

# Carolina Rodríguez Vásquez

Residente de Ginecología y Obstetricia Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

### Introducción

La infección por toxoplasma gondii, una de las zoonosis más frecuentes en el mundo, causa infección aguda en los adultos inmunocompetentes que suele ser asintomática, pero la infección durante el embarazo puede llevar a transmisión vertical, con consecuencias principalmente para el neurodesarrollo del feto. En Colombia se reportan altas tasas de infección en la población adulta, lo que lleva a seroprevalencias altas, infecciones en el embarazo de hasta un 3 %, con una tasa de infección congénita de 3 por cada 1.000 nacidos vivos (1).

### **Generalidades**

Toxoplasma gondii es un parásito intracelular obligado del género apicomplexa que tiene distribución mundial. Su hospedero definitivo son los felinos, donde puede completar su ciclo vital, pero puede infectar múltiples huéspedes intermedios, entre ellos el humano.

Los felinos luego de la infección primaria expulsan en las heces millones de oocitos que se vuelven infecciosos luego de tres a cinco días en la tierra, donde pueden sobrevivir hasta un año. En los humanos, la infección se da por consumo de carne mal cocida de hospederos infectados o por consumo de alimentos no cocidos o agua, contaminados con ooquistes. Una vez en el intestino delgado invade la lámina propia para luego infectar eritrocitos, macrófagos y neutrófilos, posteriormente ingresa a la sangre y al sistema linfático e infecta al hígado, bazo, pulmones y en algunos casos el cerebro. En las células nucleadas forman quistes que permanecen como infección latente por el resto de la vida. En los humanos otra fuente de transmisión es el trasplante de órganos sólidos, evento que ocurre rara vez (2).

El mecanismo de transmisión vertical se da durante la infección aguda en mujeres susceptibles, se ha reportado además en algunos casos de infección muy cercana al embarazo y en mujeres con infección crónica en estado de inmunosupresión. El parásito atraviesa la placenta e ingresa a la circulación fetal, con lo que puede causar desde infección asintomática, neuroocular o una respuesta inflamatoria que lleve al aborto o a la muerte fetal. La gravedad de la infección dependerá del momento, al ser más graves las infecciones adquiridas durante el primer trimestre; y del genotipo involucrado, ya que los tipos I y II se han asociado a enfermedad más grave (3).

### Manifestaciones clínicas

### Infección aguda

La presentación clínica es muy variable, va desde la infección asintomática en adultos inmunocompetentes a compromiso sistémico grave, usualmente en inmunocomprometidos. En ocasiones la mujer puede presentar síntomas inespecíficos similares a un cuadro gripal con fiebre, cefalea, fatiga, odinofagia, dolor muscular, erupción maculopapular difusa y linfadenopatías cervicales o generalizadas. En inmunocomprometidos puede presentarse como encefalitis, neumonitis, miocarditis o hepatitis, enfermedad ocular (uveítis, coriorretinitis, pérdida visual) o polimiositis (4).

La infección aguda resuelve usualmente sin tratamiento, en los casos graves puede llegar a necesitar antiparasitarios. Posteriormente se entra a un estado de infección crónica asintomática, que puede tener reactivación en estados de inmunosupresión, en la que también se ha descrito transmisión vertical (6).

### Infección congénita

La infección congénita se manifiesta de diferentes formas. Posterior a la infección fetal se da un periodo de incubación de 4 a 21 días. El 90 % de las infecciones congénitas son asintomáticas al nacimiento y se identifican luego de la tamización de las madres en el control prenatal. La triada clásica descrita que consiste en coriorretinitis, calcificaciones intracraneales e hidrocefalia es más frecuente en las infecciones adquiridas en el primer trimestre, no diagnosticadas y que no reciben tratamiento. Otras manifestaciones graves son convulsiones, linfadenopatías generalizadas, ictericia, anomalías hematológicas como trombocitopenia o anemia, entre otras. En un pequeño porcentaje puede estar asociada a aborto, óbito fetal o prematuridad (7). En los niños que presentan infecciones asintomáticas pueden presentar secuelas a largo plazo de la visión, el oído y el neurodesarrollo (8). La probabilidad de adquirir una infección congénita aumenta conforme avanza la edad gestacional a la que se adquiere la infección materna, pero el compromiso fetal es mucho mayor en las infecciones más tempranas (5,6).





