

Toxoplasmosis y embarazo

Juan Gabriel Álvarez Sánchez

Residente de ginecología y obstetricia,
Universidad de Antioquia

Introducción

El acrónimo TORCH (Toxoplasmosis, Otros [la más frecuente varicela, sífilis y zika], rubéola, citomegalovirus y herpes simple) hace referencia al grupo de infecciones que pueden producir alteraciones congénitas graves cuando se adquieren durante la gestación, especialmente antes de las 20 semanas⁽¹²⁾.

Aunque algunas de estas infecciones producen anomalías ecográficas y alteraciones fetales similares, cada una de ellas resulta en una patología neonatal específica.

La toxoplasmosis es una zoonosis, causada por *Toxoplasma gondii*, un parásito intracelular obligado que puede presentarse en tres formas: el ooquiste (en cuyo interior se encuentran los esporozoitos o formas latentes) que se encuentra en las heces de los gatos, los taquizoitos (forma de división rápida, diseminación en el organismo y de paso transplacentario) y los bradizoitos (una forma de crecimiento lento) observado en los quistes de los tejidos del huésped (carne)⁽⁵⁾.

Teniendo en cuenta lo anterior, las rutas principales de transmisión son la ingesta de productos cárnicos poco cocidos, la ingestión materna de esporozoitos por el consumo de tierra o agua contaminada, frutas o vegetales contaminados por el suelo y la transmisión vertical⁽⁸⁾.

En Francia, la seroprevalencia es >50% donde la ingesta de carne cruda es frecuente y en América latina y África subsahariana donde los gatos son numerosos y el clima es favorable para la supervivencia de los ooquistes. En Estados Unidos, el 15% de las mujeres en edad fértil (15 a 44 años) se infectan con *T. gondii*, con incidencia de toxoplasmosis congénita que se estima en 400 a 4.000 casos nuevos por año⁽⁵⁾.

En Colombia, más de la mitad de las mujeres embarazadas poseen anticuerpos anti-Toxoplasma, lo cual indica una alta exposición y circulación del parásito en el país. De estas, entre el 0,6 y el 3% adquieren la infección durante el embarazo y hay datos acerca de diferencias en la frecuencia de la infección teniendo en cuenta la baja o alta precipitación de lluvias por ciudad⁽¹¹⁾.

Factores de riesgo y prevención

La toxoplasmosis es una enfermedad altamente prevenible y el reconocimiento de los factores de riesgo de la infección permiten sugerir recomendaciones para la prevención.

Si bien existe evidencia de que la prevalencia de la toxoplasmosis se incrementa con la edad o con una respuesta inmune deficiente, las estrategias de prevención primaria están dirigidas a modificar los factores de riesgo relacionados con la adquisición. La Guía de Práctica Clínica Co-

lombiana (GPCC) propone dentro del control prenatal, realizar las siguientes recomendaciones para prevenir la infección: consumo de carnes bien cocinadas, consumo de agua potable (filtrada o hervida, la clorificación es insuficiente), manejo higiénico de los alimentos y lavado de manos posterior a actividades de jardinería y manipulación de animales (gatos)(9).

A pesar de la evidencia de estudios observacionales acerca de la efectividad de que las estrategias mencionadas

reducen efectivamente la toxoplasmosis congénita, varias revisiones (incluida Cochrane) sugieren que las debilidades en el diseño de los diversos estudios impiden dicha conclusión; sin embargo, diversas sociedades como la *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG, por sus siglas en inglés) (2015) y *The Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada* (SOGC, por sus siglas en inglés) (2018), las siguen recomendando en sus guías de manejo **(ver tabla 1)**.

