

**“Toxoplasmosis Gestacional y Neonatal en el  
Instituto Materno Infantil y el Hospital de Engativá,  
de Bogotá, Colombia en 2009-2010”**

**Ana Carolina Eslava Sarmiento  
598107**

**María Paula Houghton Martínez  
598108**

**Gustavo Enrique Rey Serrano  
598440**

**Jorge Enrique Riaño Riaño  
598110**

**TRABAJO DE GRADO PRESENTADO PARA OPTAR AL  
TITULO DE**

**Especialista en Obstetricia y Ginecología**

**DIRIGIDO POR**

**Edith Ángel Müller**

**Universidad Nacional de Colombia  
Facultad de Medicina  
Departamento de Obstetricia y Ginecología  
Bogotá, 2011**

# **“Toxoplasmosis Gestacional y Neonatal: en el Instituto Materno Infantil y el Hospital de Engativá, de Bogotá, Colombia en 2009-2010”**

## **Resumen**

En mujeres gestantes la toxoplasmosis puede producir morbimortalidad significativa para el feto y el recién nacido, así como secuelas a largo plazo. La ciudad de Bogotá en el marco de un estudio multicéntrico nacional liderado por la Universidad del Quindío, se pretendió establecer la prevalencia de la enfermedad en recién nacidos de 4 instituciones prestadoras de servicios de salud. Este trabajo específicamente presenta los resultados obtenidos en 2 de esas entidades de salud.

**Materiales y métodos:** Entre Marzo-Diciembre de 2009 y Mayo-Junio de 2010 se recolectaron 3226 muestras de cordón umbilical a las cuales se les realizó prueba presuntiva para detección de IgM anti toxoplasma por el método ELISA, así como IgA anti toxoplasma en una muestra al azar por el método ISAGA

**Resultados:** Se encontraron 10 pruebas positivas para IgM (0.3%), 15 dudosas (0.5%). El seguimiento serológico permitió identificar 5 casos con IgG positiva persistente al año de edad; dos se identificaron por signos clínicos del neonato (uno presenta corioretinitis y calcificaciones y otro esplenomegalia); los restantes fueron asintomáticos (2 con IgM positiva de la madre y 1 con IgM positiva del cordón). El estudio establece una prevalencia de toxoplasmosis gestacional de 1.1 por 1000 nacidos vivos y una prevalencia de toxoplasmosis congénita de 1:1027 nacimientos.

**Conclusiones:** Se evidencia la presencia de toxoplasmosis congénita en Bogotá, por lo cual es importante realizar un adecuado tamizaje antenatal e incluir el tamizaje postnatal. Se insiste en la importancia del seguimiento clínico postnatal.

**Palabras Clave:** Toxoplasmosis, Toxoplasmosis congénita, prevalencia, embarazo, Colombia.

## **Gestacional and Neonatal Toxoplasmosis at Instituto Materno Infantil and Hospital de Engativá in Bogotá, Colombia 2009 – 2010**

### **Abstract**

In pregnant women, Toxoplasmosis could develop high morbidity and mortality for the fetus and the newborn and complications in long term. In Bogotá, Colombia, as a part of a multicenter study led by the University of Quindío, it was aimed to establish the prevalence of this illness in newborns at four health care institutions. This assay shows the results obtained in two of these institutions.

**Materials and Methods:** From March – December 2009 and May – June 2010, 3226 samples were collected from umbilical cords which were processed for a preservative test for the detection of Toxoplasma IgM using ELISA and IgA anti Toxoplasma in a random sample using the ISAGA method.

**Results:** There were obtained 10 positive samples for IgM (0.3%) and 15 doubtful (0.5%). At the year of serologic follow up, we could identify 5 cases with persistent positive IgG; two of them, were identified by clinical signs of the newborn (one has chorioretinitis and calcifications, and another splenomegaly); The other three were asymptomatic (2 with mother's positive IgM and 1 with umbilical cord's positive IgM). This study establishes a prevalence of gestacional toxoplasmosis in 1.1:1000 borns and a prevalence of congenital toxoplasmosis in 1:1027 borns.

