

# Toxoplasmosis congénita. Una enfermedad con demasiados interrogantes

F. del Castillo Martín

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Infantil La Paz. Madrid. España.

La toxoplasmosis sería una enfermedad intrascendente si no fuera por dos situaciones concretas: la reactivación de la forma latente en los individuos muy inmunodeprimidos y la afectación fetal por la primoinfección de la mujer embarazada. Sin embargo, la primoinfección por *Toxoplasma gondii* suele ser asintomática en la mayoría de los adultos, por lo que sólo el estudio serológico puede poner de manifiesto la infección aguda de la madre y a partir de ella poder diagnosticar al feto. Pero la serología de la toxoplasmosis es compleja y a menudo difícil de interpretar. Existen cuatro anticuerpos específicos de utilidad clínica: IgG, IgM, IgA y, menos usada y poco útil, IgE<sup>1,2</sup>. La formación, el ascenso y la duración de los anticuerpos frente a la toxoplasmosis son totalmente diferentes a los de otras enfermedades infecciosas. La IgM tiene una duración superior a los 6 meses, incluso con algunas técnicas ésta puede llegar a los 2 años (se han descrito casos de 14 años de IgM positiva<sup>1</sup>), por lo que una positividad de IgM resulta poco útil para determinar el momento en que se produjo la infección. La IgA tiene una duración más corta, entre 4 y 5 meses, a pesar de lo cual tampoco resulta demasiado precisa. La IgG se eleva lentamente durante 2-4 meses, se mantiene alta entre 12 y 24 meses y después desciende para permanecer positiva toda la vida (salvo excepciones), por lo cual tampoco una cifra elevada supone infección aguda. Recientemente se ha introducido la determinación de la avidéz de IgG<sup>3</sup>. Una baja avidéz de IgG indica formación de anticuerpos inferior a 3 meses, lo que aproxima mucho el instante de la parasitemia. De esta manera, sólo la seroconversión de alguno de los anticuerpos, lo que es raro de observar<sup>2</sup>, o una baja avidéz de IgG pueden determinar con precisión el momento de infección de la mujer gestante.

Sin embargo, conocer cuándo se produjo la parasitemia resulta imprescindible para establecer el riesgo de infección fetal y las secuelas. Estudios clásicos<sup>4</sup>, corroborados por otros más recientes<sup>5</sup> demuestran que el riesgo de in-

fección fetal aumenta con la edad gestacional, mientras que la gravedad de las secuelas disminuye con ésta, siendo las formas subclínicas neonatales propias de la infección en el tercer trimestre. Algunos autores consideran que el período gestacional más crítico está entre las semanas 10 y 26, momento en que la placenta es ya grande como para infectarse y, al mismo tiempo, el feto es aún demasiado inmaduro y puede, por lo tanto, sufrir daños importantes<sup>6</sup>. Dado que es necesario saber con precisión en qué momento del embarazo se produce la infección y la sintomatología y la serología aislada ayudan poco al diagnóstico, se ha propuesto la monitorización serológica de la gestante. Esta propuesta teórica, no obstante, tiene muchos inconvenientes, como el gasto sanitario, las molestias y la inquietud de la mujer sometida a controles, el posible aborto durante la amniocentesis, si resulta necesario practicarla, o la interrupción equivocada del embarazo por un falso positivo. Todo esto ha originado un importante debate internacional sobre la necesidad de realizar controles en la mujer embarazada<sup>7</sup>. La mayoría de los autores están de acuerdo en que antes de tomar cualquier decisión sanitaria cada país debería conocer la prevalencia e incidencia de la toxoplasmosis gestacional. La incidencia y la prevalencia de la toxoplasmosis varía mucho de unos países a otros, incluso dentro del propio país, por lo que no se pueden hacer extrapolaciones. Las tasas de prevalencia más elevadas se encuentran en Francia y Centro América, con porcentajes superiores al 60%, mientras que en Reino Unido o Estados Unidos raramente superan el 20%<sup>8</sup>. Sin embargo, en un estudio realizado en nueve áreas geográficas de Estados Unidos se encontró una prevalencia del 8% en la zona del Pacífico y un 20% en el noreste del país<sup>9</sup>. La prevalencia puede llegar a ser el doble en poblaciones rurales respecto a las urbanas<sup>8</sup> y muy diferente en poblaciones de distinta raza dentro de una misma comunidad<sup>10</sup>. Todo esto está relacionado con los hábitos de alimentación cár-

