



8/1/2024

DE: Organización Nacional de Trasplantes

A: Coordinadores Autonómicos de Trasplante; Coordinaciones Hospitalarias de trasplante; Equipos de Trasplante; Equipos de TPH; Establecimientos de Tejidos; Subcomisión Nacional de Seguridad de Órganos, Tejidos y Células

ASUNTO: TOXOPLASMA

REFERENCIA: BV-ES-20240108

Este documento tiene la finalidad de informar sobre los aspectos más relevantes de la infección por *Toxoplasma gondii* y recordar las recomendaciones de actuación ante este parásito dirigidas a la Red de Coordinación y Trasplantes en relación con la donación de órganos, tejidos y células dada la alta frecuencia en la comunicación de casos de biovigilancia al encontrar IgM positiva en el donante.

ASPECTOS GENERALES DE LA INFECCIÓN POR *T. gondii*

La toxoplasmosis es una zoonosis de distribución mundial causada por el protozoo *T. gondii* e implica la presencia de enfermedad sintomática, en contraste con la infección latente por *T. gondii*. En las personas inmunocompetentes la infección primaria suele ser asintomática, para generar a continuación una infección latente persistirá durante toda la vida del huésped.

Transmisión

hay cuatro formas de adquirir toxoplasmosis en humanos:

- Ingestión de ooquistes del medio ambiente (generalmente del suelo o de fuentes de agua dulce contaminadas con heces felinas) o de frutas o verduras contaminadas.
- Ingestión de quistes tisulares de carne cruda o poco cocinada de un animal infectado.
- Transmisión vertical de una madre infectada a su feto
- Transmisión a través del trasplante de un órgano de un donante seropositivo a un receptor seronegativo. En este grupo se describe frecuentemente la reactivación de *T. gondii*.

La transmisión de los ooquistes se produce casi siempre sin que el paciente se dé cuenta y es posible que no guarde relación con una exposición directa a un gato (p. ej., transmisión por verduras, otros alimentos o agua contaminada).

Ciclo habitual

T. gondii es un microorganismo intracelular que infecta tanto a las aves como a los mamíferos. Los *quistes hísticos que contienen bradizoítos* se transmiten por carne mal cocida. Los *ovoquistes esporulados que contienen esporozoítos* son productos del ciclo sexual en el intestino del felino y son adquiridos por la ingestión de agua o comida contaminada con heces de gato infectadas.



Desde el aparato digestivo, los parásitos se diseminan por diversos órganos, sobre todo al tejido linfático, músculo esquelético, miocardio, retina, placenta y sistema nervioso central (SNC). En dichos órganos, el parásito infecta a las células, se replica e invade las células adyacentes. De esta manera se presentan los signos característicos de la infección: muerte celular y necrosis focal con una respuesta inflamatoria aguda, aunque también forma quistes hísticos, que aparecen de 7-10 días después de la infección diseminada por los taquizoítos y que contienen bradizoítos. Estos quistes persisten sobre todo en el SNC, retina y el músculo.

En el sujeto inmunocompetente, la mayoría de taquizoítos se elimina por las respuestas inmunitarias humoral y celular del huésped.

La degeneración de los quistes es la causa más probable de reactivación de la infección en las personas inmunodeprimidas. De hecho, la infección activa del huésped inmunodeficiente se debe, en la mayor parte de los casos, a la liberación espontánea de parásitos enquistados que en el SNC y que no se controla el sistema inmunitario.

Epidemiología

La seroprevalencia de la infección *por T. gondii* varía ampliamente según el área geográfica, aunque es una de las zoonosis parasitarias más frecuentes, estimándose que un tercio (25-35%) de la población mundial está parasitada.

Clínica

En personas inmunocompetentes la infección primaria *por T. gondii* suele ser asintomática. Sin embargo, puede presentarse como una infección sistémica aguda similar al síndrome mononucleósido, que generalmente se desarrolla de 5 a 23 días después de la exposición, con un curso benigno y autolimitado que normalmente dura desde unas pocas semanas hasta meses.

Síntomas generales: síntomas constitucionales, como fiebre, escalofríos y sudoración; estos síntomas son generalmente leves y los episodios febriles suelen durar de dos a tres días. También pueden ocurrir cefaleas, mialgias, faringitis, hepatoesplenomegalia y/o una erupción maculopapular difusa no pruriginosa.