**Conclusions:** It is evident the presence of congenital toxoplasmosis at Bogotá, for which is important to make a proper antenatal screening and induce a postnatal screening. We insist in the importance of the clinical postnatal follow.

**Key Words:** Toxoplasmosis, Congenital Toxoplasmosis, prevalence, pregnancy, Colombia.

## TABLA DE CONTENIDO

I.	INTRODUCCIÓN	5
II.	JUSTIFICACIÓN	6
III.	OBJETIVOS	7
	A. GENERALES	
	B. ESPECÍFICOS	
IV.	MARCO TEÓRICO	8
	A. ETIOLOGÍA	8
	B. PATOGENIA	8
	C. VIAS DE INFECCIÓN	10
	D. PATOLOGÍA	11
	1. Lesiones en Animales	
	2. Lesiones Placentaria	
	3. Lesiones Fetales	
	E. EPIDEMIOLOGÍA	13
	F. DIAGNÓSTICO	17
	1. Métodos Directos	
	1.1 Inoculación en Ratón	
	1.2 Examen Histopatológico Directo	
	1.3 Tinciones Inmunohistoquímicas	
	2. Métodos Indirectos	
	3. Diagnóstico de Infección Congénita	
	3.1 Detección Directa	
	G. CLÍNICA	23
	H. TRATAMIENTO	26
	1. Tratamiento de Toxoplasmosis Congénita	
	1.1 Tratamiento Antenatal	
	1.2 Estudios Latinoamericanos	
	1.3 Tratamiento Postnatal	
V.	METODOLOGÍA	34
VI.	RESULTADOS	37
	A. DATOS EPIDEMIOLÓGICOS GENERALES	
	1. Edad	
	2. Estrato	
	B. ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS	
	1. Mortinatos	
	2. Abortos	
	3. Paridad	
	C. CONTROLES PRENATALES	
	D. DATOS DEL RECIÉN NACIDO	

	1. Capurro	
	2. Alteraciones Clínicas	
	3. Perímetro cefálico	
	4. Talla	
	5. Peso	
	6. Sexo	
E.	ECOGRAFÍAS	
	1. Número de Ecografías	
F.	MARCADORES SEROLÓGICOS MATERNOS	
	1. IgG (+) en el embarazo	
	2. Seroprevalencia de IgG (+) por grupo etario	
	3. Seroprevalencia de IgG (+) por estrato	
	4. Semana de toma de muestra para IgG	
	5. IgM (+)	
	6. Tratamiento Recibido	
G.	MARCADORES SEROLÓGICOS DEL RECIÉN NACIDO	
	1. Toxoplasma IgM	
	2. Toxoplasmosis congénita confirmada por IgG persistentemente positiva al año de vida	
H.	SEROPREVALENCIA DE IgG E IgM (+) EN GESTANTES	
I.	NEONATOS CON IgM (+) EN CORDÓN UMBILICAL CON MADRES IgM (+)	
J.	RELACION ENTRE ECOGRAFÍA ALTERADA Y RESULTADO DE IgM (+)	
K.	PACIENTES CON IgM (+) EN CORDÓN UMBILICAL EN MADRES IgG (-)	
L.	TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA CONFIRMADA	
M.	TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA CONFIRMADA Y ANTECEDENTE SEROLÓGICO MATERNO	
N.	EFICACIA DE TRATAMIENTO PARA TOXOPLASMOSIS	
O.	RESUMEN CASOS CONFIRMADOS	
VII.	DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES .....	49
VIII.	AGRADECIMIENTOS .....	55
IX.	BIBLIOGRAFIA .....	56

