



Profilaxis de toxoplasmosis en niños y adultos sometidos a trasplante de órganos sólidos y precursores hematopoyéticos

Ernesto Payá, Isabel Noemí, Renzo Tassara, Paula Catalán y Carmen L. Avilés

Prophylaxis against *Toxoplasma gondii* disease in pediatric and adult patients undergoing solid organ and hematopoietic stem cells transplantation

Toxoplasmosis is a widely distributed zoonosis produced by the parasite *T. gondii*. In Chile the seroprevalence has been estimated between 20-37% in general population. Defined risk groups acquire or reactivate the infection by *T. gondii* in patients undergoing SOT and HSCT are: heart transplant or heart-lung with D (+) and R (-), allogeneic HSCT with R (+), HSCT with cord cells, GVHD, history of previous clinical toxoplasmosis and use of corticosteroids for prolonged periods or in high doses. Hand washing, hygiene in food handling and weekly post-transplant surveillance since day 15 post transplant for six months, are universally recommended. All patients with SOT and HSCT, regardless of risk, should receive prophylaxis with cotrimoxazole and require no another specific prophylaxis against *T. gondii* (A2). It is particularly important in high-risk patients who cannot receive cotrimoxazole prophylaxis establish specific alternative against *T. gondii* (B3).

Key words: Toxoplasmosis, *Toxoplasma gondii*, prophylaxis, transplant, solid organ transplantation, hematopoietic stem cells transplantation.

Palabras clave: Toxoplasmosis, *Toxoplasma gondii*, profilaxis, trasplante, trasplante de órganos sólidos, trasplante de precursores hematopoyéticos.

Servicio de Pediatría, Hospital de Carabineros, Universidad Mayor, Santiago (EP).
Departamento de Pediatría, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Santiago.
Facultad de Medicina, Universidad de Chile (IN).
Departamento de Pediatría, Hospital San Juan de Dios, Santiago.
Facultad de Medicina, Universidad de Chile (RT).
Unidad de Trasplante de Precursores Hematopoyéticos, Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Santiago (PC).
Departamento de Pediatría, Hospital San Borja-Arriarán.
Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Santiago (CLA).

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Correspondencia a:

ernesto.paya@vtr.net
isabelnoemi@gmail.com
rtassara@med.uchile.cl
cavilesl@gmail.com

Introducción

La toxoplasmosis es una zoonosis ampliamente distribuida, producida por el parásito *T. gondii*. Según la Organización Mundial de la Salud (2006), existen 7,5 millones de infectados y 55.185 nuevos casos por año. En América hay 80 a 100 millones de personas en riesgo de adquirir la enfermedad. En los pacientes inmunocomprometidos se presenta habitualmente como una encefalitis, caracterizada clínicamente por cefalea progresiva, confusión, ataxia, convulsiones y finalmente coma. Otras formas de presentación son neumonía, miocarditis y toxoplasmosis diseminada.

Epidemiología

En Chile se ha definido una seroprevalencia en la población general de 37% en 1996¹ y 25% en 1997², y específicamente en la Región de Los Lagos se ha definido una seroprevalencia de 20% en 1998³, no existiendo otros estudios nacionales actualizados. En Europa Central la seroprevalencia es de 50 a 80%, en Japón de 10 a 15% y en E.U.A. de 15%.

La incidencia de toxoplasmosis en trasplante de órganos sólidos (TOS) es mayor en receptores seronegativos de trasplante cardíaco con donante seropositivo (50 a 70% de toxoplasmosis clínica en series sin profilaxis)^{4,5} y menor en receptores de TOS no cardíaco^{6,7}.

En receptores de trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH) en el concierto internacional, esta seroprevalencia varía de 10 a 71% y está en estrecha relación con la prevalencia en la población general. La enfermedad clínica oscila entre 0,1 y 6% en los receptores seropositivos con 60 a 90% de mortalidad.

