



Preguntas y respuestas en farmacología clínica

## Tratamiento de la toxoplasmosis durante el embarazo

### Treatment of toxoplasmosis during pregnancy

Glòria Remesar Navarro e Imma Danés Carreras \*

Servicio de Farmacología Clínica, Fundació Institut Català de Farmacologia, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

#### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

##### Historia del artículo:

Recibido el 26 de mayo de 2009

Aceptado el 30 de julio de 2009

On-line el 12 de octubre de 2009

#### Pregunta

¿Hay que tratar la toxoplasmosis durante el embarazo? ¿Cuál es el tratamiento más adecuado?

#### Respuesta

La infección por *Toxoplasma gondii* es una parasitosis común que se adquiere por la ingestión de ooquistes excretados por gatos infectados (que contaminan la tierra o el agua) o por la ingesta de quistes que permanecen viables en la carne cruda o poco cocinada. También se puede adquirir intraútero por transmisión vertical cuando se produce una infección en la gestante. La infección aguda puede afectar a 2–8/1.000 mujeres embarazadas y en aproximadamente un tercio de éstas se produce una transmisión de la infección al feto, porque la forma invasiva (taquizoito) puede traspasar o infectar la placenta<sup>1</sup>. La primoinfección materna durante el embarazo aumenta el riesgo de aborto espontáneo, prematuridad, muerte perinatal y alteraciones orgánicas o del desarrollo psicomotor.

La seroprevalencia en Europa es alta, especialmente en los países del sur (un 54%), y disminuye con el aumento de latitud a un 5–10% en el norte de Suecia y Noruega<sup>2,3</sup>. En un estudio multicéntrico realizado en el área de Barcelona, para una población que representa el 28% de las gestantes de Cataluña, la seroprevalencia fue del 28,6% y la infección primaria adquirida durante el embarazo fue de 1,02/1.000 gestantes susceptibles<sup>4</sup>. La mayoría de las toxoplasmosis agudas se detectó por seroconversión durante el embarazo y en casi la mitad de los casos se registró transmisión fetal. Sólo una pequeña proporción (20%) de las

mujeres infectadas desarrollaron signos clínicos de infección. La infección fetal se diagnosticó mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa en una muestra de líquido amniótico obtenida por amniocentesis.

La probabilidad de infección transplacentaria es más alta si la infección materna tiene lugar durante el tercer trimestre del embarazo (65%), y aunque el recién nacido normalmente está asintomático, presenta una incidencia más alta de trastornos del aprendizaje y secuelas neurológicas crónicas<sup>5–7</sup>. En cambio, en el primer trimestre, el riesgo de infección fetal es menor (15%), pero las manifestaciones clínicas son más graves (aborto, muerte fetal intrauterina, calcificaciones intracerebrales, etc.). Esta diferencia de riesgo según el momento del embarazo en que se produzca la infección no se tuvo en cuenta al valorar los resultados de un estudio de cohortes en el que se ha basado, en gran medida, el tratamiento de mujeres gestantes con títulos altos de IgM o en quienes se identifica seroconversión durante el embarazo<sup>8</sup>. El tratamiento prenatal con espiramicina se asoció a una reducción del riesgo de infección congénita, pero en el grupo tratado la seroconversión se había producido al principio del embarazo y en el grupo no tratado se había producido mayoritariamente al final.

El fármaco habitualmente recomendado, si se trata la primoinfección durante el embarazo, es la espiramicina (2–3 g/día). Por sus características farmacológicas (alcanza concentraciones altas en la placenta, pero no en el líquido amniótico) se administra con el objetivo de reducir la transmisión materno-fetal del parásito. Se ha utilizado en un elevado número de mujeres embarazadas en estudios observacionales sin que haya indicios de que en las dosis utilizadas suponga un riesgo para el feto. Si además de seroconversión materna se diagnostica la infección fetal, o bien se detectan alteraciones fetales compatibles con toxoplasmosis congénita, algunos grupos sustituyen la espiramicina por pirimetamina y sulfadiazina (con suplementos de ácido fólico), si se ha superado ya el primer trimestre. Dado que la pirimetamina inhibe la dihidrofolato reductasa del protozoo y