## **I. INTRODUCCIÓN**

Toxoplasma gondii es un parásito ubicuo, que causa una de las infecciones parasitarias más comunes en los seres humanos. En mujeres gestantes la transmisión vertical del parásito puede producir morbi-mortalidad significativa para el feto y el recién nacido, así como secuelas a largo plazo como alteraciones visuales y retardo mental permanente. Teniendo en cuenta que existen métodos que permiten la identificación de la infección en las gestantes de manera temprana, la ciudad de Bogotá, en el marco de un estudio multicéntrico nacional liderado por la Universidad del Quindío, pretendió establecer la prevalencia de la enfermedad en recién nacidos de 4 cuatro instituciones prestadoras de servicios de salud. Este trabajo específicamente presenta los resultados obtenidos en dos de esas entidades de salud de Bogotá: Hospital La Victoria IMI, Hospital Engativá Calle 80, pertenecientes a la red pública de salud.

No podemos olvidar que la toxoplasmosis congénita está incluida como una de las prioridades del Plan Nacional de Salud dentro del objetivo de mejorar la Salud Infantil, como parte de la política para Implementar un sistema de vigilancia de las anomalías congénitas con énfasis en Rubéola, Sífilis y Toxoplasmosis, por lo tanto este estudio es oportuno en un momento en que el tratamiento de la enfermedad es controvertido por la aparición de estudios y meta análisis europeos (1) y se necesitan datos que aporten respuestas para resolver esta controversia tanto sobre tratamiento como del tamizaje prenatal y neonatal.

## II. JUSTIFICACIÓN

Se estima que cada año en Colombia nacen 4.000 niños infectados de los cuales el 15% fallecen, es decir, 600 niños mueren cada año por esta infección en todo el país (2). La toxoplasmosis congénita puede llevar a serias consecuencias en el desarrollo neurológico y en la salud visual del niño y es en la mayoría de casos, el resultado de una infección primaria en una mujer inmunocompetente que se encuentre embarazada. Existen indicios sólidos de que en diferentes regiones de Colombia, más de la mitad de las mujeres embarazadas (50% a 60%) tiene anticuerpos anti-Toxoplasma, lo que indica una alta exposición y circulación del parásito en el país (3). Es de esperarse por lo tanto que entre 0,6% y 3% de las gestantes adquieran la infección durante el embarazo teniendo en cuenta la seroprevalencia y la circulación del parásito. Este riesgo está claramente influido por la edad y es mayor en mujeres adolescentes (1,5%) y menor en mujeres gestantes de 35 años o más (0,7%) (4).

Teniendo en cuenta que en Bogotá no existe un estudio suficientemente grande y representativo que nos permita conocer la incidencia real de la toxoplasmosis congénita en la región para evaluar el impacto de la misma en la salud de nuestros niños, este proyecto (que hace parte del **Estudio Multicéntrico Nacional De Toxoplasmosis Neonatal** liderado por la Universidad del Quindío), pretende estudiar 5200 recién nacidos bogotanos mediante métodos estándar para detección de anticuerpos anti-Toxoplasma tales como el ELISA y el ISAGA para detectar los anticuerpos IgM e IgA sintetizados por el neonato, con la cual se puede llegar a diagnosticar hasta el 90% de los casos (5).

Los resultados que presentamos aquí hacen parte de los datos recolectados durante el periodo de Marzo a Diciembre de 2009 y Mayo a Junio de 2010 en el Hospital La Victoria – Sede Instituto Materno Infantil (IMI) y en el Hospital de Engativá de Bogotá, con un total de 3226 recién nacidos (dado que los restantes pertenecen a la Clínica Colombia y Hospital Simón Bolívar), para un total nacional estimado de 15000 nacidos vivos. Así, este proyecto espera aportar información definitiva para la adopción de políticas de salud pública en lo referente al diagnóstico y manejo de la toxoplasmosis congénita en Bogotá y a nivel nacional.