**Correspondencia:** Dr. F. del Castillo Martín.  
Hospital Infantil La Paz.  
Pº de la Castellana, 261. 28046 Madrid. España.  
Correo electrónico: f.delcastillo@saludalia.com

Recibido en marzo de 2004.  
Aceptado para su publicación en abril de 2004.

nica, la ingestión de productos hortícolas contaminados con tierra, la presencia de gatos callejeros en el hogar, la ruralización de las viviendas y otros muchos factores menos determinados<sup>8,11</sup>. Por lo tanto, resulta imprescindible que cada país o cada región tenga su propia información epidemiológica y según ésta tomar las correspondientes decisiones obstétricas<sup>12</sup>. Sin embargo, los estudios epidemiológicos resultan caros, complejos y no siempre concluyentes para un mismo territorio. Por ejemplo, la incidencia puede ser de 2 por 1.000 gestantes o incrementarse a 5 por 1.000 gestantes según el modelo de cálculo utilizado<sup>13</sup>. En este mismo sentido, en Estados Unidos se han estimado cifras de toxoplasmosis congénita tan dispares como 400 a 4.000 casos anuales<sup>14</sup>. A pesar de todo debemos considerar que los datos sobre prevalencia e incidencia en mujeres fértiles o embarazadas son imprescindibles para establecer un programa de control en la gestante. Con estos datos se puede evaluar el coste-beneficio de las medidas, incluyendo los gastos sanitarios directos e indirectos, frente a las infecciones fetales y neonatales evitadas<sup>15</sup>. Países con altas tasas de incidencia como Francia, tienen incluido por ley el control de la embarazada, aunque no sin cierta controversia<sup>7</sup>, mientras que otros países con una incidencia inferior, este control no se ha considerado<sup>16</sup>.

En España la situación es poco conocida. La mayoría de los estudios son de prevalencia<sup>17,18</sup>, lo que resulta poco útil para tomar decisiones sobre el control de la embarazada, y, además, existen pocos estudios sobre la incidencia de toxoplasmosis gestacional y congénita. Un estudio muy reciente realizado en Madrid encuentra una incidencia real de toxoplasmosis gestacional basada en seroconversión del 1,9‰, que sube al 17‰ si se incluye la positividad de IgM<sup>19</sup>, lo que confirma la disparidad de datos según los criterios que se apliquen. Con el grado de conocimiento actual resulta difícil adelantar un consejo para nuestro país. Si se confirma un descenso de la infección<sup>18</sup> y la baja incidencia de toxoplasmosis gestacional y congénita<sup>19</sup>, los controles serológicos a la mujer embarazada en España no serían prácticos ni económicos. No obstante, el impacto y el miedo de obstetras y pediatras a las formas graves, así como la utilidad del tratamiento preventivo de la embarazada o la posible interrupción voluntaria del embarazo en casos extremos, inclinarían a muchos médicos por el control serológico de la gestante. Por ello creemos, tal y como aconsejan algunos autores<sup>13</sup>, que deben realizarse estudios epidemiológicos precisos en zonas concretas que abarquen una población adecuada, ni demasiado reducida, ni demasiado extensa. El diferente estado de ruralización de España y sus distintos hábitos alimentarios desaconsejan conductas generalizadas a todo el territorio nacional. Una zona adecuada para la emisión de directivas podría ser la autonómica, siempre que ésta fuera relativamente homogénea, ya que una autonomía demasiado heterogé-

nea podría resultar poco útil. La coincidencia de datos entre regiones podría ampliar las recomendaciones o, incluso, universalizarlas; pero lo que no es aconsejable son políticas personales o de centros sanitarios aislados, que sólo conducen a desinformación y desigualdad<sup>15</sup>.