Tabla 1. Recomendaciones higiénicas y dietéticas específicas para las mujeres embarazadas para evitar la infección primaria por *T. gondii*

- Use guantes y limpie bien las manos y las uñas cuando manipule material potencialmente contaminado por heces de gato (arena, suelo, jardinería).
- Reduzca el riesgo de exposición de los gatos domésticos al mantener a todos los gatos en lugares cerrados.
- Suministre a los gatos domésticos únicamente alimentos cocidos, en conserva o secos.
- Cambie la basura y deshágase de las heces de gato (usar guantes) cada 24 horas.
- Desinfecte la bandeja de arena para gatos vacía con agua casi hirviendo durante 5 minutos antes de rellenar.
- Coma solo carne bien cocida (>67°C/53°F).
- Congele la carne al menos -20°C/-4°F, también mata los quistes de *T. gondii*.
- Limpie las superficies y los utensilios que hayan estado en contacto con la carne cruda.
- No consuma huevos crudos ni leche cruda.
- Lave las frutas y verduras crudas antes de consumirlas.
- Prevenga la contaminación cruzada: limpie bien las manos y utensilios después de tocar carne cruda o verduras.
- No beba agua potencialmente contaminada con ooquistes.
- Sea consciente de que el proceso de curado, ahumado o secado de la carne no resulta en un producto libre de quistes.
- La refrigeración y la cocción en horno microondas no destruye el parásito (todavía viable después de 68 días a +4°C).

Fuente: adaptada de Paquet C, Yudin MH. No. 285-Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. *J Obstet Gynaecol Can.* 2018;40(8):e687-93.

Manifestaciones clínicas

La presentación clínica en las mujeres embarazadas no difiere de la población inmunocompetente, pues en más del 90 % de los casos es asintomática y autolimitada⁽⁵⁾.

En el 10% restante, la toxoplasmosis se presenta como una linfadenopatía cervical; otros síntomas incluyen fiebre, malestar general, sudoración nocturna, mialgias, hepatoesplenomegalia y muy rara vez coriorretinitis⁽⁵⁾.

En gestantes inmunocomprometidas (VIH o trasplantadas), por lo general, las manifestaciones clínicas son de mayor severidad tales como: encefalitis, miocarditis, neumonitis, polimiositis o hepatitis, tanto en infección aguda o reactivación de la infección latente⁽⁵⁾.

El periodo de incubación luego de la exposición es de 5 a 18 días. La transmisión materno fetal ocurre entre 1 y 4 meses luego de la colonización de la placenta por los taquizoitos y causa infección fetal posterior; lo cual ocurre entre el 20 y el 50% sin tratamiento⁽⁸⁾.

Cuanto más tardía sea la infección materna, mayor será el riesgo de transmisión. La tasa de transmisión vertical aumenta del 10 al 15% en el primer trimestre, hasta el 44% en el segundo trimestre y es >70% en el tercer trimestre⁽¹³⁾, sin embargo, la severidad de la infección fetal es inversamente proporcional a la edad gestacional de transmisión: a menor edad gestacional mayores serán las secuelas y complicaciones fetales⁽¹⁴⁾.

Alrededor del 90% de los neonatos infectados no tienen signos clínicos, sin embargo, hasta el 30% desarrollarán secuelas, incluyendo coriorretinitis y posterior deterioro visual severo, pérdida de audición o retraso grave del neurodesarrollo⁽³⁾.

Otras manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis congénita incluyen erupción cutánea, hepatoesplenomegalia, ascitis, fiebre, calcificaciones periventriculares, ventriculomegalia y convulsiones.

Diagnóstico materno

Actualmente, la ACOG y la SOGC no recomiendan la tamización de rutina para la toxoplasmosis en las gestantes de bajo riesgo; ahora bien, dada la alta prevalencia en nuestro medio, la RIAS (*Ruta integral de atención en salud*) materno perinatal colombiana recomienda la realización de esta a todas las gestantes. Aunque el aislamiento de *T. gondii* en la sangre y los fluidos corporales establecen la presencia de infección aguda; las pruebas serológicas para la detección del anticuerpo específico contra *T. gondii* es el principal método diagnóstico en el entorno clínico. Por eso, al momento del ingreso al control prenatal se recomienda realizar IgG e IgM para Toxoplasma⁽¹⁾.

Los anticuerpos IgM aparecen a partir del quinto día de la infección aguda, alcanzando niveles máximos después de 1 a 2 meses y comienzan a descender a partir del cuarto mes, aunque los títulos elevados pueden persistir por meses o años luego de la misma⁽⁵⁾.

