

Diagnóstico y Tratamiento de la Toxoplasmosis Congénita.

Fernando del Castillo Martín

Hospital Infantil La Paz. Madrid

Infección gestacional.

La infección por *Toxoplasma gondii* es una enfermedad generalmente benigna. La infección aguda en el individuo sano es asintomática en el 80-90 % de los casos y las formas sintomáticas suelen presentar una clínica muy leve. Sólo en dos situaciones la toxoplasmosis es una enfermedad grave: la reactivación de la infección crónica silente en enfermos fuertemente inmunodeprimidos y la infección fetal por toxoplasmosis aguda de la mujer gestante. En este caso, aunque el riesgo es para el feto, la madre apenas presenta sintomatología, por lo que la posible intervención sobre la gestación resulta extremadamente difícil. Por ello, se ha propuesto en algunos países la implantación de un control serológico de la embarazada con el propósito de diagnosticar la infección asintomática. La infección aguda por *Toxoplasma gondii* cursa con una parasitemia fugaz en la fase prodrómica asintomática, parasitemia que es la causa de primero la infección placentaria y posteriormente la fetal. Una seroconversión durante el embarazo señalaría una parasitemia reciente y la posibilidad, con ello, de diagnóstico de infección fetal. Sin embargo, conocer la infección gestacional no es suficiente, ya que esta presenta una gravedad y pronóstico muy distinto según el momento en que se produce la infección gestacional. Esto obliga a un estricto control serológico seriado de la embarazada con la intención de determinar el momento más ajustado de la infección.

Momento de la infección gestacional. La gravedad y el riesgo de infección congénita viene determinado por el mes de gestación en que esta se produce. El riesgo de infección fetal es directamente proporcional a la edad de gestación. Este es aproximadamente del 15 % en el 1^{er} trimestre (1% en 1^{as} semanas), del 30 % en el 2^o trimestre y del 60% 3^{er} trimestre (90% últimas semanas). La gravedad, sin embargo, es inversamente proporcional a la edad gestacional. En el 1^{er} trimestre el riesgo es de abortos espontáneos o graves lesiones neurológicas; en el 2^o trimestre desciende el número de formas graves y aumenta el de formas moderadas y en el 3^{er} trimestre se producen coriorretinitis aisladas o formas subclínicas con lesiones infantiles en edad tardía. Uniendo ambos criterios, podemos establecer un pronóstico según la semana de gestación. Infección gestacional 1^o a 10^o semana: periodo de escaso riesgo, pero con posibilidad de abortos o grave afectación fetal. Infección 10^o a 26^o semana: periodo crítico por aumento del riesgo de infección fetal y posibilidad aún de presentación de formas graves. > 26^o semanas, periodo de escasa gravedad, aunque con máximo riesgo de infección fetal aunque en forma subclínica.

Valoración de la serología gestacional (Tabla 1). Una correcta valoración de la

serología seriada nos puede permitir definir la semana de la infección. No obstante hay que tener presentes primero algunos conceptos sobre la serología, ya que tiene importantes particularidades que la hacen muy distinta al de otras enfermedades. La respuesta inmune en la toxoplasmosis es compleja.

- 1 Los anticuerpos tipo IgM aparecen precózmemente y su respuesta máxima se alcanza en 1 ó 2 semanas. Su duración, no obstante, es prolongada, 6 meses a 2 años (según la técnica). Por tanto, su presencia **no significa obligatoriamente** infección reciente.
- 2 Los anticuerpos IgG se elevan más tarde y más lentamente. Se detectan a título bajo y con baja avidéz y existe una elevación del título al menos 4 veces su valor a partir de la 3ª sem. Su máxima elevación ocurre de 2 a 6 meses, siendo la avidéz alta en ese momento. De esta manera, títulos de IgG altos, estables y con alta avidéz indican infección en un periodo previo de > 6 meses, mientras que si el título y la avidéz son bajos, supone que la infección ocurrió < 3m. Por el contrario, títulos bajos con alta avidéz indican infección muy antigua.
- 3 Los anticuerpos IgA son precoces y de una duración inferior a los antic. IgM. Una IgM positiva y una IgA negativa podría indicar infección > 4-6 meses.