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [icf.uab.es](mailto:icf.uab.es) (I. Danés Carreras).

también, en cierto grado, la de los mamíferos, no se recomienda durante las primeras semanas de gestación (algunos autores proponen esperar hasta la semana 18 y otros hasta la 14) precisamente por la toxicidad que esto puede suponer<sup>1,9,10</sup>. Aunque se han descrito casos de defectos en animales con su administración en dosis parecidas a las utilizadas en el hombre (hendidura palatina, hipoplasia mandibular, defectos de las extremidades y defectos del tubo neural), no se han descrito casos de teratogenia en humanos claramente atribuibles al fármaco, pero es un tratamiento que puede producir toxicidad hematológica, hepática y cutánea, principalmente. Algunos autores aconsejan alternar períodos de tratamiento con esta combinación con períodos de tratamiento con espiramicina.

Los estudios en los que se ha evaluado la eficacia y los riesgos del tratamiento de la seroconversión durante el embarazo son escasos, y los resultados difíciles de interpretar, porque son estudios observacionales en los que se comparan grupos con características basales diferentes y cuyos resultados no coinciden. Una revisión sistemática publicada hace ya 10 años concluyó que no está claro si el tratamiento prenatal reduce o no el riesgo de transmisión vertical<sup>11</sup>. Cinco de los 9 estudios identificados que cumplieran unos mínimos criterios de inclusión (aunque ninguno era aleatorizado) indicaban una reducción del riesgo de transmisión de la infección en el grupo tratado, mientras que los 4 restantes no. Con estos resultados los autores alentaban a los países en los que no se habían implementado programas de cribado a no realizarlos si no era en el contexto de un ensayo clínico.

Desde entonces, se han seguido publicando estudios observacionales. Quizás la mejor forma de expresar los resultados es mediante un análisis minucioso del proyecto SYROCOT<sup>12</sup>. Se trata de un metaanálisis de datos individuales de estudios que incluyeron mujeres embarazadas en quienes se identificó seroconversión durante el cribado prenatal, así como de estudios en los que se realizara un cribado neonatal de toxoplasmosis congénita. El objetivo era evaluar el efecto del momento y del tipo de tratamiento prenatal en la transmisión maternofetal de la infección y las manifestaciones clínicas antes del primer año de vida, de modo que se comparó el riesgo de transmisión según el intervalo de tiempo entre el diagnóstico y el inicio del tratamiento, así como el efecto del primer tratamiento, ya fuera con espiramicina o con pirimetamina más sulfadiazina. La presencia de infección congénita se definía por IgG específicos positivos hasta pasados los 11 meses. El análisis de las manifestaciones clínicas se limitó a los niños incluidos en cohortes europeas, porque en otros continentes la frecuencia y la gravedad de las manifestaciones oculares es mayor o el método de cribado de lesiones intracraneales es diferente. Se consideraron manifestaciones clínicas las lesiones intraoculares (retinocoroiditis o microftalmia), las intracraneales (calcificación intracraneal o dilatación ventricular) o ambas, detectadas mediante ultrasonografía. Nuevamente, sólo se incluyeron estudios de cohortes, porque no se identificó ningún ensayo clínico en esta indicación.

El análisis principal se basó en 1.438 mujeres incluidas en 18 cohortes, con infección detectada y tratada durante el embarazo y con un total de 398 niños infectados. Se observó que cuanto más pronto se iniciaba el tratamiento una vez identificada la seroconversión, menor era el riesgo de transmisión (*odds ratio* [OR]: 0,94 por semana, intervalo de confianza [IC] del 95%: 0,90–0,98). De todos modos, sólo cuando el tratamiento se iniciaba en las 3 semanas siguientes a la seroconversión, la reducción del riesgo de transmisión maternofetal, respecto al tratamiento iniciado a las 8 semanas o más, fue estadísticamente significativa (OR ajustado: 0,48; IC del 95%: 0,28–0,80). No se observaron diferencias significativas en el riesgo de transmisión según el tipo de

tratamiento prenatal administrado (espiramicina o pirimetamina más sulfonamida [OR: 0,79; IC del 95%: 0,55–1,13]). Estos efectos no se modificaron significativamente al ajustar según la edad gestacional en el momento de la seroconversión.