Los anticuerpos IgG aparecen luego de la IgM, detectados entre la primera y la segunda semana después de la infección, con pico máximo entre las 12 semanas y los 6 meses, confieren inmunidad⁽⁵⁾.

Los anticuerpos IgA tienen un comportamiento similar a la IgM.

Un resultado IgG positivo e IgM negativo, indica primoinfección previa al embarazo y no requiere estudios adicionales y, en caso de que nos encontremos frente a un resultado IgG e IgM negativo (ausencia de infección o infección aguda reciente sin tiempo suficiente para seroconversión) se recomienda realizar IgM mensual hasta la finalización del embarazo^(1,9).

Ante un resultado IgG negativo e IgM positivo, debemos repetir la IgG en 2 a 3 semanas y en caso de que los resultados permanezcan igual, estamos frente a una IgM natural y se continúa el seguimiento con IgG mensual⁽¹⁾.

Si los resultados de las pruebas IgG e IgM son positivos, la RIAS materno perinatal colombiana recomienda la realización de la prueba de avidéz IgG si la edad gestacional es < de 16

semanas, para determinar cuándo la infección pudo haber ocurrido. La avidéz baja es indicativa de primoinfección reciente y la avidéz alta nos habla de infección crónica(1,9).

Sin embargo, si la edad gestacional es >16 semanas, se recomienda la realización de IgA para confirmar antigüedad de la infección dado que una prueba de avidéz alta no permite descartar infección al inicio de la gestación(1,9,11).

Diagnóstico fetal

Se debe descartar infección fetal a través de las pruebas de amplificación de ácido desoxirribonucleico de *Toxoplasma gondii* por PCR en líquido amniótico (amniocentesis) cuya sensibilidad oscila entre el 81 y el 90% con una especificidad del 96 al 100%, luego de confirmar la infección aguda materna, en caso de que las pruebas serológicas no puedan confirmar o excluir una infección aguda y ante la presencia de hallazgos anormales al ultrasonido sugestivos de infección por toxoplasmosis(5).

Debemos recordar que la amniocentesis para la identificación de la infección por *T. gondii* debe ofrecerse después de 18 semanas de gestación por la alta tasa de resultados falsos positivos y a no menos de 4 semanas del momento del diagnóstico.

Así mismo, se recomienda el seguimiento de la gestante con ecografía de morfología fetal por personal especializado y entrenado cada 2 o 3 semanas para definir la severidad y el compromiso fetal en presencia de pruebas positivas para infección por toxoplasma(5).

Los hallazgos por ecografía asociados a toxoplasmosis son: ventriculomegalia, calcificaciones intracraneales, microcefalia, ascitis, hepatoesplenomegalia y restricción del crecimiento intrauterino(12).

Tratamiento

Luego de confirmar la infección materna, se debe instaurar el tratamiento para reducir la transmisión fetal, el cual se

obtiene si se inicia antes de la tercera semana de seroconversión (luego de este periodo de infección existe incertidumbre sobre el beneficio de este)(13) y para disminuir las secuelas neurológicas graves y muerte postnatal(14).

Las gestantes con infección aguda por toxoplasma deben tratarse con espiramicina con el fin de reducir la transferencia parasitaria transplacentaria. La espiramicina es un antibiótico macrólido que se concentra y no atraviesa fácilmente la placenta; la dosis recomendada es de 3 g al día durante todo el embarazo sino se confirma infección fetal(9).

La infección fetal por toxoplasmosis debe ser tratada con una combinación de pirimetamina, sulfadiazina y ácido fólico, porque este régimen erradica con mayor efectividad los parásitos en el feto, además de disminuir la gravedad de la enfermedad en el feto afectado. Los neonatos con toxoplasmosis congénita deben recibir igual esquema de tratamiento farmacológico por un año(5,12).

La pirimetamina es un antagonista del ácido fólico que puede causar supresión de la médula ósea reversible causando anemia macrocítica, neutropenia e incluso agranulocitosis(11). Es teratogénica en animales, motivo por el cual se contraindica en el primer trimestre. La prevención de estos trastornos hemáticos se basa en la administración concomitante de ácido fólico y la vigilancia del recuento celular. Es muy eficaz contra los taquizoítos, pero no tiene acción sobre los quistes.

