trimestre.
- C) Principio Activo: Pirimetamina 50 mgr / día. Nombre Comercial: Daraprim 25 mgr, 1 comp cada 12 horas; Efectos secundarios: Depresión de médula ósea

y alteraciones gastrointestinales leves. Efectos fetales: Posible teratogenia si se administra antes de la semana 15 de gestación

I) Pauta a: Mientras se confirma la infección fetal : Rovamycine 2 comp cada 8 horas, hasta que se confirme o no la infección fetal

II) Pauta b: Si se confirma infección fetal, siempre después de la semana 15 y en el tercer trimestre en el momento de confirmada la seroconversión:

Sulfadiacina 500, 2comp cada 8horas + Daraprim 25, 2 comp cada 12 horas y Lederfolin 1 comp cada 24 horas. Durante 4 semanas alternando con Rovamycine según pauta descrita durante 2 semanas para disminuir toxicidad. (No existen estudios controlados que se hayan realizado pauta continua sin intercalar Espiramicina)

Para el seguimiento de esta pauta se deben realizar controles hematológicos a los 7-10 días de iniciar el tratamiento y si son normales repetir analítica cada 3 semanas. En todas las analíticas rutinarias del embarazo, además se solicitarán perfil hepático y creatinina.

Anexo II

Recomendaciones de la Cochrane (2003)

No existe evidencia medica de la eficacia del tratamiento prenatal en la disminución de la transmisión de la enfermedad al feto.

En los países en los que no se realiza cribado o en los que el tratamiento no es rutina, no se debe empezar a realizar por falta de estudios controlados.

Recomendaciones de la S.E.G.O (2003)

Cada país debe determinar su política sanitaria con respecto al manejo de la Toxoplasmosis congénita, dependiendo de la incidencia y de la estructura sanitaria.

Es imprescindible que un órgano estatal se ocupe de los programas de cribado.

En España, actualmente, el cribado prenatal no cumple criterios necesarios para considerarlo eficaz.

Se deben considerar los programas de prevención terciaria.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Congenital toxoplasmosis in de United Kingdom: to screen or not to screen? RE Gilbert, C S Peckham. 2002.
- 2.-Diagnostico serologico de las infecciones por *Toxoplasma gondii*. M. Sierra.
- 3.- Timing and type of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis. Cochrane library. Thiebaut, R.
- 4.- Congenital toxoplasmosis: Systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. Wallon M.BMJ.318 (7197):1511-4, 1999 Jun 5.
- 5.- Fetal toxoplasmosis. In utero treatment with pyrimethamine sulfamides. Arch Francaise de Pediatrie. 46(6): 397-403,1991 Jun-Jul
- 6.- Economic evaluation of preventive programmes against congenital toxoplasmosis. Scandinavian Journal of infectious diseases. Supplementum 84;86-96,1992
- 7.-Neonatal serologic screening and early treatment for Congenital *Toxoplasma gondii* infection. Nicholas G. Guerina. New England journal of Medicine.Vol 330L1858-1863 Jun 30 1994
- 8.-Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. Romand S.Obstet Gynecol,2001 Feb;97 (2):296-300
- 9.-Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. Danish Congenital Toxoplasmosis Study Group. Lebech M,Lancet. 353 (9167): 1834-7 1999 May
- 10.- Treatments for Toxoplasmosis in pregnancy.Cochrane Database of Systematic Review . Peyron F.2000
- 11.-Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in a cohort of 165 women infected during pregnancy and influence for in utero treatment on the results of neonatal test. Bessieres MH. European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology.94(1):37-45,2001 Jan.
- 12.-Screening methods for Congenital toxoplasma and risk of disease. The Lancet Vol 353 1999 Jun.
- 13.-Strategy for diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of methods comparing mothers and newborns and standard methods for postnatal detection of immunoglobuline M and A antibodies. Pinon JM. J Clin Microbiol.2001 jun;39(6):2267-71
- 14.-Cribado prenatal de la toxoplasmosis congenita. JM Ortega-Benito.Medicina Clinica.Vol 116 (10),385-389. Marzo 2001
- 15.-Effects of prenatal treatment on mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*:Retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon.RE Gilbert.International Journal of Epidemiology. Vol 30,1303-1308.2001
- 16.- Diagnosis of congenital toxoplasmosis in the neonatal period. A multicenter evaluation. Naessens A. Journal of Pediatrics.135 (6):714-9,1999