Para finalizar, una pregunta que puede surgir en muchos de nosotros: ¿hay que estudiar a todo recién nacido de gestante infectada a pesar de que se encuentre asintomático? La respuesta es sí, siempre que la historia gestacional sea explícita o altamente sospechosa. El protocolo de estudio del recién nacido debe constar de analítica general, serología del cordón, que debe repetirse a la semana, con determinación de IgG, IgM y, si es posible, IgA, punción lumbar, fondo de ojo, ecografía cerebral o tomografía computarizada (TC). Una buena opción es incluir reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para toxoplasma en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo (LCR). Es lógico suponer que con todas estas determinaciones se pueda conocer si el niño está o no infectado en la mayoría de los casos. Sin embargo, la IgM e IgA pueden ser falsamente negativas entre el 20 y el 30% de recién nacidos infectados<sup>1,2,6</sup>, situación que se mejora si se incluye el estudio de PCR frente a toxoplasma<sup>20</sup>, aunque su negatividad tampoco descarta la infección del niño<sup>1</sup>. La inoculación al ratón de la sangre del cordón o de la placenta tienen una sensibilidad muy baja<sup>21</sup>, además de ser técnicamente caras y complejas. Todo esto nos conduce a que en un elevado número de casos el único método diagnóstico seguro en el niño nacido de madre con toxoplasmosis gestacional es el seguimiento de la IgG<sup>22</sup>. Algunos autores recomiendan estudiar en paralelo la carga de IgG materna y del niño, considerando a éste como infectado si su título resulta más elevado<sup>6</sup>, aunque esta técnica es poco útil en la práctica. Tampoco es útil la avidéz de la IgG al nacer, ya que las inmunoglobulinas maternas ocultan las del niño. Muy recientemente se ha descrito un método que permite diferenciar las inmunoglobulinas maternas de las infantiles<sup>23</sup>. Si esto se confirma, podría resultar de una valiosa ayuda en el diagnóstico del recién nacido con problemas diagnósticos, pero en el momento actual sólo la evolución de la IgG aclara si el niño está infectado.

En esa situación surge otra pregunta: ¿hay que tratar a los niños asintomáticos hasta que la evolución de la IgG determine la posible infección? Los investigadores se inclinan a realizar un tratamiento precoz desde el nacimiento<sup>6</sup>. La negatividad de la IgG puede retrasarse más de 1 año y en este tiempo presentarse una coriorretinitis. Sin embargo, el tratamiento es muy agresivo, con fármacos muy tóxicos, de preparación y administración difícil, con extracciones continuadas de sangre para control de la toxicidad. Además, la neutropenia es casi constante, incluso tan grave que requiere en ocasiones la administración de un estimulador de colonias de granulocitos. Si en esta situación la IgG se hace finalmente negativa, re-