Las sulfamidas (sulfadiazina, sulfametoxazol y sulfadoxina), antagonistas del ácido fólico, actúan sinérgicamente con la pirimetamina contra los taquizoítos y no se usan como monoterapia. Están contraindicadas en caso de alergia a las sulfamidas o de déficit de glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD)(11).

Varios regímenes se han propuesto; en Estados Unidos, el comité de enfermedades infecciosas recomienda:

Pirimetamina 100 mg/día en 2 dosis por 2 días, seguido de 50 mg/día más sulfadiazina 75 mg/kg DU, seguido de 100 mg/kg/día en 2 dosis (máximo 4 g al día) más ácido fólico de 10 a 20 mg/día.

En Francia el esquema más común es el siguiente:

Pirimetamina 25 mg/día más sulfadiazina 4 g/día en 2 o 4 dosis más ácido fólico 10 a 20 mg/día.

En Colombia, el medicamento disponible es el Falcidar (pirimetamina 25 mg más sulfadoxina 500 mg) y la dosis usual es de 3 tabletas cada 4 días más ácido fólico 10 a 20mg/día(10).

Si bien otros medicamentos como la azitromicina y la claritromicina han sido estudiados; se necesitan más estudios para evaluar su efectividad como una alternativa eficaz a la espiramicina.

En las mujeres con **alergia o intolerancia a la espiramicina**, se recomienda azitromicina 500 mg cada 24 a 48 horas o sulfadiazina 1 g cada 8 horas más clindamicina 300 mg cada 6 horas o cotrimoxazol 160/800 mg cada 8 horas(11).

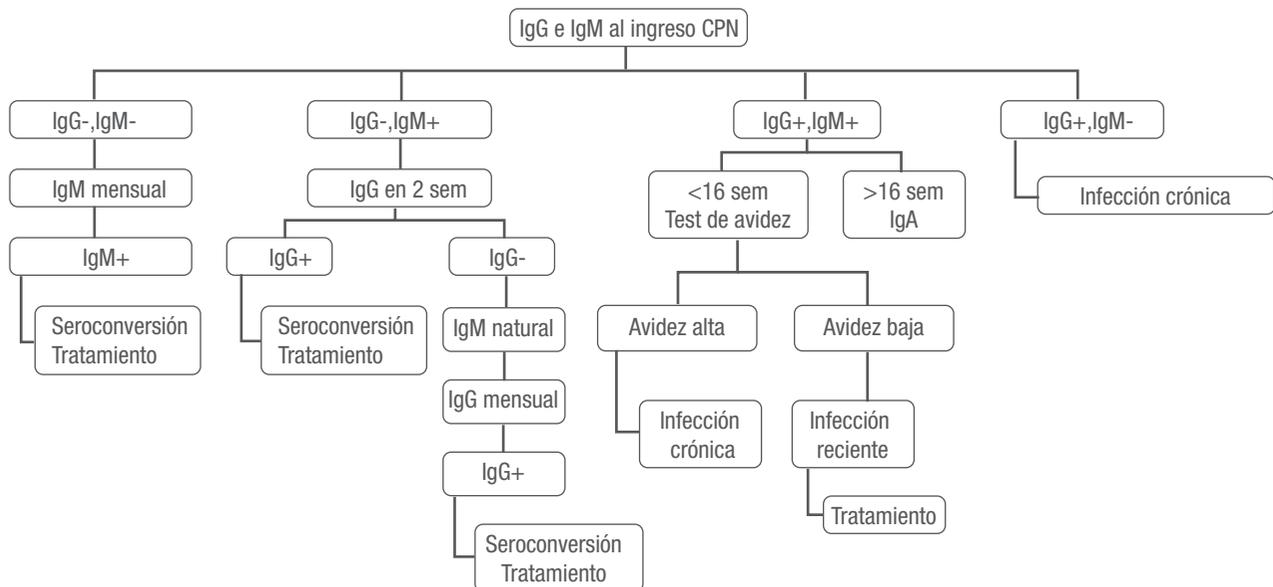
Si **alergia a sulfamidas**: pirimetamina 50 mg/día (más ácido fólico) más clindamicina 300 mg cada 6 horas(11).

