

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Diagnóstico y Manejo de Infecciones Perinatales: Toxoplasma y Citomegalovirus.

Dra. Daniela Luna Seguel.

Programa de Especialización de MMF.

Universidad de Chile.

Julio, 2021.-

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Toxoplasma

Introducción

- Parásito protozoario intracelular obligado.
- El consumo de carne cruda o poco cocida representa más del 30% al 63% de las seroconversiones durante el embarazo.
- En Francia, la seroprevalencia de toxoplasmosis ha disminuido notablemente en embarazadas, del 83% en 1965 al 37% en 2010.
- En Chile, seroprevalencia del 36,9% que aumentaba progresivamente de Norte a Sur del país.

Factores de riesgo

Alimentos:

→ Consumo de carne de vacuno cruda/poco cocida OR 2,22 (1,57– 3.12).

→ Consumo de carne de ovino cruda/poco cocida OR 3.85 (1.85–8.00).

→ Frutas o verduras contaminadas.

→ **Otras fuentes:** beber leche de cabra sin pasteurizar, comer ostras, almejas crudos recolectados de agua contaminada.

Mascotas: El gato OR: 4,5 (IC del 95%: 1,0-19,9).

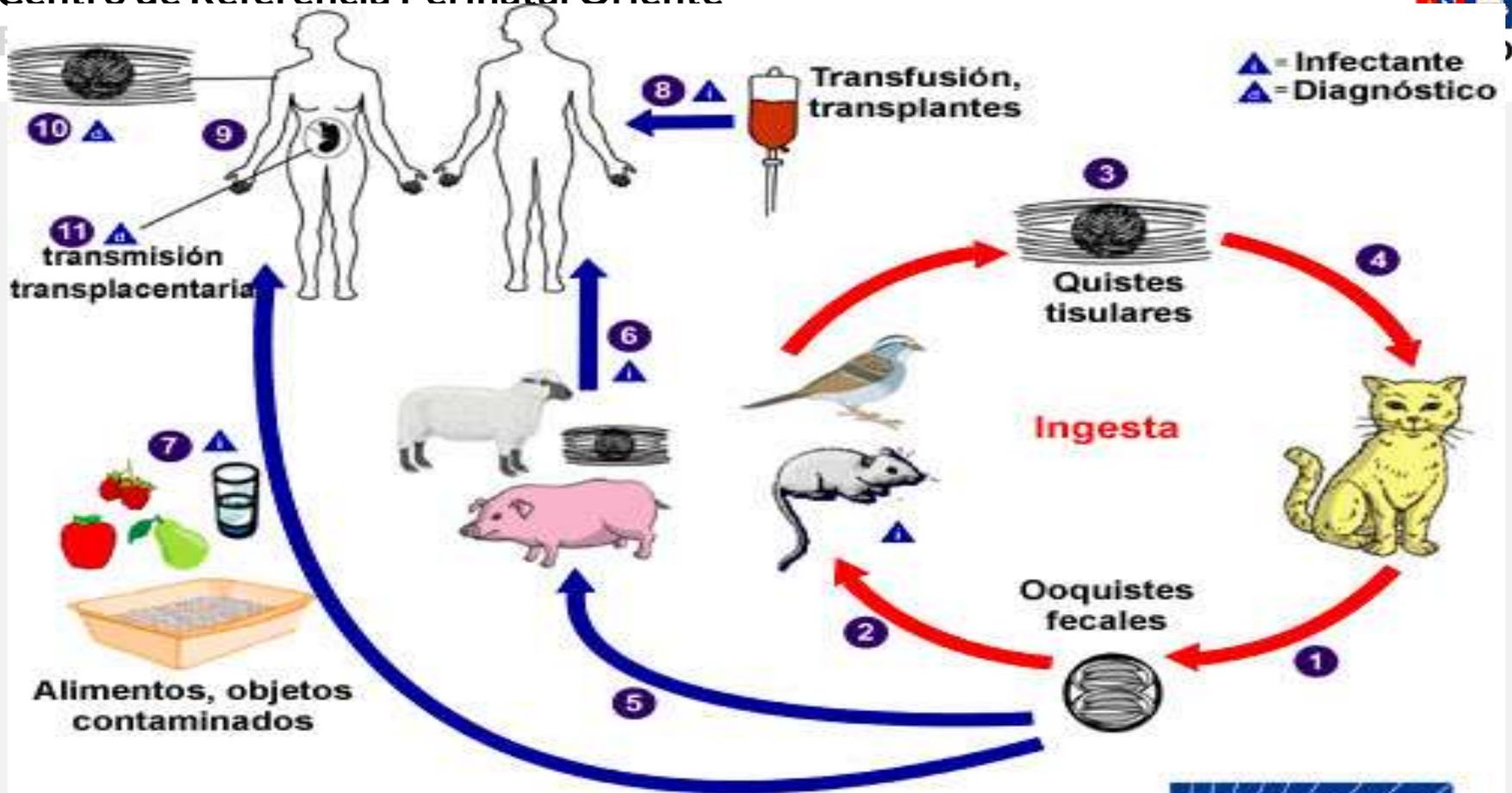
Edad.