Linfadenopatía: la manifestación más frecuente de la toxoplasmosis aguda es la linfadenopatía cervical. Los ganglios pueden ser únicos o múltiples, por lo general indoloros, de tamaño medio y muestran una consistencia variable. También es factible encontrar linfadenopatía en las regiones suboccipital, supraclavicular, inguinal y mediastínica. En 20-30% de los pacientes sintomáticos se produce linfadenopatía generalizada. La linfadenopatía puede persistir durante semanas.

Manifestaciones poco comunes: neumonitis, síndrome de distress respiratorio agudo, miocarditis, pericarditis, polimiositis, hepatitis, uveítis posterior, o encefalitis.

Hallazgos de laboratorio: son inespecíficos, puede aparecer una ligera linfocitosis con o sin células atípicas, ligero aumento de transaminasas y proteína C reactiva.

Diagnóstico

El diagnóstico de toxoplasmosis aguda o activa en individuos inmunocompetentes es esencial pero complicado por varias razones: la elevada prevalencia de infección



latente por *T. gondii*, el hecho de que la IgM puede persistir positiva durante 1 o 2 años después de la infección, la posibilidad de falsos positivos en la determinación de IgM y el carácter inespecífico de los síntomas.

No existe ninguna prueba serológica que se pueda emplear de forma aislada para confirmar el diagnóstico de infección aguda o crónica por *T. gondii*. En la mayor parte de los casos se necesita una batería de pruebas para permitir distinguir entre la infección aguda y la crónica. La combinación concreta de pruebas que se emplea depende de la categoría clínica específica de cada paciente, el intervalo entre la adquisición de la infección y la extracción del suero y las dudas planteadas por el médico. En la tabla siguiente se exponen las pruebas diagnósticas actuales:

MÉTODO	INTERPRETACIÓN CLÍNICA
IgG	Un resultado positivo establece que el paciente ha sido infectado con <i>T. gondii</i> . Suelen aparecer a las 1-2 semanas de adquirir la infección, llegan al máximo en 1-2 meses, se reducen a una velocidad variable y suelen persistir durante toda la vida con títulos relativamente bajos. Puede aparecer un resultado negativo en pacientes infectados en las 4 semanas anteriores a la determinación en pacientes que no pueden producir IgG (p. ej., huéspedes inmunocomprometidos).
IgM	Los anticuerpos de clase IgM pueden aparecer antes y disminuir con más rapidez que los de clase IgG, si bien pueden persistir títulos altos de IgM durante años tras la primoinfección; la especificidad de las pruebas comerciales, por otra parte, es muy variable. Un resultado positivo puede ser sugerente de infección aguda en un contexto clínico compatible, pero en modo alguno es diagnóstico. Los sueros con resultados positivos deben enviarse a un laboratorio de referencia para pruebas de confirmación que incluyan un ensayo de IgM más específico y pruebas adicionales. Se pueden observar resultados positivos en pacientes con infección crónica debido a la persistencia de la respuesta de IgM, así como resultados falsamente positivos observados en ciertos kits comerciales.
Pruebas de confirmación de positivos de la IgM	Prueba de avididad de IgG; aglutinación diferencial (AC/HS); IgA, IgE realizadas en un laboratorio de referencia. Un resultado alto de la prueba de avididad de IgG o un resultado de la prueba de AC/HS no aguda indica que el paciente ha estado infectado durante más de 4 meses (avididad) o 12 meses (AC/HS), descartándose así la primoinfección.
Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)	La prueba de PCR se puede realizar en cualquier líquido corporal: el líquido amniótico, la sangre periférica, el líquido cefalorraquídeo, el líquido de lavado broncoalveolar, el líquido vítreo, el humor acuoso, el líquido peritoneal, el líquido pleural, el líquido ascítico y la orina. También se puede realizar en cualquier tejido. Un resultado positivo en cualquier líquido corporal establece que el paciente tiene toxoplasmosis aguda o reactivada. Sin embargo, un resultado positivo de una prueba de PCR en tejido es más difícil de interpretar porque no diferencia la toxoplasmosis sintomática de una infección latente.