Factores de riesgo

Todos los pacientes sometidos a TOS o TPH están en riesgo de contraer o de reactivar una toxoplasmosis¹⁷⁸. Sin embargo, dentro de esta población, existe una clara diferencia en el riesgo dependiendo del tipo de trasplante:

- Pacientes de menor riesgo: pacientes con TOS no cardíaco, TPH autólogo, TPH alogéneos con R (-), trasplante de tejido ocular, óseo o vascular, TOS con D y R (+) o D (-)⁴. Los pacientes seronegativos tienen el riesgo potencial de adquirir la enfermedad con una evolución de mayor gravedad que los seropositivos, por lo que las medidas de prevención no farmacológicas son vitales en ellos⁵.
- Pacientes de mayor riesgo: los sometidos a trasplante cardíaco o de corazón-pulmón con D (+) y R (-); TPH alogénico con R (+); TPH con células de cordón; EICH; antecedentes de toxoplasmosis clínica⁴ y uso de corticosteroides por tiempo prolongado (> a 14 días) o en altas dosis (≥ 1 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalentes).



Profilaxis

Son importantes las medidas no farmacológicas. Han de extremarse medidas higiénicas en el diario vivir, especialmente en el lavado de manos prolijo y en la preparación de alimentos. Otras precauciones relevantes son: evitar el contacto con mascotas, ingerir exclusivamente agua hervida, alimentos siempre bien cocidos, especialmente carnes y verduras, no consumir alimentos en lugares públicos, lavado prolijo de utensilios, separar áreas limpias y sucias en la preparación de los alimentos.

Se debe efectuar estudio serológico (IgG) del binomio D-R pre-trasplante, por técnica de RIFI o ELISA⁸.

En los receptores, deberá realizarse seguimiento periódico post-trasplante, con RPC desde los 15 días, una vez a la semana, por un mínimo de 6 meses y hasta tener $CD4 \geq 200$ céls/mm³. Podrá prolongarse en presencia de EICH y en tratamiento inmunosupresor. La RPC negativa no descarta una reactivación, por lo que siempre debe prevalecer su expresión clínica. Después de tres meses post-trasplante, se sugiere complementar con serología ELISA-RIFI cada 15 días. La quimioprofilaxis anti-toxoplasma con cotrimoxazol ha demostrado ser efectiva para reducir la incidencia de la enfermedad en pacientes receptores de TPH y de trasplante corazón o corazón pulmón^{4,9}. Los pacientes con menor riesgo de enfermedad no necesitan profilaxis específica contra *T. gondii*^{4,9}.

Alternativas de profilaxis

Adultos

- Pirimetamina-sulfadiazina, 1 comprimido de pirimetamina (25 mg)/día más 1 comprimido de sulfadiazina (500 mg) cada 12 h acompañado de ácido fólico: 10-15 mg/m² de superficie corporal, desde día 30 a 180 post-trasplante. Prolongar o reestablecer en EICH o inmunodeficiencia mantenida.
- Espiramicina: 25-50 mg/kg/día, con máximo 2-3 gr. Uso diario¹⁰.
- Otras alternativas a evaluar, con precaución, son clindamicina y azitromicina.

Niños

- Pirimetamina: 0,25 mg/kg/día y sulfadiazina 25 mg/kg/día, uso diario, más ácido fólico 10-15 mg/kg/m².
- Espiramicina: 25-50 mg/kg/día, uso diario.

Duración de la profilaxis. En TPH: desde el implante hasta seis meses post trasplante como mínimo. Se recomienda extender hasta los 12 meses o más, sólo en circunstancias especiales, como EICH o inmunosupresión prolongada^{4,9}.

Reacciones adversas a la profilaxis. Se han descrito mielosupresión en el caso de cotrimoxazol, pirimetamina y sulfadiazina; diarrea por clindamicina, toxicidad hepática y pancreática por cotrimoxazol y espiramicina, exantema por cotrimoxazol, espiramicina, pirimetamina y sulfadiazina^{4,11-13}.