## Tamización y diagnóstico

A pesar de que la toxoplasmosis es una enfermedad presente en todo el mundo, las recomendaciones de tamización de infección aguda por toxoplasmosis en la gestación no son universales y cada país tiene sus propias guías para este propósito, según la prevalencia de la enfermedad y de las cepas circulantes, ya que algunas son más virulentas, como es el caso de las descritas en Sur América y en Europa. En Colombia, se recomienda la tamización para inmunidad e infección aguda en todas las embarazadas basada en la interpretación de las inmunoglobulinas G y M medidas por medio de ELISA (1).

Una semana después de una infección aguda se eleva la IgM, y puede permanecer elevada por años. La IgG se eleva a las dos a cuatro semanas aproximadamente, continúa elevándose por 8 semanas y luego permanece positiva en niveles bajos por el resto de la vida.

Cuando una mujer tenga deseo de embarazo debe realizarse medición de IgG; un resultado positivo se considera no susceptible a infección aguda y no se recomienda tamización durante la gestación. En las embarazadas se recomienda la identificación de inmunidad previa con IgG e IgM solicitada en el primer control prenatal. En el caso de IgG positiva e IgM negativa se considera con inmunidad previa y no requiere exámenes adicionales.

Cuando se tiene IgG negativa e IgM positiva existen dos posibilidades, la primera que se esté ante una infección aguda por lo que se realizará un seguimiento de IgG, que en caso de ser positiva demostrará seroconversión y se iniciará tratamiento. Si la IgG persiste negativa se está ante un caso de IgM natural, que se describe como anticuerpos IgM que reconocen al toxoplasma sin haber tenido la infección, y como esta permanecerá positiva, el seguimiento de esta mujer que se considera susceptible se hará de forma mensual con IgG (10).

Cuando IgG e IgM son negativas se considera que es susceptible, por lo que se darán recomendaciones para evitar la infección aguda y se realizará tamización regular con IgM, ya que al tratarla dentro de las primeras tres semanas disminuye el riesgo de transmisión fetal. En Colombia se solicita la IgM de forma mensual; en caso tal de tener IgM positiva en el seguimiento se iniciará tratamiento.

Si los resultados de laG e laM son positivos, se debe determinar en qué momento fue adquirida la infección; si previo a la gestación o durante esta, va que la infección crónica confiere muy bajo riesgo de infección fetal en individuos inmunocompetentes. Dado que la IgM puede permanecer positiva por años, la temporalidad de la infección se determinará durante las primeras 16 semanas con la prueba de avidez de IgG. En infecciones ocurridas más allá de las 16 semanas, la avidez de la loG por el parásito será alta, con lo que se puede interpretar como una infección adquirida previa a la gestación. En caso de que IgG e IgM sean positivas luego de las 16 semanas, el diagnóstico se apoyará con determinación de la IgA, que tiene un comportamiento similar a la IgM en la infección natural, pero se negativiza más rápidamente (1). La IgA ha perdido en los últimos años soporte y en algunas guías va no se recomienda su medición (9). **Figura 1.** 

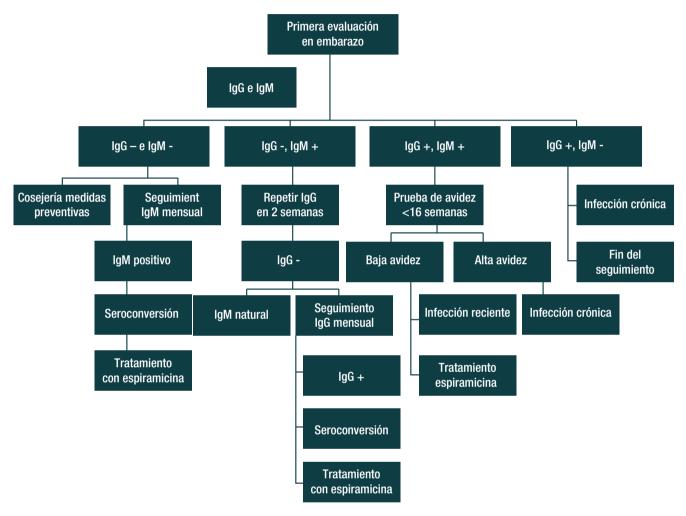


Figura 1. Flujograma de atención para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis durante el embarazo. Adaptado de *Guía integral para toxoplasmosis durante el embarazo. Asociación Colombiana de Infectología, J.A. Cortés et al.* 2012;16(4):230–246

Una vez se diagnostica la infección aguda en la madre se debe evaluar la infección fetal. La herramienta diagnóstica disponible es la PCR para toxoplasma en líquido amniótico obtenido por amniocentesis. Esta debe realizarse idealmente luego de dos a cuatro semanas de diagnosticarse la infección materna y por encima de la semana 18.