### **III. OBJETIVOS**

#### **A. OBJETIVOS GENERALES**

Determinar la prevalencia de infección por *Toxoplasma gondii* en un grupo de recién nacidos representativo producto de madres que fueron atendidas en el Hospital de Engativá y Hospital de La Victoria – Sede IMI en la ciudad de Bogotá, durante el periodo de Marzo - Diciembre de 2009 y Mayo - Junio de 2010

#### **B. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Determinar la prevalencia de toxoplasmosis congénita en Bogotá.
- Determinar la prevalencia de enfermedad congénita sintomática y asintomática, en niños seropositivos para IgM o IgA anti- *Toxoplasma* y que cumplen criterios de infección congénita confirmada.
- Conocer la seroprevalencia IgG e IgM en mujeres gestantes del área urbana de Bogotá.
- Conocer la correlación entre las pruebas maternas y neonatales de toxoplasmosis.
- Identificar tipos de tratamiento utilizados, frecuencia e impacto.
- Describir los hallazgos ecográficos en las mujeres gestantes estudiadas



## IV. MARCO TEÓRICO

### A. ETIOLOGÍA

La toxoplasmosis es una enfermedad causada por el parásito intracelular *Toxoplasma gondii*. La infección toxoplásmica no es lo mismo que la Toxoplasmosis. La infección toxoplásmica aguda adquirida después del nacimiento es usualmente asintomática. Por su parte, la Toxoplasmosis congénita es la resultante de la infección transplacentaria del parásito de la madre infectada al hijo.

Este protozoo, pertenece a la familia Sarcocystidae, que incluye los géneros Sarcocystis y Toxoplasma. El parásito cumple un ciclo evolutivo, su nombre se debe a su forma arqueada (del griego toxos que significa arcos y plasma, forma). Posiblemente la característica más importante, entre las biológicas, es su distribución universal, en todos los climas y en todas las agrupaciones animales de sangre caliente, (mamíferos y aves).

Hasta el momento, se ha podido demostrar que los hospederos definitivos son los representantes de la familia Felidae, y de ésta en 2 géneros y solamente 7 especies, entre ellas el gato (*Feliscatus*, *Felisdosmestica*) (6).

La infección por ingestión de ooquistes de *Toxoplasma* no fue descubierta sino hasta 1973, año en que se conoció la naturaleza coccidiana del parásito en el epitelio intestinal del gato, aclarándose así la ruta de transmisión oral a los herbívoros (6).

Las formas infectantes son tres (7):

- Ooquiste esporulado: mide 9-11 nm (Cf. protozoosis digestivas). Se caracteriza por tener dos esporoquistes con cuatro esporozoítos cada uno.
- Pseudoquistes o agrupación de taquizoítos: es una forma de multiplicación rápida (endopoligenia).
- Quistes con bradizoítos: es una forma de multiplicación lenta (endodiogenia).

### B. PATOGENIA

Son hospederos definitivos los gatos domésticos y silvestres y otros felinos (jaguar, ocelote, león, leopardo, lince).

Los hospederos intermediarios son todos los animales de sangre caliente, incluyendo al hombre. El gato también puede convertirse en hospedero intermediario, cuando padece la fase extra intestinal del ciclo.

Se describen dos fases parasitarias:

- Fase enteroepitelial: sólo se da en el gato y en otros felinos (hospederos definitivos)
- Fase extraintestinal: se da en los hospederos intermediarios y también en el gato (en tejidos no entéricos).

Ciclo enteroepitelial (hospedero definitivo):

El hospedero definitivo se infecta preferentemente por la ingestión de ooquistes esporulados o quistes con bradizoítos; los pseudoquistes no resisten bien la digestión gástrica. En el intestino quedan libres invadiendo las células de la mucosa intestinal, produciendo hasta cinco esquizogonias. Después se produce la gametogonia con diferenciación de macro y microgametos, y tras la fecundación, se forma el cigoto, que se reviste de una cubierta para dar lugar al ooquiste, el cual sale con las heces. La esporogonia se produce en el medio ambiente cuando las condiciones son favorables, formándose dos esporoquistes con cuatro esporozoítos cada uno (2x4). El período de prepatencia (tiempo en el cual el animal sufre la infección hasta que pasa a ser infectante) es de 3-5 días y el de latencia de 7-20 días (6).