Trasplante – Transfusión.

Se recomienda educar respecto a medidas como lavados de manos, sanitización de alimentos e ingesta de alimentos cocidos.

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente



Transmisión

Madres infectadas:

- →30% infección al feto:
 - 15% infección congénita grave.
 - 19% moderada.
 - 65% asintomático.

Trimestre	Transmisión	Riesgo de secuelas	Tipos de afectación
1er: 13 semanas	15%	61%	Lesiones oculares o intracraneales graves.
2do: 14-26 semanas	44%	25%	Sobretudo oculares, no son graves.
3er: >26 semanas	71%	9%	Lesiones oculares, excepcional intracraneales.

Diagnóstico clínico de primoinfección

- Signos de infección materna: inespecíficos y leves.

INMUNOCOMPETENTES:

- Fiebre (por 2 ó 3 días).
- Calofríos.
- Diaforesis.
- Cefalea.
- Mialgias.
- Faringitis.
- Hepatoesplenomegalia.
- Erupción maculopapular difusa no pruriginosa.
- Linfadenopatía cervical bilateral, no dolorosa, persiste por semanas.

INMUNOCOMPROMETIDOS:

- Encefalitis grave.
- Miocarditis.
- Neumonitis.
- Hepatitis por infección aguda o reactivación.:

Se recomienda estudio ecográfico dirigido, frente a primoinfección materna.

Infección fetal

- Aborto.
- Mortinato.
- Restricción del crecimiento fetal (RCF). Prematurez.
- Hepatomegalia.
- Esplenomegalia.
- ***Triada clásica de Sabin:*** hidrocefalia, coriorretinitis y calcificaciones cerebrales.

Diagnóstico Serológico

IgM:

- Aumento 5 días post infección → máximo a los 1-2 meses → descenso rápido o positiva años postinfección.
- Sensibilidad 98% infección aguda.
- Falsos positivos: FR, ANA.

IgG:

- Aumento 1-2 semanas post infección → peak 12 sem -6 meses → + de por vida.
- Sensibilidad 95% y E 94%.

Diagnóstico Serológico

Test de Avidéz:

Permite establecer la temporalidad de la infección.

Avidéz alta S 100% para infección >4 meses.

Avidéz baja	menor o igual a 200 UI/mL. Casos agudos, la infección se adquirió en los últimos 4 meses.
Avidéz intermedia	200-300 UI/mL. Este rango no permite descartar infección reciente y se sugiere repetir muestra en 15 días.
Avidéz alta	mayor a 300 UI/mL. La infección se encuentra en fase crónica y se adquirió hace más de 4 meses

Estrategias de estudio

Publicado en 2017.

Objetivo: comparar estrategias de screening y manejo en Francia y EE.UU.

- **Francia:** screening universal y seguimiento mensual.
- **EE.UU.:** estrategia por factores de riesgo.

Resultados: hubo beneficio del tratamiento precoz <4 semanas.