El análisis de las manifestaciones clínicas en 550 niños infectados procedentes de cohortes europeas indicó que 105 (19%) presentaron al menos un tipo de manifestación clínica, con manifestaciones oculares en 79 (14%) e intracraneales en 49 (9%). Se observó una disminución del riesgo de manifestaciones clínicas a medida que avanzaba la edad gestacional en que se diagnosticaba la infección materna, fundamentalmente a expensas de una reducción significativa del riesgo de lesiones intracraneales (OR: 0,91; IC del 95%: 0,87–0,95), pero no de lesiones oculares (OR: 0,97; IC del 95%: 0,93–1,0). Sin embargo, en los niños infectados, el tratamiento prenatal no se asoció a una reducción del riesgo de manifestaciones clínicas (OR ajustado para los tratados frente a los no tratados: 1,11; IC del 95%: 0,61–2,02).

Entre los estudios que no se incluyeron en el metaanálisis porque los autores no aportaron los datos, destaca una cohorte de 144 mujeres que presentaron seroconversión durante el embarazo y en la que se analizó el riesgo de transmisión y de secuelas en el recién nacido según hubieran o no recibido un tratamiento con antibióticos<sup>13</sup>. El 44% de los recién nacidos se diagnosticó de infección congénita y en el análisis multivariado este riesgo sólo se relacionó con la edad gestacional en que se producía la infección materna ( $p < 0,0001$ ), pero no con el uso de antibióticos. La administración precoz de antibióticos sólo fue predictiva de la ausencia de secuelas (OR: 0,30; IC del 95%: 0,104–0,863;  $p = 0,026$ ), en particular de secuelas graves (OR: 0,14; IC del 95%: 0,036–0,584;  $p = 0,007$ ).

Con estos resultados tan poco firmes, existe una amplia variabilidad en cuanto al cribado y al tratamiento de la seroconversión durante el embarazo. En Europa, el abordaje varía considerablemente entre los diferentes países y entre centros del mismo país<sup>14</sup>. De hecho, más de una veintena de países europeos no recomiendan el cribado para la toxoplasmosis congénita, ya sea porque el coste es demasiado elevado, porque no hay un tratamiento satisfactorio o porque la incidencia de infección por toxoplasma es demasiado baja. Parece que si existe un efecto beneficioso del tratamiento en cuanto a la reducción del riesgo de transmisión sería en caso de iniciarlo de forma muy precoz. Un inicio tan precoz sólo se podría asegurar con serologías muy frecuentes, cosa difícil de apoyar cuando se tiene en cuenta la eficacia del tratamiento que después se puede ofrecer. Otra opción más conservadora es realizar pruebas complementarias cuando la mujer presenta clínica indicativa de infección aguda o con un riesgo de exposición reciente elevado.

Es muy improbable que se publiquen ensayos clínicos en esta indicación en un plazo relativamente breve. En una búsqueda en el registro de ensayos clínicos más utilizado en la actualidad, no hay registrado ningún ensayo en curso en gestantes que hayan presentado seroconversión<sup>15</sup>. Sólo hemos identificado un estudio aleatorizado en niños con toxoplasmosis congénita en el que se comparan 2 pautas de tratamiento y cuya finalización está prevista para dentro de muchos años. Es poco probable que la industria farmacéutica invierta recursos en este tipo de ensayos clínicos; parece que sólo el interés real por parte de los clínicos u organizaciones para la promoción de la salud, así como las ayudas a la investigación sin interés comercial, podrían ayudar a que se avanzara en esta dirección.