Reproducción Asexual: generación de quistes mediante formas multiplicativas designadas como:

- Tipo A (endodiogenia)
- TipoB ( endodiogenia y endopoligenia)
- TipoC (endodiogenia)
- TipoD (esquizogonia y endodiogenia)
- Tipo E (endodiogenia)

Reproducción asexual esporogónica, se realiza en el medio ambiente en 2-3 días y consiste en que el ooquiste inmaduro adquiere el estado infectivo al haber desarrollado en su interior a los 8 esporozoítos (7).

Ciclo extraintestinal:

El hospedero intermediario y también el gato, como ya hemos dicho, se infectan por la ingestión de:

- Ooquistes esporulados: herbívoros y carnívoros (vegetales y suelo contaminados).
- Pseudoquistes y quistes: carnívoros (por carnivorismo)

Una vez ingeridas estas formas, se liberan los quistes que atraviesan la mucosa intestinal y por vía linfohematógena llegan a los diversos tejidos, donde se sitúan intracelularmente: Las células de elección: fibroblastos, hepatocitos, células del sistema monocito macrófago (SMF), células de miocardio en su orden . Aquí se multiplican rápidamente por endopoligenia, dando lugar a la formación de "pseudoquistes" o agrupación de taquizoítos.

Estas formas se acumulan en el interior de la célula hospedera hasta que la rompen, invadiendo nuevas células.

Esta fase se puede considerar la forma aguda de la enfermedad, a los 7-10 días se producen los anticuerpos específicos y entonces la infección se hace crónica. A partir de este momento, los quistes se multiplican más lentamente (por endodiogenia), dando lugar a la formación de quistes bradizoítos (8).

Estos quistes son más resistentes que los pseudoquistes y se localizan principalmente en cerebro, corazón, diafragma y músculo esquelético, donde pueden permanecer viables durante años. Miden hasta 100  $\mu\text{m}$  y pueden contener hasta 60 000 parásitos.

La formación de quistes coincide generalmente con el desarrollo de la respuesta inmunitaria. Si ésta desciende puede darse una nueva proliferación de taquizoítos.

Los quistes tienen una triple importancia:

- Fisiopatológica: se asientan principalmente en el tejido muscular y en el cerebro (zonas pobres en anticuerpos) produciendo la sintomatología típica de este proceso.
- Inmunológica: provocan la formación constante de anticuerpos específicos y, por tanto estimulan inmunidad permanente después de la primoinfección.
- Epidemiológica: son muy resistentes (hasta 45°C) y soportan la acción de los jugos gástricos, tanto en animales como en el hombre.

### **C. VÍAS DE INFECCIÓN**

La mayoría de las infecciones por toxoplasma pasan inadvertidas en la clínica, lo que hace difícil establecer la ruta específica de transmisión. Las vías más importantes de transmisión son:

- Mediante contaminación fecal, por ingestión de ooquistes en el que además tienen rol importante los vectores cucarachas y moscas.
- Mediante carnivorismo por ingestión de bradizoítos y taquizoítos en carnes crudas e insuficientemente cocidas.
- Congénita o transplacentaria y transmamaria mediante los taquizoítos. |

Vía digestiva: la ingestión de quistes u ooquistes es sin duda el principal mecanismo, pues las infecciones pueden adquirirse por el consumo de carne infectada (de cerdo, carnero, ganado vacuno y aves) que contenga quistes hísticos, o por la ingestión de oocistos en el agua o en alimentos contaminados con heces de gatos. La leche de cabras y de vacas infectadas puede contener taquizoítos. Se conoce sin embargo que el consumo de agua no filtrada parece ser el modo de transmisión más común. (9)

Vía transplacentaria; Se produce por taquizoítos en un tercio de las mujeres embarazadas que padecen una infección (9). Cuando una mujer embarazada está afectada por una infección primaria con los taquizoítos en fase de división rápida, que circulan en la corriente sanguínea, se produce la infección transplacentaria. Se cree que cuando ocurre la infección placentaria, puede persistir durante toda la gestación, lo cual pone en riesgo al feto en el resto del embarazo (9). Esta transmisión generalmente tiene lugar en el curso de una infección materna inaparente o sin diagnosticar. (9)

La infección materna antes del embarazo no supone riesgo para el feto; sin embargo se ha descrito excepcionalmente transmisiones en mujeres que se infectaron por lo menos dentro de los 3 meses previos a la concepción (10).