VIEWPOINTS

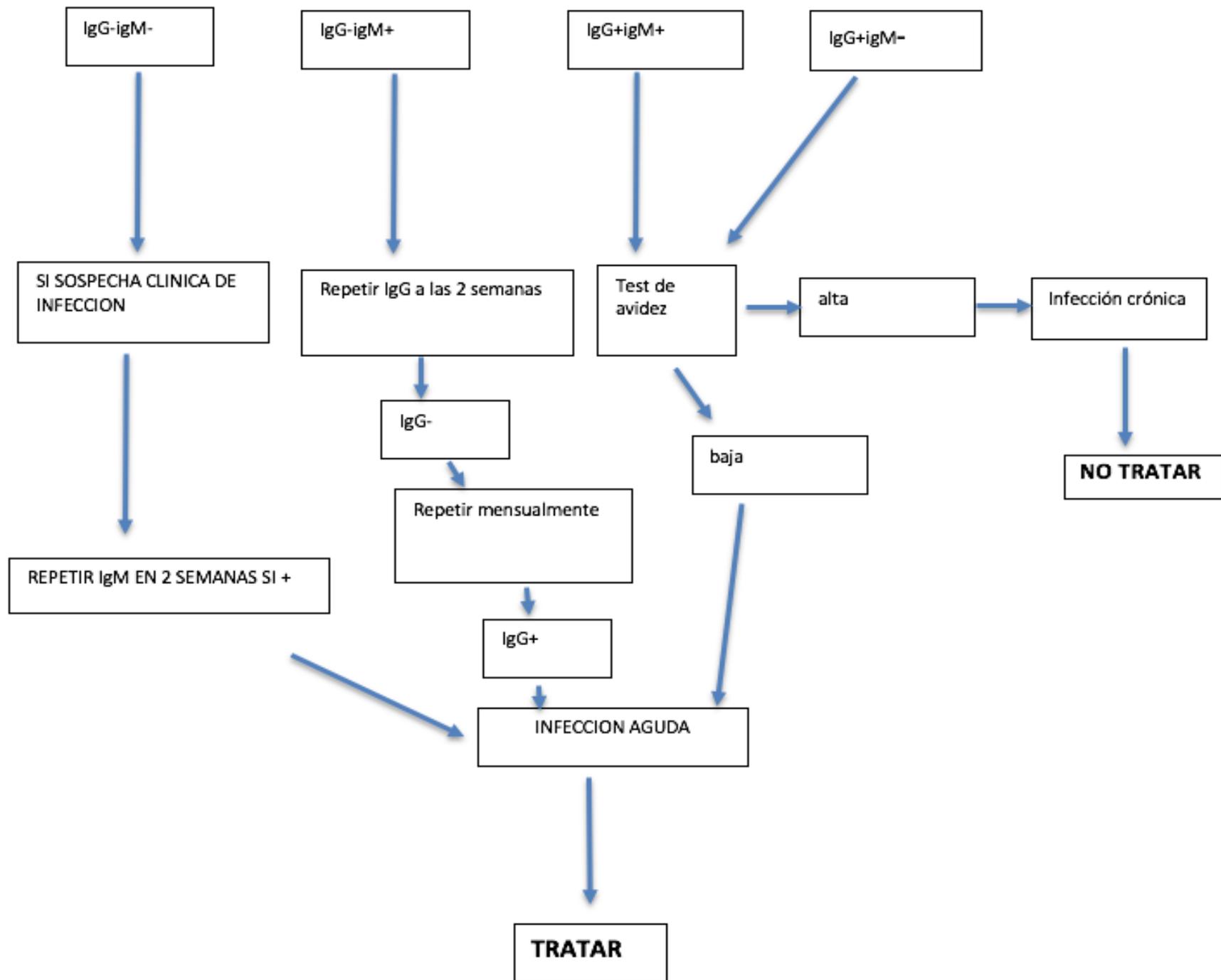
Congenital Toxoplasmosis in France and the United States: One Parasite, Two Diverging Approaches

Francois Peyron¹*, Rima McLeod^{2,3,4}‡, Daniel Ajzenberg^{5,6}‡, Despina Contopoulos-loannidis⁷‡, François Kieffer⁸‡, Laurent Mandelbrot^{9,10}‡, L. David Sibley¹¹‡, Hervé Pelloux^{12,13}‡, Isabelle Villena^{14,15}‡, Martine Wallon^{1,16}‡, Jose G. Montoya^{17,18}©

Toxoplasma congénito en RN	FRANCIA	EE.UU
Ausente	85%	12%
Moderado	10%	11%
Severo	3%	77%

Table 1. Differences in *T. gondii* genetics, epidemiology, clinical manifestations, and approach to infection detection and management during pregnancy, between France and the US.