Por lo tanto, lo más importante del diagnóstico serológico gestacional es valorar la IgG, su avidéz y evolución y la positividad o no de IgM. Nosotros hemos seguido a los recién nacidos de más de 40 mujeres embarazadas con IgM positiva e IgG con títulos altos en el 1º trimestre, sin que ninguno de esos niños presentara infección congénita. No obstante, esa misma serología resulta muy distinta en el 3º trimestre como único control del embarazo, pues puede en este caso resulta imposible determinar cuando se inicio la seroconversión y ser una expresión tardía de una parasitemia en los primeros meses gestacionales y, por tanto, un riesgo de infección fetal.

Valoración del recién nacido (Tabla 2).

Una vez realizada una correcta evaluación de la serología gestacional como anteriormente hemos señalado, se valora al niño. Según esto, en los casos de **A**, **C₁** y **D₁** no son necesarios hacer ningún estudio al recién nacido, mientras que son susceptibles de estudio todo los recién nacidos con historial materno comprendido en los apartados **B**, **C₂**, **D₂** de la Tabla 1. Al niño se le realizará IgM+ e IgG en sangre de cordón (o primeros días de vida), Fondo de Ojo, L.C.R, ecografía cerebral o TAC craneal, hemograma. Si es posible se aconseja realizar igualmente PCR de toxoplasma en sangre, orina y LCR. El niño se diagnosticará según lo indicado en la Tabla 2. La PCR

para toxoplasma presenta aún importantes dificultades de interpretación por un elevado número de falsos positivos por contaminación. Por eso, no debe considerarse como una técnica excluyente y si servir de apoyo a otras técnicas.

En caso de duda diagnóstica, la prueba de mas valor es la negatividad o la persistencia de IgG. En el adulto (madre) tiene mucho valor la avidéz. Una avidéz baja indica IgG infección < 3 meses, mientras que IgG una alta avidéz señalan infección > 6 meses. Sin embargo, la avidéz carece de valor en el recién nacido por encontrarse mezcladas con las IgG maternas. En el momento actual se está intentando identificar por separado las IgG del niño de las IgG materna mediante la técnica de ELIFA, aunque sólo hay estudios experimentales.

Frecuentemente se tiene que realizar tratamiento durante 2-4 meses hasta ver la tendencia de la IgG post-natal, a riesgo de provocar toxicidad medicamentosa. En los primeros 1-2 meses, la carga de IgG del niño caen por la pérdida de las inmunoglobulinas maternas. Posteriormente si el niño está infectado se estabilizan y persisten positivas toda la vida. Si no está infectado, la caída de IgG se mantiene hasta hacerse negativa. Se recomienda hacer un control de la IgG del niño cada 1-2 meses y siempre en paralelo con los sueros anteriores (Tabla 3). En cualquier caso, todo niño con seroconversión de la madre debe ser considerado de alto riesgo, aunque esté completamente asintomático. Si se decide no tratar, debe hacerse un seguimiento de la IgG hasta que se haga negativa.

Tratamiento toxoplasmosis congénita. (Tabla 4)

El tratamiento pasa siempre por pirimetamina preferentemente acompañada de sulfadiacina y ácido folínico para evitar los efectos tóxicos de la pirimetamina. La dosis y pautas se pueden ver en la Tabla 5. Se añadirá prednisona si existe afectación cerebral o coriorretinitis. Algunos autores aconsejan 2 meses y otros hasta que la coriorretinitis deje de estar activa.

Se aconseja un control analítico con hemograma durante el tratamiento. La mayoría de los autores dicen que cada 1-2 semanas. Como son muchas extracciones al niño, una vez estabilizada la cifra de neutrófilos se puede hacer más espaciadamente. Si se produce neutropenia <1.000, se subirá la dosis de ácido folínico al doble. Si no hay respuesta se puede suspender la pirimetamina y sulfá unos días y dar espiramicina hasta la recuperación, volviendo inmediatamente al tratamiento inicial.

Bibliografía.

Broadbent EJ, Ross R, Hurley R. Screening for toxoplasmosis in pregnancy. J

Clin Pathol 1981; 34: 659-64.