Vía parental: Se han descrito casos humanos por transfusión de sangre o leucocitos, lo que se ha observado en escasas ocasiones, también es teóricamente posible que se produzca a través de otros fluidos hísticos. Según la literatura, este modo de transmisión es de poca importancia en comparación con el que se produce a través de quistes u ooquistes. Son posibles, y así lo prueban experiencias de laboratorio, puertas de entrada respiratoria, mucosa (conjuntival), cutánea. Esta última puede ser debida a manipulación de carnes parasitadas. (9)

## **D. PATOLOGÍA**

El *Toxoplasma gondii* se localiza en casi todas las células de los órganos blandos, neuronas, células de la retina y fibras musculares.

### **1. LESIONES EN ANIMALES**

En el perro muerto por toxoplasmosis, la lesión predominante es la necrosis tisular, particularmente en el cerebro, pulmones, hígado y ganglios mesentéricos. Las lesiones pulmonares consisten en nódulos de 5 mm de diámetro de color blancogrisáceo en localización subpleural y en el parénquima. Puede haber también focos necróticos en el páncreas, hígado, riñones y bazo. En la mucosa gástrica y del intestino delgado pueden aparecer úlceras de más de 10mm de diámetro. En el sistema nervioso central (SNC), se pueden observar grandes áreas de necrosis y atrofia cerebelar, aunque raras veces se hallan quistes en el perro.

En el gato, los cambios anatomopatológicos son similares a los ya descritos, aunque la necrosis del hígado predomina. Se han observado casos de colangiohepatitis en gatos infectados por *T. gondii*, que no han sido descritos en ningún otro hospedero. Los conductos biliares aparecen hiperplásicos y semiobstruidos por un exudado abundante. Se han podido aislar taquizoítos de *T.gondii* en el epitelio de estos conductos biliares (11).

### **2. LESIONES PLACENTARIAS**

Alteraciones macroscópicas: La lesión puede apreciarse macroscópicamente desde el primer mes de infección, como múltiples puntos blanquecinos de aproximadamente de 2 cm de diámetro, más o menos dispersos en los cotiledones y bien delimitados respecto del tejido sano. En ocasiones hay edema leve (7).

Con frecuencia, los cotiledones de una misma placenta difieren entre sí, presentándose algunos visiblemente alterados frente a otros aparentemente sanos, probablemente afectados con posterioridad. En infecciones recientes, el aspecto de los cotiledones suele ser totalmente normal y la lesión sólo puede detectarse por histología.

Alteraciones histológicas: La infección sólo afecta a los cotiledones placentarios. Comienza provocando múltiples focos microscópicos de necrosis en los septos

de los cotiledones, lo que permite el avance del parásito a los tejidos adyacentes.

La infección de las vellosidades fetales estimula la hipertrofia e hiperplasia del trofoblasto afectado, con descamación de algunas porciones y necrosis coagulativa. Esto origina la liberación de los taquizoítos a las vellosidades contiguas, aunque algunos parásitos pueden quedar atrapados en el foco necrótico.

En infecciones producidas a partir del segundo mes de gestación, como respuesta celular, se produce edema con acúmulo de células mononucleares en el mesénquima de las vellosidades. En procesos avanzados hay regeneración conjuntiva con fibrosis e, incluso, calcificación de los focos necróticos cuya confluencia origina la fusión de vellosidades contiguas (7).

### 3. LESIONES FETALES

El órgano más afectado es el encéfalo, en el que pueden distinguirse dos tipos de lesiones, primarias y secundarias.

Las lesiones primarias son consecuencia directa de la multiplicación del parásito en los tejidos, que origina necrosis y hemorragias focales, localizadas fundamentalmente en la sustancia cerebral gris y, ocasionalmente, en las meninges.