## Conclusión

La medida más importante para reducir los riesgos que supone una infección por *T. gondii* durante el embarazo es la prevención

primaria, de modo que es prioritario instruir a las pacientes seronegativas sobre los hábitos higiénicos y dietéticos para evitar el contagio. Si a pesar de esto el contagio se produce, la actitud más adecuada no está clara, porque no hay ensayos clínicos en los que se haya evaluado la eficacia del tratamiento antibiótico en esta situación, y parece muy poco probable que en un plazo relativamente corto se publiquen estudios que permitan aclarar cómo afrontar el problema de la toxoplasmosis durante el embarazo.

Los resultados de los estudios observacionales indican que el tratamiento con espiramicina o con pirimetamina más sulfadiazina, podría reducir el riesgo de transmisión fetal y secuelas si se inicia pronto. Por tanto, se podría ofrecer la opción de tratar lo más precozmente posible con espiramicina (o con pirimetamina más sulfadiazina si se diagnostica infección fetal y se ha superado el primer trimestre), pero se debe ser conscientes e informar a las pacientes que existe cierta duda sobre su eficacia, ya que la calidad de las pruebas en las que se apoya el tratamiento es baja. Por otro lado, un inicio tan precoz del tratamiento se podrá realizar con más probabilidad en mujeres en quienes la serología se ha realizado porque presentaban clínica indicativa de infección aguda o tenían un riesgo de exposición reciente elevado. Un cribado habitual muy frecuente es difícil de apoyar si se tiene en cuenta la escasa eficacia del tratamiento que después se puede ofrecer.

## Bibliografía

1. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. Clin Infect Dis. 2008;47:554–66.
2. Evengard B, Petersson K, Engman ML, Wiklund S, Ivarsson SA, Teär-Fahnehjelm K, et al. Low incidence of toxoplasma infection during pregnancy and in newborns in Sweden. Epidemiol Infect. 2001;127:121–7.
3. Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Kapperud G, Whitelaw A, Eskil A, et al. Incidence of *Toxoplasma gondii* infection in 35,940 pregnant women in Norway and pregnancy outcome for infected women. J Clin Microbiol. 1998;36:2900e6.
4. Muñoz Batet C, Guardiola Llobet C, Juncosa Morros T, Viñas Domenech L, Sierra Soler M, Sanfeliu Sala I, et al. Toxoplasmosis y embarazo. Estudio multicéntrico realizado en 16.362 gestantes en Barcelona. Med Clin (Barc). 2004;123:12–16.
5. Hohlfeld P, Daffos F, Costa J-M, Thuyliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with polymerase-chain reaction test on amniotic fluid. N Engl J Med. 1994;331:695–9.
6. Romand S, Wallon M, Franck J, Thuyliez P, Peyron F, Dumon H. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. Obstet Gynecol. 2001;97:296–300.
7. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: Risk estimates for clinical counselling. Lancet. 1999;353:1829–33.
8. Desmots G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. N Engl J Med. 1974;290:1110–16.
9. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. A reference guide to fetal and neonatal risk. Drugs in pregnancy and lactation, 7 ed. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005.
10. REPROTOX. An information system on environmental hazards to human reproduction and development. [consultado 24/3/2009]. Disponible en: URL: <http://www.reprottox.org>.
11. Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: Systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. BMJ. 1999;318:1511–14.
12. Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R, SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: A meta-analysis of individual patients' data. Lancet. 2007;369:115–22.
13. Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, Decoster A, Lappalainen M, Pinon JM, et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: A multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. Am J Obstet Gynecol. 1999;180:410–15.
14. Petersen E. Toxoplasmosis. Semin Fetal Neonatal Med. 2007;12:214–23.
15. Clinicaltrials.gov. A service of the US National Institutes of Health. [consultado 24/3/2009]. Disponible en: URL: <http://clinicaltrials.gov/>.