Beneitez AM, del Castillo F, Salas S, San José MA, Martínez Zapico R, Ladrón de Guevara C. Valor de la IgM en la toxoplasmosis congénita. Clin Invest Gin Obst 1998; 25: 107-10

Del Castillo F, Herruzo R. Factores de riesgo de la toxoplasmosis en el niño. Enferm Infecc Microbiol Clin 1998; 16:224-9

Desmots G, Daffos F, Forestier F, et al. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. Lancet. 1985; 2: 500-3

Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM, et al. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. N Engl J Med 1994; 331: 695-9.

Joynson DHM, Wreghitt TG. Toxoplasmosis. A comprehensive clinical guide. Cambridge University Press 2001.

Lappalainen M, Koskiniemi M, Hiilesmaa V et al. Outcome of children after maternal primary *Toxoplasma* infection during pregnancy with emphasis on avidity of specific Ig G. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 354-61

Naot Y, Desmots G, Remington JS. Ig M enzyme-linked immunosorbent assay test for the diagnosis of congenital Toxoplasma infection. J Pediatr 1981; 98 : 32-6

Pinon JM, Dumon H, Chemla C, Franck J, Petersen E, Lebech M, et al Strategy for diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of methods comparing mothers and newborns and standard methods for postnatal detection of immunoglobulin G, M and A antibodies. J Clin Microbiol 2001, 39: 2267-71.

Stepick-Biek P, Thulliez P, Araujo FG, et al. IgA antibodies for diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasmosis. J Infect Dis 1990; 162: 270-3

Remington JS, Araujo FG, Desmots G. Recognition of different toxoplasma antigens by IgM and IgG antibodies in mothers and their congenitally infected newborns. J Infect Dis 1985; 152: 1020-4

Wilson CB, Remington JS, Stagno S, Reynold DW. Development of adverse sequelae in children born with subclinical toxoplasma infection. Pediatrics 1980; 66: 767-4.

Wong SY, Remington JS. Toxoplasmosis in pregnancy. Clin Infect Dis 1994; 18:853-62.

Tabla 1. Interpretación Serología gestacional.

La necesidad de estudio del R.N. depende de la historia de la serología materna durante el embarazo. Los antecedentes serológicos maternos pueden ser:

- A. IgG positiva-IgM negativa en cualquier periodo del embarazo:
No riesgo de (TC). No necesidad de estudio del R.N.
- B. Seroconversión en cualquier periodo del embarazo: *Riesgo de TC.*
Estudio y clasificación del R.N. (ver siguiente apartado)
- C. IgG positiva alta-IgM positiva. Valorar la semana en que se realizó la 1ª muestra de serología materna:
 - 1. En gestación de menos 10 semanas: *Infección pregestacional.*
No riesgo TC. No control de R.N.
 - 2. En gestación de más de 10 semanas: *Niño de riesgo por escasa documentación materna.* **Estudio y clasificación del R. N.**
- D. IgG positiva baja- IgM positiva (difícil de detectar):
 - 1. Si existen más de un título de IgG y no se demuestra elevación 4 veces:
No riesgo TC. No control de R.N.
 - 2. Si solo existe un título de IgG, no importa la semana del embarazo, puede haber sido el inicio de una seroconversión. Hacer estudio del R. N.

Tabla 2. CLASIFICACION DEL RECIEN NACIDO.

- 1. IgM+ : RN infectado .

1. Sintomático(clínica y/o alguna exploración alterada).
 2. Asintomático (exploraciones negativas).
- 2. IgM - (solo + en el 60% de los niños infectados. Se puede hacer IgA o IgE pero sin mas rentabilidad): RN con infección dudosa.**
- 2.1 Con síntomas característicos de TC (excluir CMV). Iniciar tratamiento con seguimiento cada 1-2 meses de IgG. Si se hace negativa suspender el tratamiento y cambiar el diagnóstico.
 - 2.2 Asintomático. El diagnóstico solo será por la evolución de IgG.
 - 2.2.1 IgG negativa (a los 4-8 meses, aunque puede tardar 10-12 m): No infectado:
 - 2.2.2. IgG estable o en ascenso a los 2-4 meses: Infectado. Toda IgG positiva al final de primer año es signo muy probable de infección congénita.
- 3. PCR para toxoplasma.**
- Si es positiva en cualquier supuesto se considera el RN como sospechoso de infección y obliga a iniciar tratamiento. No obstante, si la IgM es negativa al nacer, debe seguirse la IgG. Si esta se hace negativa (debe confirmarse), se puede considerar al niño como no infectado y retirar la medicación.