	France	US
Parasite Genetics	Type II: >95%; other types are very rare	Type II: 41.5%; non-type II (including atypicals): 58.5%
IgG Seroprevalence in Women of Childbearing Age	37.0%	9.1%
Incidence of Acute Infection among <i>Toxoplasma</i>-Seronegative Pregnant Women	2.1/1,000	0.2/1,000*
Incidence of Congenital Toxoplasmosis	2.9/10,000 live births	0.5/10,000 live births*
Clinical Signs of Congenital Toxoplasmosis in Newborns: Absent, Mild-Moderate, and Severe	85%, 10%, and 3%	12%, 11%, and 77%
Screening of <i>Toxoplasma</i>-Seronegative Pregnant Women	Yes. Systematic screening is performed every month	No. However, systematic screening is performed in some obstetric practices.
Diagnosis of Acute <i>T. gondii</i> Infection by Seroconversion	Yes, because sequential samples are available	Rare
Diagnosis of Acute <i>T. gondii</i> Infection by the Use of a Single Serum	Rare	Yes. Only a single serum is available. Positive <i>Toxoplasma</i> IgM samples require confirmatory testing at reference centers such as the Palo Alto Medical Foundation <i>Toxoplasma</i> Serology Laboratory**
Recommendation of Treatment, Amniotic Fluid for <i>T. gondii</i> PCR Testing, and Serial Ultrasounds for Acutely Infected Women	Yes	Yes
Indication of Infant's Workup for Congenital Toxoplasmosis at Birth	Yes, for each newborn born to a mother infected during gestation regardless of the presence of clinical signs or laboratory/radiological abnormalities	Yes, for those with clinical signs and/or laboratory/radiological abnormalities suggestive of congenital infection. Seldom, for infected infants without clinical signs or laboratory/radiological abnormalities whose mothers were suspected of having or diagnosed with toxoplasmosis during gestation
Postnatal Treatment of Congenitally Infected Infants	Yes, for infected infants of acutely infected pregnant women (symptomatic or asymptomatic) diagnosed with congenital toxoplasmosis in utero or postnatally, regardless of the presence of clinical, laboratory, or radiological abnormalities	Yes, for infants diagnosed with congenital toxoplasmosis because of the presence of clinical signs in utero or at birth. Seldom, for infected infants without clinical, laboratory, or radiological abnormalities in whom the diagnosis of congenital toxoplasmosis was made in utero or postnatally because of the presence of maternal illness, risk factors, or systematic screening by an obstetric practice



Diagnóstico de infección fetal

Multicenter Study > BJOG. 2005 May;112(5):567-74. doi: 10.1111/j.1471-0528.2005.00486.x.

Prediction of congenital toxoplasmosis by polymerase chain reaction analysis of amniotic fluid

L Thalib¹, L Gras, S Romand, A Prusa, M-H Bessieres, E Petersen, R E Gilbert

> J Clin Microbiol. 1999 Sep;37(9):2893-8. doi: 10.1128/JCM.37.9.2893-2898.1999.

Value of prenatal diagnosis and early postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: retrospective study of 110 cases

F Robert-Gangneux¹, M F Gavinet, T Ancelle, J Raymond, C Tourte-Schaefer, J Dupouy-Camet

127 mujeres, entre los años 1985-1993.

Infección durante el embarazo.

Objetivo: comparar dg prenatal con cordocentesis vs líquido amniótico:

S LA: 88,2% y 87,5% sangre (NS).

PCR en LA. (Recomendación A)

Varios estudios.

Sensibilidad entre el 70% y el 97%.

Especificidad entre el 93% y el 100%.

AMCT: no menor a 4 semanas de infección aguda y >18 sem. **(Recomendación B).**

Tratamiento

Estudio observacional. 293 pacientes.

Mujeres con seroconversión o fetos con infección congénita evaluados prenatalmente.

Comparar Espiramicina o Pirimetamina-Sulfadiazina vs ningún tratamiento.

Tratamiento redujo las secuelas neurológicas severas (OR 0,23; IC del 95% 0,07-0,70).

Sin diferencias entre la Espiramicina y la Pirimetamina- Sulfadiazina (OR 0,77; IC del 95%: 0,2-2,8).

Review > [Lancet. 2007 Jan 13;369\(9556\):115-22. doi: 10.1016/S0140-6736\(07\)60072-5.](#)

Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data

SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group; Rodolphe Thiébaud, Sandy Leproust, Geneviève Chêne, Ruth Gilbert

PMID: 17223474 DOI: [10.1016/S0140-6736\(07\)60072-5](#)

RS. 22 cohortes europeas (550 lactantes) y 4 cohortes de otros países (141 niños).
Objetivo: efecto de la espiramicina y pirimetamina-sulfadiazina sobre el riesgo de transmisión al feto.

Resultados: Espiramicina (3 g / día hasta el parto) era efectiva para la prevención de la transmisión si se inicia dentro del primeras 3 semanas después de la seroconversión (OR 0,48, IC 95% 0,2-0,8).

Tendencia a beneficiarse del tratamiento cuando se inicia entre 3 y 5 semanas (OR 0,64; IC del 95%: 0,4-4,0).

Sin efecto: entre 5 y 8 semanas o dp 8 sem de seroconversión.

Tratamiento

Review > [Lancet. 2007 Jan 13;369\(9556\):115-22. doi: 10.1016/S0140-6736\(07\)60072-5.](#)

Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data

SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group; Rodolphe Thiébaud, Sandy Leproust, Geneviève Chêne, Ruth Gilbert

PMID: 17223474 DOI: [10.1016/S0140-6736\(07\)60072-5](#)

En cuanto a la presencia de síntomas del RN, se obtuvo un OR ajustado de 0,42 (IC del 95%: 0,2-0,9) si el tratamiento prenatal con espiramicina (3 g al día hasta el nacimiento) se administró dentro de las primeras 4 semanas después de la seroconversión, y un OR ajustado de 0,64 (IC del 95% 0,4- 0,99) si ocurrió después de este tiempo.



Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial

Laurent Mandelbrot¹, François Kieffer², Rémi Sitta³, Hélène Laurichesse-Delmas⁴, Norbert Winer⁵, Louis Mesnard⁶, Alain Berrebi⁷, Gwenaëlle Le Bouar⁸, Jean-Paul Bory⁹, Anne-Gaëlle Cordier¹⁰, Yves Ville¹¹, Franck Perrotin¹², Jean-Marie Jouannic¹³, Florence Biquard¹⁴, Claude d'Ercole¹⁵, Véronique Houfflin-Debarge¹⁶, Isabelle Villena¹⁷, Rodolphe Thiébaud¹⁸, TOXOGEST Study Group

Multicéntrico aleatorizado, en 36 centros franceses.

143 mujeres embarazadas > 14 semanas,, con seroconversión de Toxoplasma comprobada durante el embarazo.

Objetivo: comparar la eficacia del uso de pirimetamina (50 mg una vez al día por vía oral) y Sulfadiazina (1 g tres veces al día por vía oral), con ácido fólico suplementario (50 mg una vez a la semana) versus Espiramicina (1 g, tres veces al día por vía oral) en cuanto a reducción de transmisión placentaria.

AMCT con PCR + en 10,4% en el grupo de pirimetamina + sulfadiazina vs 20,3% en el grupo de la espiramicina. Anomalías US cerebral: 0/73 fetos en el grupo de pirimetamina + sulfadiazina vs 6/70 en el grupo de espiramicina ($P = 0,03$).

Tasa de transmisión fue de 18,5% Pirimetamina + sulfadiazina 18,5% vs 30% grupo Espiramicina. (NS: $p = 0,147$).

Recomendaciones de tratamiento

Recomendación	Grado de recomendación
<p>Espiramicina en dosis de 1 gramo cada 8 horas al día vía oral hasta el final del embarazo en caso de infección materna confirmada y sin evidencia de infección fetal confirmada ni sospechada.</p>	<p>B</p>
<p>Usar Pirimetamina 50 mg al día y Sulfadiazina 1 gramo cada 8 horas más ácido fólico 50 mg 1 vez a la semana desde las 14 semanas de gestación, si existe confirmación de infección congénita.</p>	<p>B</p>
<p>Se recomienda iniciar el tratamiento dentro de las 4 semanas de la infección aguda (seroconversión).</p>	<p>B</p>

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente
Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Citomegalovirus

Introducción

Principal agente etiológico entre las infecciones congénitas y la primera causa de sordera neurosensorial y daño cerebral en la infancia.

En los países desarrollados, la infección congénita por CMV ocurre en el 0,5 a 1% de todos los RNV.

- →90% son asintomáticos.
- →10% sintomáticos →90% secuelas neurológicas a largo plazo:
 - Sordera neuro-sensorial (SNS).
 - Retardo mental (RM).
 - Parálisis cerebral (PC).

Introducción

- En Chile, la seroprevalencia materna de CMV es de 95%.
- Seroconversión en el embarazo ocurre en el 1-4% de los casos.
- Tasa de infección congénita por CMV del 1,7% actualmente, ya sea por primoinfección (30-40%), como en la re-infección o reactivación (1-2%).

Factores de riesgo

- **Número de parejas sexuales.**
- **NSE bajo.**
- **Exposición ocupacional.**
- **Contacto superficie contaminadas.**
- **Trasplante – Transfusión.**
 - seroconversión de CMV en el 0,9%.
 - riesgo estimado de transfusión por unidad de sangre fue del 0,38%.

Se recomienda educar a las pacientes sobre medidas de higiene como lavado de manos, medidas de educación sexual para evitar infección o reinfección durante el embarazo.

Transmisión

- **Transmisión vertical 3 vías:**

- Intrauterina.

- Intraparto.

- Postnatal inmediato.

El riesgo de transmisión vertical:

- 40% en la primoinfección.

- 0,2-8% en la recurrencia.

Infección materna primaria	Riesgo transmisión fetal	Riesgo aproximado de RN sintomático (infección fetal confirmada)
Pregestacional (1-10 setm pre-FUR)	8%	25-30%
< 14 sem	30-35%	25-30%
14-28 sem	40-45%	5-10%
>28 sem	65-70%	La mayoría asintomáticos

Infección Materna - RN

MATERNA:

Asintomática 90%.

Sd. Mononucleósico:

Fiebre.