sulta frustrante haber corrido todos esos riesgos e inconveniencias. Por ello, en los recién nacidos sin diagnóstico es aconsejable una buena información del embarazo y un estudio completo del recién nacido. Si el niño está asintomático y el estudio es negativo es importante conocer el mes de la infección gestacional. Es difícil que el recién nacido esté infectado si la infección materna ocurrió en las primeras semanas, pues, como hemos señalado, en esos momentos el daño fetal es habitual. En este caso se puede esperar la evolución de la IgG sin tratamiento. Si por el contrario, la infección materna tuvo lugar en el tercer trimestre, debe instaurarse un tratamiento temprano, aunque el laboratorio no confirme la infección, ya que en ese período gestacional se producen con frecuencia infecciones neonatales subclínicas. Una alternativa que se recomienda cuando se decide no tratar al recién nacido es la observación de la IgG en diferentes controles. Un descenso continuado del título en los primeros meses puede ser equivalente a una negatividad futura y, por consiguiente, el tratamiento puede esperar. Pero si la IgG se estabiliza, puede indicar infección fetal, y resulta aconsejable iniciar el tratamiento y hacer otro fondo de ojo. En cualquier caso, el niño nacido de madre con toxoplasmosis gestacional confirmada o posible debe ser vigilado y controlado hasta que la IgG se haga negativa. Existe información muy evidente de que muchos casos asintomáticos al nacer terminan por presentar lesiones, generalmente coriorretinitis, años más tarde<sup>24</sup>. Sólo la negatividad de la IgG permite tener la seguridad de que esto no va a ocurrir.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Joynson DHM, Guy EC. Laboratory diagnosis of toxoplasma infection. En: Joynson DHM, Wreghitt TG, editors. Toxoplasmosis. A comprehensive clinical guide. Cambridge: University Press, 2001; p. 296-318.
2. Wong SY, Remington JS. Toxoplasmosis in pregnancy. Clin Infect Dis 1994;18:853-62.
3. Lappalainen M, Koskela P, Koskiniemi M, Ämmälä P, Hiilesmaa V, Teramo K, et al. Toxoplasmosis acquired during pregnancy: Improved serodiagnosis based on avidity of IgG. J Clin Infect Dis 1993;167:691-7.
4. Desmond G, Couvreur J. Toxoplasmose congénitale. Étude prospective de l'issue de la grossesse chez 542 femmes atteintes de toxoplasmose acquise en cours de gestation. Ann Pédiatr 1984;31:805-9.
5. Hohlfield P, Daffos F, Costa JM, Thulliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. N Engl J Med 1994;331:695-9.
6. Remington JS, McLeod R, Desmont G. Toxoplasmosis. En: Remington JS, Klein JO, editors. Infectious disease of the foetus and newborn. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1995; p. 140-267.
7. Jeannel D, Costagliola D, Hubert B, Danis M. What is known about the prevention of congenital toxoplasmosis? Lancet 1990;336:359-61.
8. Hall S, Ryan M, Buxton D. The epidemiology of toxoplasmosis infection. En: Joynson DHM, Wreghitt TG, editors. Toxoplasmosis. A comprehensive clinical guide. Cambridge: University Press, 2001; p. 58-124.
9. Feldman HA. Toxoplasmosis: An overview. Bull N Y Acad Med 1974;50:111-27.
10. Pérez-Rendón González J, López Caminero A. Seroprevalencia de la toxoplasmosis humana en Ceuta. Atención Primaria 1992;9:109-10.
11. Del Castillo F, Herruzo R. Factores de riesgo de la toxoplasmosis en el niño. Enferm Infecc Microbiol Clin 1998;16:224-9.
12. Ambroise Thomas P, Pinon JM, Foulon W. Avant-propos. Arch Pédiatr 2003;10(Suppl 1):1.
13. Ho-Yen DO. Epidemiology of toxoplasmosis. Arch Pédiatr 2003;10(Suppl 1):3-4.
14. Jones JL, López A, Wilson M, Schulkin J, Gibbs R. Congenital toxoplasmosis: A review. Obstet Gynecol Surv 2001;56:296-305.
15. Ortega-Benito JM. Cribado prenatal de la toxoplasmosis congénita. Med Clin (Barc) 2001;116:385-9.
16. Pinon JM. Approche multidisciplinaire de la toxoplasmose congénitale. Différences dans les stratégies européennes. Arch Pédiatr 2003;10(Suppl 1):29.
17. Pumarola A, Salleras L, Vidal J, Canela M, Mas J, Jiménez de Anta MT, et al. Prevalencia de anticuerpos contra *Toxoplasma gondii*, *rubella*, *cytomegalovirus* y herpes simple en mujeres gestantes de Cataluña. Enferm Infecc Microbiol Clin 1989;7: 83-6.
18. Pujol-Riqué M, Quintó LI, Danés C, Valls ME, Coll O, Jiménez de Anta MT. Seroprevalencia de la toxoplasmosis en mujeres en edad fértil (1992-1999). Med Clin (Barc) 2000;115:375-6.
19. Fuentes I. Desarrollo de técnicas de ADN para el diagnóstico y caracterización de *Toxoplasma gondii*. Aplicación a estudios epidemiológicos [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense, 1999.
20. Fuentes I, Ladrón de Guevara C, Pérez C, Rodríguez M, Del Castillo F, Juncosa T, et al. Urine sample used for congenital toxoplasmosis diagnosis by PCR. J Clin Microbiol 1996;34: 2368-71.
21. Naessens A, Jenum PA, Pollak A, Decoster A, Lappalainen M, Villena I, et al. Diagnosis of congenital toxoplasmosis in the neonatal period: A multicenter evaluation. J Pediatr 1999;135: 714-9.
22. McAuley J, Boyer KM, Patel D, Mets MM, Swisher C, Roizen N, et al. Early and longitudinal evaluation of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: The Chicago collaborative treatment trial. Clin Infect Dis 1994;18:38-72.
23. 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;39:2267-72.
24. Wilson CB, Remington JS, Stagno S, Reynolds DW. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital toxoplasmosis infection. Pediatrics 1980;66:767-73.