Si **alergia a pirimetamina**: cotrimoxazol 160/800 mg cada 8 horas(11).

En octubre de 2018 fue publicado *TOXOGEST Study Group*; un RCT multicéntrico que incluyó 36 centros europeos y 143 pacientes, cuya hipótesis fue demostrar si el uso de pirimetamina más sulfadiazina sería más efectiva para reducir el riesgo de transmisión transplacentaria de toxoplasmosis, el cual posee fortalezas y falencias metodológicas que no permitieron aclarar su asociación con una menor incidencia de toxoplasmosis congénita comparado con el uso de espiramicina(2-4).

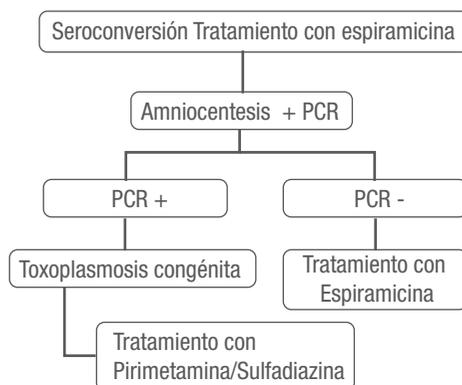
La exposición a sulfadiazina más pirimetamina amerita seguimiento clínico y paraclínico estrecho para la detección de desenlaces adversos maternos, que deben ser estudiados para definir costo beneficio y costo efectividad; aunado a las barreras administrativas existentes en nuestro medio, por lo cual, continúan vigentes las recomendaciones mencionadas en el presente artículo.

Figura 1. Flujoograma de atención para el diagnóstico de la toxoplasmosis durante el embarazo



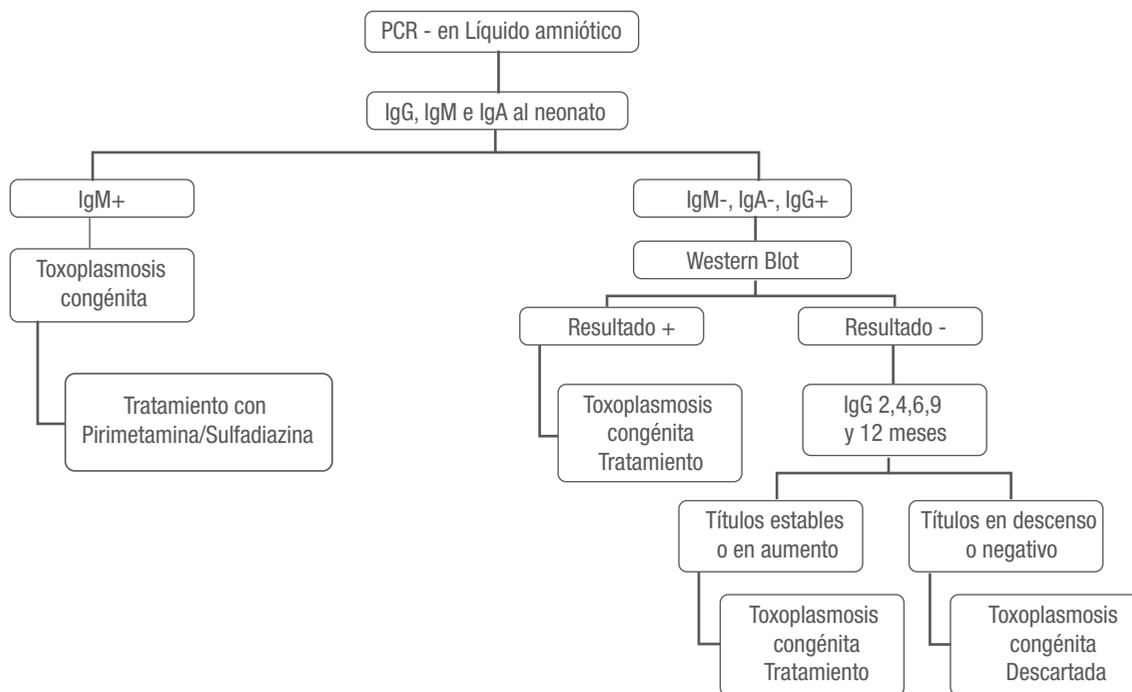
Fuente: adaptado de Cortés JA, Gómez JE, Silva PI, Arévalo L, Arévalo Rodríguez I, Álvarez MI, et al. Integral Care Guidelines for the prevention, early detection and treatment of pregnancy, partum and puerperium complications: Section on toxoplasmosis in pregnancy. Infectio.2012;16(4):230-46.