Rinitis.

Faringitis.

Mialgias.

Artralgia.

Cefalea.

Manifestaciones dermatológicas.

Reinfección: Asintomática.

FETAL:

HNS (58%).

RM (55%).

Parálisis cerebral (12%).

Defectos visuales (22%)

Asintomáticos (90%):

- → HNS (6-23%), progresiva, bilateral, tardía.
- → Microcefalia (2%).
- → RM (4%).
- → corio-retinitis (2.5%).

Infección Fetal

SNC:

- Ecogenicidad periventricular → Quistes del cuerno occipital.
- Calcificaciones aisladas (a menudo en ganglios caudados)
- Sinequias intraventriculares.
- Vasos hiperecogénicos en los tálamos (déficit auditivo).
- Polimicrogiria/Esquizecefalia.
- Hipoplasia del vermis.
- **Ventriculomegalia.**
- **Hemorragia/calcificaciones intracraneanas.**

Anomalías extra SNC:

- Hiperecogenicidad intestinal
- Hepatomegalia / Esplenomegalia.
- Oligoamnios.
- Placentomegalia/calcificaciones placentarias .
- Ascitis /Hidrops.
- Cardiomegalia.
- **RCF.**
- **Calcificaciones Hepáticas.**

CERPO

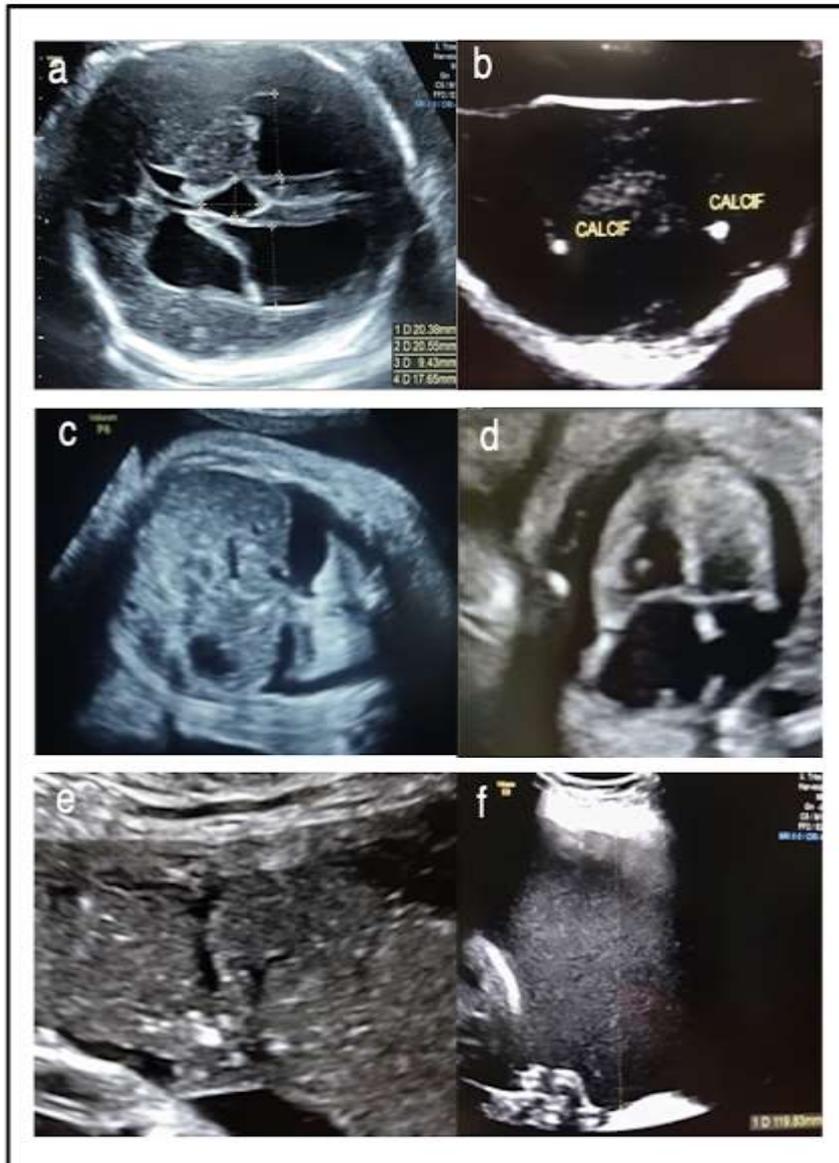


Figura X. Hallazgos ecográficos sugerentes de infección congénita por CMVc

Hallazgos intracraneales: a. Hidrocefalia; b. Calcificaciones periventriculares

Hallazgos extracraneales; c. Derrame pleural; d. Derrame pericardico

Hallazgos en placenta y líquido amniótico; e. Calcificaciones placentarias; f. Polihidroamnios.