Se recomienda, además, la valoración ecográfica fetal en el segundo trimestre ya que la infección fetal por toxoplasma también puede sospecharse por hallazgos en ecografía. Los más frecuentes son la dilatación ventricular y los focos hiperecogénicos intracerebrales. Otros hallazgos por los

que puede sospecharse son la restricción del crecimiento intrauterino, el hidrops fetal, entre otros. En caso de encontrar estos hallazgos ecográficos se debe realizar el estudio de inmunoglobulinas en la madre para luego determinar si se realiza amniocentesis para confirmar la infección fetal (9).

## **Tratamiento**

Una vez se diagnóstica la infección materna se debe iniciar tratamiento para prevenir la infección fetal. Las opciones de tratamiento incluyen la espiramicina y la pirimetamina sulfadiazina. La espiramicina es el medicamento de elección





para prevenir la transmisión materno fetal, ya que tiene menos efectos adversos y puede ser administrada desde el primer trimestre. Se debe iniciar lo más pronto posible en dosis de 3 gramos al día dividido en tres dosis. La espiramicina se continuará hasta tener el resultado de la PCR para toxoplasma en líquido amniótico (1).

Si se confirma infección fetal se debe realizar cambio de terapia a pirimetamina sulfadiazina con ácido folínico, ya que la espiramicina no cruza adecuadamente la placenta. Además, se debe continuar el seguimiento ecográfico cada tres semanas.

El efecto adverso más frecuente de la sulfadiazina es el rash, pero dado que puede aparecer toxicodermia, si se presenta.

se debe suspender. La pirimetamina puede generar supresión medular por lo que se debe realizar al inicio de la terapia un hemograma semanal, si se encuentra disminución de alguna de las líneas celulares se debe aumentar la dosis de ácido folínico, en caso de ser grave o no responder al aumento se debe suspender la terapia (11).

Si no se tiene disponible la pirimetamina sulfadiazina se puede utilizar de forma temporal trimetroprim sulfametoxazol, y regresar nuevamente a la pirimetamina una vez esté disponible. De igual forma en caso de alergia a la espiramicina o falta de disponibilidad, se puede utilizar azitromicina (**Tabla 1**). El Falcidar®, una combinación de pirimetamina—sulfadoxina, se ha descrito como alternativa para el tratamiento, pero no cuenta con estudios que avalen su uso (9).

| Medicamento                             | Dosis                                |
|-----------------------------------------|--------------------------------------|
| Primer trimestre sin infección fetal    |                                      |
| Espiramicina o                          | 1 gr c/8 h (9 millones de UI al día) |
| Azitromicina o                          | 500 mg/24-48 h vía oral (VO)         |
| Trimetroprim                            | 800/160 mg cada 12 horas VO          |
| Sulfametoxazol                          |                                      |
| 2do y 3er trimestre con infección fetal |                                      |
| Pirimetamina +                          | 50 mg cada 24 h                      |
| Sulfadiazina +                          | 3 gr cada 24 h                       |
| Ácido folínico                          | 50 mg semanales                      |
| 0                                       |                                      |
| Trimetroprim Sulfametoxazol             | 800/160 mg cada 12 h VO              |

Tabla 1. Esquemas de tratamiento toxoplasmosis gestacional. Construcción propia.

Si la PCR en líquido amniótico es negativa, se puede interpretar como que no se ha dado infección fetal, y si la infección se documentó en primer trimestre el riesgo de infección fetal es muy bajo, por lo que se puede suspender la espiramicina. Algunos autores consideran que el resultado negativo puede ser un falso negativo o puede haber infección fetal luego de la amniocentesis, por lo que recomiendan continuarla, dado que la espiramicina es bien tolerada y tiene pocos efectos adversos (1).

Para las mujeres que tienen evidencia de infección aguda pero no desean realizarse amniocentesis, se tienen dos opciones de manejo. Se puede asumir que el feto está infectado y administrar pirimetamina sulfadiazina desde el diagnóstico, o se puede iniciar espiramicina y realizar seguimiento ecográfico fetal para definir signos de compromiso por toxoplasmosis, a saber, que la mayoría de los fetos infectados son asintomáticos y no tienen hallazgos en la ecografía (1,12).