Figura 2. Flujoograma de atención para el tratamiento de la toxoplasmosis durante el embarazo



Fuente: adaptado de Cortés JA, Gómez JE, Silva PI, Arévalo L, Arévalo Rodríguez I, Álvarez MI, et al. Integral Care Guidelines for the prevention, early detection and treatment of pregnancy, partum and puerperium complications: Section on toxoplasmosis in pregnancy. Infectio.2012;16(4):230-46.

Figura 3. Flujoograma de atención para el diagnóstico de la toxoplasmosis congénita en el recién nacido



Fuente: adaptado de Cortés JA, Gómez JE, Silva PI, Arévalo L, Arévalo Rodríguez I, Álvarez MI, et al. Integral Care Guidelines for the prevention, early detection and treatment of pregnancy, partum and puerperium complications: Section on toxoplasmosis in pregnancy. Infectio.2012;16(4):230-46.

Referencias bibliográficas

1. Resolución 003280 de 2018. Lineamiento técnico y operativo de la ruta integral de atención en salud materno perinatal. Bogotá: Ministerio de Salud y Protección Social.
2. Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, Laurichesse-Delmas H, Winer N, Mesnard L, et al. Prenatal therapy with pyrimethamine sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(4):386.e1-9.
3. Montoya, JG. Systematic screening and treatment of Toxoplasmosis during pregnancy: is the Glass half full or half empty? *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(4):315-9.
4. Grillo-Ardila CF. Administración antenatal de pirimetamina más sulfadiazina frente a la terapia con espiramicina, para reducir la infección fetal por toxoplasma. Un ensayo clínico controlado evaluó la seguridad y la efectividad de esta intervención [internet]. Federación Colombiana de Obstetricia y Ginecología [citado 2019 ene. 30]; 2018. Disponible en: <https://bit.ly/20XD4R5>
5. Paquet C, Yudin MH. No. 285-Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. *J Obstet Gynaecol Can*. 2018;40(8):e687-93.
6. Zhang K, Lin G, Han Y, Li J. Serological diagnosis of toxoplasmosis and standardization. *Clin Chim Acta*. 2016;461:83-9.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 151: Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy. 2015;125(6):1510-25.
8. Mandelbrot L. Toxoplasmosis y embarazo. EMC. 2014;50(4):1-12.
9. Ministerio de Salud y Protección Social. Infecciones en el embarazo: toxoplasmosis. En: Guía de Práctica Clínica (GPC) para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio. Bogotá: autor; 2013.
10. Paternina Vivero C. Guía de manejo de toxoplasmosis en el embarazo. Bogotá: Secretaría Distrital de Salud-Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología; 2013.
11. Cortés JA, Gómez JE, Silva PI, Arévalo L, Arévalo Rodríguez I, Álvarez MI, et al. Integral Care Guidelines for the prevention, early detection and treatment of pregnancy, partum and puerperium complications: Section on toxoplasmosis in pregnancy. *Infectio*.2012;16(4):230-46.
12. Hospital Sant Joan de Déu. Protocolo infecciones TORCH y por parvovirus b19 en la gestación. Barcelona: Unidad Clínica de Infecciones Perinatales;

13. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group¹, Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2007 Jan 13; 369(9556):115-22.
14. European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT). Cortina-Borja M1, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W, Malm G, Salt A, Freeman K, Petersen E, Gilbert RE; Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med*. 2010 Oct 12;7(10).