Servicio Medicina Materno Fetal Hospital Hernán Henríquez, Temuco.

Diagnóstico Serológico

IgM:

Detectables a las 2 primeras semanas después del desarrollo de los síntomas y pueden persistir por 4-12 meses. S 50-90%.

Positiva en reactivación y reinfección, infecciones virales: E. Barr, falsos + (90% de los casos).

IgG:

- Aumento 2-3 semanas post infección → + de por vida.
- Positivos también en reactivación y reinfección.
- Si + e IgM negativa: indica infección pasada (2-3 meses).

TEST DE AVIDEZ NO DISPONIBLE

SCREENING UNIVERSAL

IgM e IgG negativa

Embarazo susceptible

Repetir en 3-4
semanas.

IgM + e IgG negativa

Repetir en 3-4 semanas.
(FP IgM)

**IgM + e IgG +
IgM negativa IgG +**

Test de Aidez

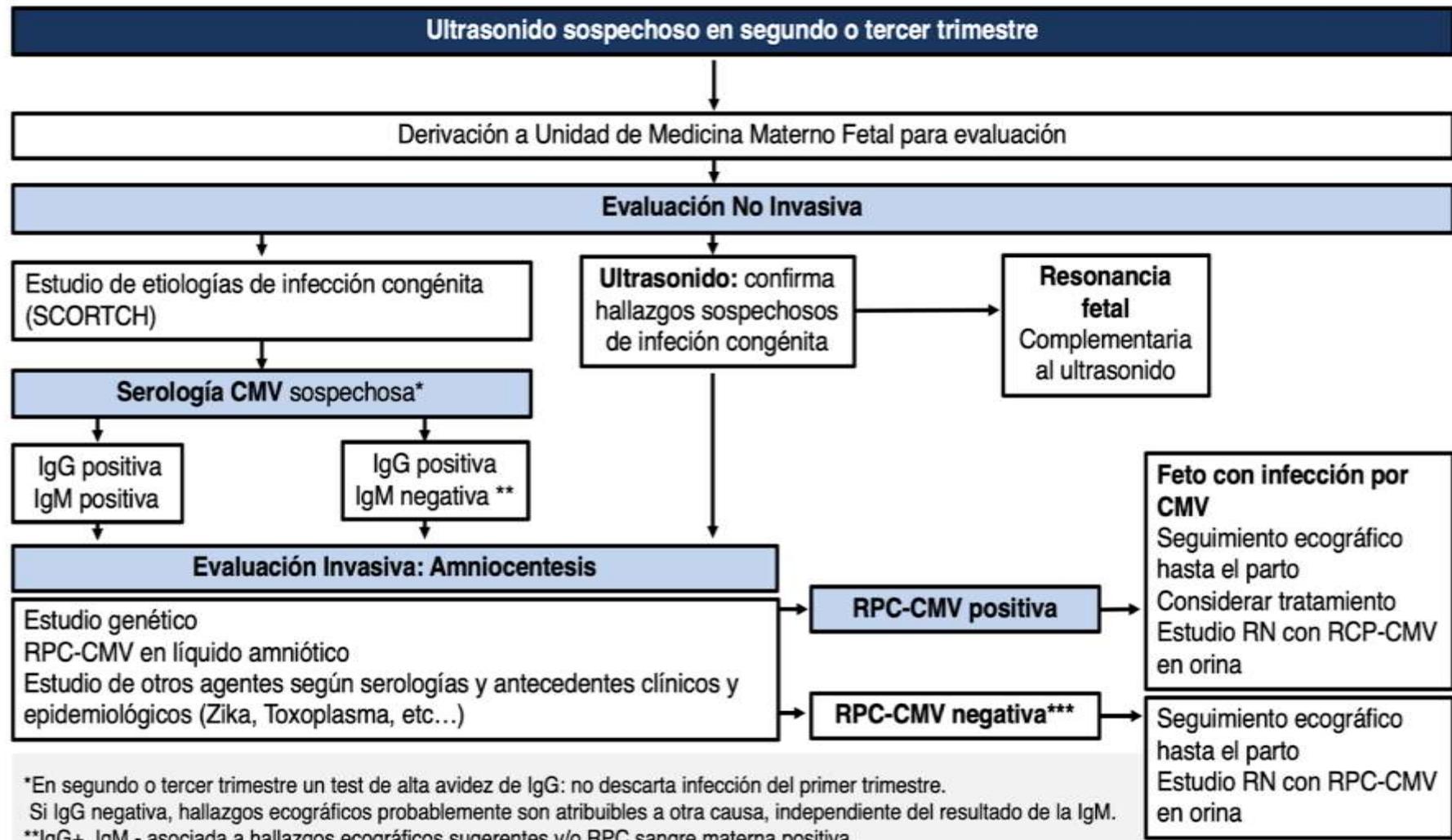
Test de avidez de IgG:

Una avidez baja (<30%) altamente sugerente de infección primaria (menor 2-4 meses).