Las lesiones secundarias son fundamentalmente cambios degenerativos de la sustancia blanca encefálica, detectables por la presencia de focos de leucoencefalomalacia. Estas lesiones se atribuyen a la anorexia tisular provocada por la lesión placentaria, y se consideran más directamente implicadas en la muerte del feto (6).

Alteraciones Macroscópicas: A diferencia de las lesiones placentarias, las producidas por *Toxoplasma* en los tejidos fetales no son macroscópicamente identificables. Además de una autólisis más o menos avanzada, con frecuencia se detecta edema subcutáneo, ocasionalmente serohemorrágico, y la presencia de líquido y grumos de fibrina en cavidades corporales. La hipertrofia ganglionar generalizada y la esplenomegalia son también hallazgos relativamente frecuentes.

Alteraciones histológicas: En la sustancia cerebral gris suelen apreciarse infiltrados de células de glía alrededor de los focos necróticos, así como acúmulos peri vasculares de estas células y numerosos focos hemorrágicos.

En la sustancia encefálica blanca, los focos degenerativos se identifican como zonas más interesantes eosinófilas, donde los núcleos de glía son más escasos que en el tejido sano circundante.

Estas lesiones degenerativas encefálicas suelen ir acompañadas de focos extramedulares de hematopoyesis en el hígado y el bazo y una disminución de la fracción mieloide/eritroide en la médula ósea, probablemente también atribuirles a la insuficiencia placentaria.

Es frecuente también la detección de focos inflamatorios con infiltración de células linfoides en hígado, pulmón, miocardio y, con menor frecuencia, riñón y musculatura esquelética (7).

## **E. EPIDEMIOLOGÍA**

La infección por *Toxoplasma gondii* es una zoonosis que se encuentra mundialmente distribuida y esto la distingue de otras parasitosis que afectan sobre todo a los países tropicales y no son endémicas en los países desarrollados. A pesar de que es la zoonosis más común en el mundo, hay variaciones en la prevalencia entre las diversas regiones geográficas. Estas variaciones parecen correlacionarse con la alimentación y los hábitos higiénicos de las personas, lo cual soporta la ruta oral como el mecanismo más importante de transmisión. Por esto, las diferencias existentes entre los sistemas de crianza de animales para consumo humano, los sistemas de riego de aguas en los cultivos, las costumbres alimentarias de los grupos humanos, y las condiciones higiénicas generales, juegan un papel fundamental en la transmisión de las infecciones por *T. gondii* en cada zona geográfica (11).

Ciertas temperaturas y humedades favorecen la maduración y la supervivencia de los ooquistes. Los climas muy fríos o muy calientes o secos son adversos para el parásito. No existen diferencias en la seroprevalencia de la infección entre ambos géneros, pero aumenta con la edad por el riesgo acumulado de exposición.

Por otro lado factores culturales relacionados con la alimentación, como el consumo de carnes de cerdo y ganado vacuno cocidas inadecuadamente, aumentan la probabilidad de infección humana, como sucede con mayor frecuencia en Oriente Medio, Latinoamérica y en áreas específicas de Alemania (12).

Con base en diversos estudios serológicos, se ha estimado que al menos una tercera parte de la población adulta, ha sido infectada con el parásito (13), por lo tanto alrededor de 1.000 a 2.000 millones de personas se hallan infectadas, cifra que la convierte en una de las enfermedades parasitarias más prevalentes (14).

En Colombia el estudio más grande que se haya hecho hasta el momento sobre prevalencia de la toxoplasmosis en la población en general se realizó en 1982 con El Estudio Nacional de Salud, que calculó la prevalencia en Colombia en un 47%. Según el estudio, la prevalencia aumenta con la edad y existen variaciones importantes entre las regiones. Así la prevalencia más alta fue encontrada en la región de la costa Atlántica con un 63% mientras que en la región central esta fue de 36%. El modelo de regresión lineal mostró un riesgo calculado en un rango de 1,5% en mujeres de 10-15 años de edad a 0,7% en el grupo de 40-44 años de edad (15).