Recomendación N° 6: Profilaxis de toxoplasmosis

- Medidas no farmacológicas: Lavado de manos e higiene en la manipulación de alimentos
- Seguimiento periódico post-trasplante con RPC desde los 15 días, una vez por semana durante seis meses
- Los pacientes con menor riesgo de enfermedad por *T. gondii* deben recibir profilaxis universal con cotrimoxazol y no requieren profilaxis específica contra *T. gondii* (A2)
- En los pacientes con mayor riesgo de enfermedad por *T. gondii* parece suficiente la profilaxis universal con cotrimoxazol. No obstante, en caso de no poder realizar ésta, debe establecerse profilaxis alternativa específica contra *T. gondii* (B3)

Resumen

Toxoplasmosis es una zoonosis ampliamente distribuida, producida por el parásito *T. gondii*. En Chile la seroprevalencia se ha estimado entre 20-37% en la población general. Se han definido grupos de riesgo de adquirir o reactivar la infección por *T. gondii* en pacientes sometidos a TOS y a TPH: trasplante cardíaco o de corazón-pulmón con D (+) y R (-); TPH alogénico con R (+); TPH con células de cordón; EICH activa; antecedentes de toxoplasmosis clínica previa y uso de corticoesteroides por tiempo prolongado o en altas dosis. De manera universal son importantes el lavado de manos e higiene en manipulación de alimentos y el seguimiento periódico post-trasplante con RPC desde los 15 días, una vez por semana, durante seis meses. Todos los pacientes con TOS y TPH, independiente de su riesgo, deben recibir profilaxis universal con cotrimoxazol y no requieren otra profilaxis específica contra *T. gondii* (A2). Es particularmente importante que en los pacientes de alto riesgo que no puedan recibir cotrimoxazol, se establezca profilaxis alternativa específica contra *T. gondii* (B3).



Referencias bibliográficas

- 1.- Contreras M, Schenone H, Salinas P, Sandoval L, Rojas A, Villarroel F, et al. Seroepidemiology of human toxoplasmosis in Chile. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo* 1996; 38: 431-5.
- 2.- Abarca K, Vial P A, Zamorano J, Paris C, Ferres M, Villarroel L, et al. Seroprevalence of cytomegalovirus and *Toxoplasma gondii* in healthy subjects under 30 years old in Santiago, Chile. *Rev Med Chile* 1997; 125: 531-8.
- 3.- Zamorano C G, Contreras M C, Villalobos S, Sandoval L, Salinas P. Seroepidemiological survey of human toxoplasmosis in Osorno, Region X, Chile, 1998. *Bol Chil Parasitol* 1999; 54: 33-6.
- 4.- Derouin F, Pelloux H. Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14: 1089-101.
- 5.- Dykewicz C A, Jaffe H W, Kaplan J E, Spira T J, Jarvis W R, Edlin B R, et al. Guidelines for Preventing Opportunistic Infections Among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *MMWR Morbid Mortal Wkly Rep* 2000; Vol. 49/No. RR-10: 1-127.
- 6.- Martino R, Cordonnier C. Toxoplasmosis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2003; 31: 617-8; author reply 9.
- 7.- de Medeiros B C, de Medeiros C R, Werner B, Loddo G, Pasquini R, Bleggi-Torres L F. Disseminated toxoplasmosis after bone marrow transplantation: report of 9 cases. *Transpl Infect Dis* 2001; 3: 24-8.
- 8.- Documento 13913. Laboratorio de referencia de parasitología. Instituto de Salud Pública. (Accessed 5 de septiembre 2011, 2011, at.
- 9.- Baden L R, Katz J T, Franck L, Tsang S, Hall M, Rubin R H, et al. Successful toxoplasmosis prophylaxis after orthotopic cardiac transplantation with trimethoprim-sulfamethoxazole. *Transplantation* 2003; 75: 339-43.
- 10.- Brook I. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of spiramycin and their clinical significance. *Clin Pharmacokin* 1998; 34: 303-10.
- 11.- Parasitología Cd. Parte IV. Enfermedad de Chagas en pacientes inmunocomprometidos. *Rev Chilena Infectol* 2008; 25: 289-92.
- 12.- Bowden R, Ljungman P, D. S. Parasites after haematopoietic stem cell or solid organ transplantation. 3 ed; 2010.
- 13.- Apt W, Heitmann I, Jercic I, Jofré L, Muñoz P, Noemí I, et al. Guías clínicas de la enfermedad de Chagas 2006: Parte I - VI *Rev Chilena Infectol* 2008; 25: 189-389.