Una avidez alta (>60%) sugiere infección antigua o infección secundaria.

Sensibilidad del 92% para infección primaria.

Escenario 2. Estudio diagnóstico sin cribado universal, según hallazgo en ultrasonido



*En segundo o tercer trimestre un test de alta avidéz de IgG: no descarta infección del primer trimestre.

Si IgG negativa, hallazgos ecográficos probablemente son atribuibles a otra causa, independiente del resultado de la IgM.

**IgG+, IgM - asociada a hallazgos ecográficos sugerentes y/o RPC sangre materna positiva.

*** Falso negativo de RPC-CMV en líquido amniótico vs otra etiología no precisada. RN: recién nacido

Diagnóstico de infección fetal

RECOMENDACIÓN:

Se debe ofrecer una AMCT para identificar infección por CMV en el LA frente a sospecha de infección primaria o en presencia de hallazgos sugerentes en la ecografía.

35 mujeres.

PCR S45%, E100%.

Cultivo: S18% y E 100%

AMCT post 21 semanas

> [Obstet Gynecol. 2000 Jun;95\(6 Pt 1\):881-8. doi: 10.1016/s0029-7844\(99\)00657-2.](#)

Prenatal diagnosis of congenital cytomegalovirus infection: prospective study of 237 pregnancies at risk

C Liesnard ¹, C Donner, F Brancart, F Gosselin, M L Delforge, F Rodesch

Cultivo LA vs PCR post 21 semanas:

Cultivo 70- 80%.

PCR S 78- 98% y E 92-98% de la PCR posterior a las 21 semanas, por lo que esta última sería el método de elección.

Tratamiento

Inmunoglobulina Hiperinmune → no se recomienda. Sólo en investigación.

Aciclovir / Valaciclovir (B).

Primoinfección materna:

Valaciclovir 2 gr cada 6 horas, hidratar y función renal semanal.

- 8 gr al día desde el 1er trimestre hasta Infección fetal diagnosticada por AMCT(21 sem) positiva fue de 11% en el grupo de tratamiento y de 29% en el grupo placebo, ES (OR: 0,29; 0,09 - 0,9) (Shahar-Nissan K y cols, 2020).
- Faure-Bardon V y cols. (*ESPID 2021*) en madres con primoinfección en el primer trimestre. La infección fetal en el grupo control fue del 29% vs 12% del grupo tratado con VACV ($p=0,029$).

Tratamiento

Tratamiento del feto con infección comprobada:

Ig hiperinmune: series de caso sin ERC.

Valaciclovir:

- (8 gr/día, 2 gr cada 6 hrs) desde el momento del diagnóstico de la infección fetal hasta el parto.
- RN asintomáticos vs no tratadas: (82% IC 95 [0.67; 0.88] versus 42% IC 95 [0.29; 0.57]) (Leruez-Ville M y cols, 2016). Este estudio sólo incluyó fetos con una alteraciones cerebrales no severas, quienes en teoría se podrían beneficiar del tratamiento.

Tratamiento

- La utilización de Ig-CMV para prevención de infección fetal debiese ser utilizada dentro del contexto de protocolos de investigación.
- No existen hasta la fecha publicaciones de estudios randomizados, controlados, que evalúen el uso de GCV/VGCV en el tratamiento de infección fetal demostrada.
- El tratamiento con VACV podría aumentar la proporción de RN asintomáticos. si bien no hay a la fecha estudios randomizados, controlados al respecto.

Conclusiones

- Toxoplasma y Citomegalovirus son infecciones perinatales potencialmente graves para el feto y RN.
- Secuelas pueden impactar pronóstico y calidad de vida.
- Importancia del test de avidéz para determinar temporalidad.
- Necesidad de implementación de screening universal en Toxoplasma y test de avidéz en CMV y así implementar un tratamiento oportuno.

CERPO

Centro de Referencia Perinatal Oriente

Facultad de Medicina, Universidad de Chile



Diagnóstico y Manejo de Infecciones Perinatales: Toxoplasma y Citomegalovirus.

Dra. Daniela Luna Seguel.

Programa de Especialización de MMF.

Universidad de Chile.

Julio, 2021.-