MÉTODO	INTERPRETACIÓN CLÍNICA
Visualización directa del parásito.	La identificación de taquizoítos en cualquier líquido o tejido corporal es diagnóstica de toxoplasmosis debida a una infección aguda o a la reactivación de una infección crónica. Los taquizoítos pueden identificarse mediante hematoxilina y eosina o estudios citológicos, pero se visualizan mejor con tinciones de Wright-Giemsa e inmunoperoxidasa. La identificación de quistes mediante tinciones con hematoxilina y eosina o inmunoperoxidasa confirma la presencia de <i>T. gondii</i> en el huésped, pero no necesariamente establece que el paciente tenga toxoplasmosis.

ASPECTOS A CONSIDERAR EN RELACIÓN CON LA DONACIÓN Y EL TRASPLANTE

La incidencia de toxoplasmosis en distintos receptores de trasplantes de órganos en 11 hospitales terciarios en España en el periodo 2000-2009 fue del 0,14% (18/15,800)¹. Fue significativamente mayor en receptores cardíacos que en renales o hepáticos. La mortalidad global fue del 14% (3/22), aunque dos de las tres muertes se dieron en pacientes no tratados que fueron diagnosticados en la autopsia. La incidencia de toxoplasmosis en receptores de trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH) es del 0,3-5% en función de la prevalencia de anticuerpos antes del trasplante y de si se emplea profilaxis frente a *Toxoplasma* o no.

Todos los pacientes sometidos a trasplante de órgano sólido (TOS) o TPH están en riesgo teórico de desarrollar una primoinfección o reactivación de toxoplasmosis. Sin embargo, existe una clara diferencia dependiendo del tipo de trasplante:

- Pacientes de bajo riesgo: pacientes con TOS no cardíaco, trasplante cardíaco con donante y receptor seropositivos (D+/R+) o con donante negativo y receptor seropositivo (D-/R+), TPH autólogo, TPH alogénico con receptor seronegativo (R-), trasplante de tejido ocular, óseo o vascular. Los pacientes seronegativos tienen el riesgo potencial de primoinfección, por lo que las medidas de prevención no farmacológicas son vitales en ellos.
- Pacientes de mayor riesgo: los receptores de trasplante cardíaco con discordancia serológica entre donante y receptor (D+/R-), TPH alogénico con receptor seropositivo (R+), antecedentes de toxoplasmosis clínica y uso de corticoesteroides por tiempo prolongado (>14 días) o en altas dosis (> 1 mg/kg/día de metilprednisolona o equivalentes).

En resumen, son los receptores seronegativos de donantes seropositivos (D+/R-) los que tienen el mayor riesgo de infección, sobre todo en los receptores de corazón (en

¹ Núria Fernàndez-Sabé, Carlos Cervera, M. Carmen Fariñas, Marta Bodro, Patricia Muñoz, Mercè Gurguá, Julián Torre-Cisneros, Pilar Martín-Dávila, Ana Noblejas, Óscar Len, Ana García-Reyne, José Luis Del Pozo, Jordi Carratalà, Risk Factors, Clinical Features, and Outcomes of Toxoplasmosis in Solid-Organ Transplant Recipients: A Matched Case-Control Study, *Clinical Infectious Diseases*, Volume 54, Issue 3, 1 February 2012, Pages 355–361, <https://doi.org/10.1093/cid/cir806>



los que la incidencia en ausencia de profilaxis llega a ser del 57%-75%). La reactivación de infección previa en receptores seropositivos puede producirse en el contexto de la inmunosupresión independientemente del estado serológico del donante, si bien es un evento muy poco frecuente.

Se ha descrito que la infección puede manifestarse entre 12 y 7100 días después de un trasplante de órgano, aunque la mayoría (82%) se debieron a una infección primaria y se presentaron en los seis primeros meses tras el trasplante.