De forma posnatal, los neonatos en los que se confirmó infección fetal deben recibir pirimetamina sulfadiazina durante un año para disminuir el compromiso ocular y del neurodesarrollo. Si la PCR fue negativa o no se realizó, se solicitan inmunoglobulinas neonatales IgG, IgM e IgA. Si tiene IgM e IgA positivas se inicia tratamiento, si son negativas se solicita Westerblot. Si es negativo se realiza seguimiento de IgG durante un año para confirmar o descartar la infección neonatal (13).

## Prevención

En las pacientes seronegativas se debe evitar adquirir la infección durante la gestación. Evitar las fuentes de infección como beber agua contaminada, comer carne mal cocida, verduras mal lavadas y lavarse las manos luego de realizar tareas de jardinería son las medidas más efectivas para evitar el contagio. El contacto con gatos solo ha demostrado una asociación débil para adquirir la infección aguda, ya que las heces de estos solo son infecciosas por tres semanas y luego de haber estado en contacto con la tierra, no en su estado fresco. Sin embargo, se recomienda que las embarazadas no cambien la caja de arena de los gatos y que se evite al máximo que estos salgan (14).

## Conclusión

La toxoplasmosis gestacional continúa siendo una enfermedad prevalente, dadas las características de los genotipos circulantes en Suramérica sigue siendo importante realizar de forma adecuada su tamización, diagnóstico, prevención y tratamiento con el fin de evitar la infección congénita, que puede tener consecuencias devastadoras para la salud visual y el neurodesarrollo de los neonatos. Poder interpretar de forma adecuada las pruebas diagnósticas disponibles puede marcar la diferencia en evitar la transmisión materno infantil de esta enfermedad.

# **Bibliografía**

- 1. Cortés, Jorge Alberto, et al. "Guía de atención integral para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto y puerperio: sección toxoplasmosis en el embarazo." Infectio 16.4 (2012): 230-246.
- 2. Tong, Wen Han, et al. "Behavioral biology of Toxoplasma gondii infection." Parasites & Vectors 14.1 (2021): 1-6.
- **3.** Matta, Sumit K., et al. "Toxoplasma gondii infection and its implications within the central nervous system." Nature Reviews Microbiology (2021): 1-14.
- **4.** Rojas-Pirela, Maura, et al. "Congenital Transmission of Apicomplexan Parasites: A Review." Frontiers in Microbiology 12 (2021).
- **5.** de Lima Bessa, Gabriella, Ricardo Wagner de Almeida Vitor, and Erica dos Santos Martins-Duarte. "Toxoplasma gondii in South America: a differentiated pattern of spread, population structure and clinical manifestations." Parasitology Research 120.9 (2021): 3065-3076.
- **6.** Rostami, Ali, et al. "Acute Toxoplasma infection in pregnant women worldwide: a systematic review and meta-analysis." PLoS neglected tropical diseases 13.10 (2019): e0007807.
- **7.** Hurt, Karel, et al. "Toxoplasmosis impact on prematurity and low birth weight." Plos one 17.1 (2022): e0262593.
- **8.** Khan, Khadija, and Wajihullah Khan. "Congenital toxoplasmosis: an overview of the neurological and ocular





manifestations." Parasitology International 67.6 (2018): 715-721.

- **9.** A. Goncé, M. López, L. Guirado. Infecciones Torch y por parvovirus B19 en la gestación. Universitat de Barcelona. (2021): 1-59.
- **10.** Pomares, Christelle, and Jose G. Montoya. "Laboratory diagnosis of congenital toxoplasmosis." Journal of clinical microbiology 54.10 (2016): 2448-2454.
- **11.** Ardabili, Sara, et al. "What obstetricians should be aware of: serious side effects of antibiotic toxoplasmosis treatment in pregnancy." BMJ Case Reports CP 14.3 (2021): e240809.
- **12.** Peyron, François, et al. "Maternal and congenital toxoplasmosis: diagnosis and treatment recommendations of a French multidisciplinary working group." Pathogens 8.1 (2019): 24.
- **13.** Mandelbrot, Laurent. "Congenital toxoplasmosis: What is the evidence for chemoprophylaxis to prevent fetal infection?." Prenatal Diagnosis 40.13 (2020): 1693-1702.
- **14.** Paquet, Caroline, and Mark H. Yudin. "No. 285-toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment." Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada 40.8 (2018): e687-e693.