Tabla 3. Seguimiento del niño con infección dudosa.

1. IgM negativa, PCR para toxoplasma positiva (sangre, LCR u orina). Iniciar tratamiento y hacer seguimiento IgG. Si se hace negativa, suspender
2. IgM negativa, PCR para toxoplasma negativa o no realizada.
 - 2.1. Seroconversión materna 3er trimestre. Iniciar tratamiento. Monitorizar IgG. Suspender tratamiento si IgG se hace negativa o hay una fuerte caída en paralelo (confirmada siempre con negatividad final).
 - 2.2. Seroconversión materna 1º-2º trimestre. Si el niño está asintomático puede no tratarse y monitorizar IgG hasta ser negativa. Si sospecha clínica, tratar hasta ver evolución IgG.
 - 2.3. Serología gestacional incompleta o única. Valorar según Tabla 1. El problema surge con IgG e IgM positivas (apartados C y D). Hay que considerar que cuanto más cerca de la inicio embarazo y más alta la cifra de IgG menos riesgo. No tratar al niño. Por el contrario, cuanto más próxima la positividad al parto mayor riesgo de que haya habido infección fetal 3-6 meses antes.

Tabla 4. Tratamiento toxoplasmosis congénita

1. RN infectado sintomático.

Pirimetamina 12 m. : 6 meses diaria y 6 meses días alternos.

Sulfadiazina diaria 12 meses.

Corticoides 1-2 meses si coriorretinitis o proteinorraquia.

2. RN infectado asintomático.

P+S 12 meses: diaria entre 2- 6 meses. Completar 12 m. en días alternos

3. RN con infección dudosa asintomática.

P + S hasta que la IgG es negativa.

Se puede sustituir excepcionalmente por espiramicina en aquellas situaciones donde la serología gestacional es poco clara y el tratamiento anterior resulta tóxico

Pirimetamina. Dosis de carga: 2mg /kg/día durante 2 días. Después, 1mg/Kg/día en una sola dosis día. Después de 2-6m (según afectación), la dosis de 1 mg/Kg se puede dar en días alternos hasta completar 1 año. (Nota: si por el peso del niño hay dificultades prácticas en dar la tableta, dar cada 2 días en dosis acumuladas.)

Sulfadiazina. 80-100 mg/Kg/d. dividida en 2 dosis, durante 1 año (max 3 g).

Ac. folínico. 5 mg lunes, miércoles y viernes. Iniciar oral y pasar a i.m. si no respuesta (siempre acompañando a pirimetametamina.).

Espiramicina. 100 mg/Kg/día dividida en dos dosis.

Prednisona. Con coriorretinitis dar 1 mes, 1 mg/Kg/día dividida en dos dosis.

Pirimetamina. Daraprim ^R. comprimidos de 25 mg.

Sulfadiazina. Sulfadiazina Andreu ^R. comprimidos de 500 mg.

Acido folínico. Lederfolin ^R. comprimidos de 15 mg, ampollas 3 mg.

Tabla 6. Prevención de la toxoplasmosis en la gestante no inmune.

(Consejos profilácticos).

Se indicaran a toda mujer embarazada que presente una serología de IgG negativa .
(gestante no inmune)

1. Consumir únicamente carne cocinada a más de 66° C (bien hecha) o carne congelada en cámara frigorífica (el parásito se destruye a -20° C en 24h).
2. Lavar las frutas y verduras, fundamentalmente aquellas que puedan estar ensuciadas por restos de tierra.
3. Lavarse las manos después de haber tocado carne cruda o verduras
4. Evitar el contacto con gatos desconocidos. Si se posee gato, manipular el animal con guantes, desinfectando sus utensilios con agua hirviendo o lejía.
5. Si se realizan labores de jardinería o similares, protegerse las manos con guantes.
6. No consumir embutido, fundamentalmente casero.