RECOMENDACIONES ACTUALES RESPECTO A LA DONACIÓN Y EL TRASPLANTE DE ÓRGANOS, TEJIDOS Y CÉLULAS EN RELACIÓN CON *T. gondii*

En el momento actual, la realización de serología para toxoplasma no es obligatoria pretrasplante. El Documento de Consenso del Grupo de Estudio de la Infección en el Trasplante y el Huésped Inmunocomprometido (GESITRA-IC)² perteneciente a la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC) y la ONT sobre los Criterios de Selección del Donante de Órganos Sólidos en Relación a las Enfermedades Infecciosas, aprobado en la Comisión de Trasplantes del Consejo Interterritorial del CIT el 3 de julio de 2019, establece una serie de recomendaciones en relación con la donación de órganos:

- Se recomienda realizar de forma rutinaria evaluación serológica para *T. gondii* tanto en el receptor como en el donante, especialmente en receptores de trasplante cardíaco.
- En receptores de trasplante cardíaco con seroestatus D+/R- se debe realizar tratamiento frente a *T. gondii* a dosis plenas durante los tres primeros meses post-trasplante.

Los anticuerpos a realizar de forma rutinaria son IgG, que permiten identificar a los receptores con máximo riesgo de desarrollar una toxoplasmosis, bien por ser seronegativos antes del trasplante y recibir el órgano de un donante seropositivo (D+/R-) o bien porque eran seropositivos antes del trasplante y tienen riesgo de sufrir una reactivación de su infección latente (R+). La realización de anticuerpos IgM no aporta información adicional y, dado que pueden mantenerse positivos mucho tiempo después de la primoinfección, no son diagnósticos de infección activa ni su presencia en el donante tiene por qué conllevar un mayor riesgo de transmisión a través del trasplante.

Las recomendaciones GESITRA-IC/ONT enfatizan la importancia de esta determinación en los receptores de trasplante cardíaco, ya que tienen mayor riesgo de transmisión a través de los trofozoítos persistentes en el tejido cardíaco, de modo que la transmisión

² <https://www.ont.es/wp-content/uploads/2023/06/CRITER2.pdf>



se produce hasta en el 75% de los casos y se relaciona frecuentemente con enfermedad diseminada grave precoz. Por ello, en estos receptores con seroestatus D+/R- para *T. gondii* se recomienda tratamiento que es variable según distintas guías clínicas^{2,3}. En trasplantes D+/R- de otros órganos distinto del cardiaco no se han establecido los riesgos asociados y no hay recomendaciones más allá de la profilaxis dirigida frente a *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprim/sulfametoxazol a dosis bajas, que se supone pueda presentar cierta eficacia para evitar la enfermedad asociada a la primoinfección por *T. gondii*. En cualquier caso, se debe tener en cuenta el seroestatus de riesgo de primoinfección por *T. gondii* a la hora de evaluar cualquier sospecha de infección en el post-trasplante inmediato de estos pacientes.

En la donación de tejidos se acorde al Real Decreto Ley 9/2014 solo se recomienda su realización en circunstancias especiales y, en caso de existir infección aguda, la donación está contraindicada. El hallazgo de una infección activa obligaría a descartar los tejidos.

Finalmente, en cuanto al TPH se recomienda:

- La realización de serología para toxoplasma en todos los receptores como parte de la evaluación pre-TPH
- Profilaxis con trimetoprim-sulfametoxazol (una tableta de doble potencia 4 veces por semana o una tableta de potencia simple diaria).
- En aquellos casos en los que no se puede administrar profilaxis se recomienda monitorización semanal de los pacientes seropositivos mediante PCR cuantitativa.

En biovigilancia se han documentado en los últimos 10 años, 2 reacciones adversas (transmisión a un receptor cardiaco y a 2 receptores renales de un mismo donante). Durante 2023, hemos recibido 4 eventos adversos en relación con la detección de IgM positiva para toxoplasma en el donante una vez se habían implantado los órganos. En todos ellos se había hecho esta serología de forma rutinaria y no había síntomas clínicos ni indicios de infección cercana en el donante. En ningún caso se nos ha comunicado la situación serológica del receptor.

³ La Hoz RM, Morris MI; Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. Tissue and blood protozoa including toxoplasmosis, Chagas disease, leishmaniasis, Babesia, Acanthamoeba, Balamuthia, and Naegleria in solid organ transplant recipients- Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant*. 2019;33(9):e13546. doi:10.1111/ctr.13546



RECOMENDACIONES CLAVE

- Se **debe realizar un cribado mediante determinación de IgG** frente a *Toxoplasma gondii* en todos los donantes y receptores a fin de identificar a los pacientes de alto riesgo (D+/R-) e implementar profilaxis. Este cribado es particularmente necesario en el trasplante cardiaco.
- Además de la recomendación de profilaxis con TMP/SMX para los receptores cardíacos D+/R- a corto plazo, se recomienda profilaxis de por vida en receptores de corazón de alto riesgo.
- La **determinación de IgM aislada, fuera del contexto clínico no aporta información adicional respecto al riesgo de transmisión a través del donante ni de reactivación en el periodo post-trasplante.**
- El diagnóstico de toxoplasmosis aguda debería hacerse con pruebas adicionales: seroconversión, PCR o demostración histológica.
- En la donación de tejidos no es obligatoria la realización de serología. En presencia de infección activa los tejidos se rechazarían, teniendo en cuenta que la presencia de IgM no implica infección activa y que es preciso realizar más estudios.
- En el TPH la recomendación es realizar serología pre-trasplante para instaurar profilaxis si es necesario.
- Los pacientes inmunodeprimidos que corren riesgo de sufrir toxoplasmosis aguda también deben recibir educación sobre cómo evitar la exposición a *T. gondii*.



BIBLIOGRAFIA

1. Toxoplasmosis. Jose G. Montoya, John C Boothrhroyd, J. Kovacs. Mandell, Douglas, Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 9ª Ed. Elsevier. 3355-3387
2. Infecciones por *Toxoplasma*. Kami Kim Harrison. Principios de Medicina Interna, 20e
3. Dupont D, Fricker-Hidalgo H, Brenier-Pinchart MP, Garnaud C, Wallon M, Pelloux H. Serology for *Toxoplasma* in Immunocompromised Patients: Still Useful?. *Trends Parasitol.* 2021;37(3):205-213. doi:10.1016/j.pt.2020.09.006
4. Ramanan P, Scherger S, Benamu E, et al. Toxoplasmosis in non-cardiac solid organ transplant recipients: A case series and review of literature. *Transpl Infect Dis.* 2020;22(1):e13218. doi:10.1111/tid.13218
5. Kumar R, Ison MG. Opportunistic Infections in Transplant Patients. *Infect Dis Clin North Am.* 2019;33(4):1143-1157. doi:10.1016/j.idc.2019.05.008
6. Dard C, Marty P, Brenier-Pinchart MP, et al. Management of toxoplasmosis in transplant recipients: an update. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018;16(6):447-460. doi:10.1080/14787210.2018.1483721
7. Rajapakse S, Weeratunga P, Rodrigo C, de Silva NL, Fernando SD. Prophylaxis of human toxoplasmosis: a systematic review. *Pathog Glob Health.* 2017;111(7):333-342. doi:10.1080/20477724.2017.1370528
8. Derouin F, Pelloux H; ESCMID Study Group on Clinical Parasitology. Prevention of toxoplasmosis in transplant patients. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14(12):1089-1101. doi:10.1111/j.1469-0691.2008.02091.x
9. Lewalle P, Pochon C, Michallet M, et al. Prophylaxie des infections post-allogreffe : recommandations de la Société francophone de greffe de moelle et de thérapie cellulaire (SFGM-TC) [Prophylaxis of infections post-allogeneic transplantation: Guidelines from the Francophone Society of Bone Marrow Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)]. *Bull Cancer.* 2019;106(1S):S23-S34. doi:10.1016/j.bulcan.2018.08.017
10. La Hoz RM, Morris MI; Infectious Diseases Community of Practice of the American Society of Transplantation. Tissue and blood protozoa including toxoplasmosis, Chagas disease, leishmaniasis, Babesia, Acanthamoeba, Balamuthia, and Naegleria in solid organ transplant recipients- Guidelines from the American Society of Transplantation Infectious Diseases Community of Practice. *Clin Transplant.* 2019 Sep;33(9):e13546. doi: 10.1111/ctr.13546. Epub 2019 Apr 29. PMID: 30900295.
11. E. Carreras et al. (eds.), *The EBMT Handbook*, https://doi.org/10.1007/978-3-030-02278-5_39