La incidencia de la infección primaria durante el embarazo varía ampliamente de país a país, y promedia entre menos del 1 hasta más de 15 por 1.000 embarazos. Por ejemplo en países europeos como Dinamarca la incidencia se calcula en 2.9, en Holanda 3.4 y en Francia 8.1 por cada 1,000 mujeres embarazadas susceptibles seronegativas respectivamente. Se ha estimado de modo global una tasa de incidencia de 3 a 10 por cada 1,000 mujeres embarazadas susceptibles (4). Si comparamos estas tasas con las de Colombia, las cifras pueden ser alarmantes. En un estudio en gestantes del Quindío se encontró una alta incidencia de alrededor de 1.9% (15).

La prevalencia también tiene una gran variación en las mujeres embarazadas. En Francia por ejemplo es de alrededor de 54%, mientras en Suecia es tan sólo 12% (16). En los Estados Unidos la seroprevalencia para *Toxoplasma gondii* entre mujeres entre 15 y 55 años es 15% (17). En Latinoamérica, México tiene alrededor de 35% y en Brasil (São Paulo, Rio de Janeiro) se han informado diferentes valores entre 59% y 78% (18).

En un estudio publicado en 1997 por Gómez y colaboradores, se estimó en un 60% la prevalencia de anticuerpos contra *Toxoplasma* en embarazadas en el departamento del Quindío (19). Otro estudio realizado por Rosso y colaboradores en el 2005 en Cali, Valle encontró una seroprevalencia del 39% entre mujeres de 14 – 19 años y del 55% entre 30 – 39 años respectivamente, demostrando un aumento en la prevalencia respecto al Estudio Nacional de Salud de 1981, y sugiriendo además una constante transmisión del parásito dentro de la población (20). En el siguiente cuadro se resume la prevalencia de anticuerpos IgG anti toxoplasma en población de gestantes en diferentes estudios colombianos.

Tabla 1. Prevalencia de Anticuerpos IgG anti toxoplasma en gestantes.

Sitio del estudio	Gestantes estudiadas	Técnica	% Prevalencia	IC 95%
Estudio Nacional de Salud –1983 (7)	414	IFI	53	43-63
Armenia ISSQ- 1991	896	IFI	63	60-66
Quindío ISSQ- 1992	937	IFI	60	59-62
Yopal-1996	51	IFI	77	60-84
Quindío ISS-1997	10 780	ELISA	62	59-61
IMI Bogotá-1998	637	IFI	47	43-51
Sincelejo – 2002	100	ELFA	56	47-85
Villavicencio ESEs- 2005	300	ELISA	52.5	NA
Calarcá – 2006	156	ELISA	63	55-70
Cali – 2008	955	MEIA	45.8	41-48

Tomado y modificado de Barrera AM, et al. Toxoplasmosis Adquirida Durante el Embarazo, en el Instituto Materno Infantil en Bogotá. Revista de Salud Publica, Universidad Nacional de Colombia. Vol 4. No. 3.2002.

Dentro de las principales fuentes de infección durante el embarazo según un estudio multicéntrico europeo de casos y controles (21) se encontró que el factor de riesgo más importante era el consumo de carnes mal cocidas de cordero, res y animales de caza. Así mismo, el contacto con tierra y el viajar fuera de Europa Norte América eran factores asociados. El contacto con gatos no fue un factor de riesgo.

En un estudio de casos y controles sobre factores en mujeres embarazadas de Armenia (Quindío) se observó que los factores más importantes fueron el consumo de carnes mal cocidas, la toma de bebidas con agua sin hervir, y el contacto con gastos jóvenes (menores de 6 meses). Además el consumo de agua purificada en botella era un factor protector contra la infección (22)

El hecho de existir una población mayor de mujeres susceptibles (sin infección previa) no necesariamente significa un mayor riesgo de infección durante el embarazo, debido a que este riesgo también depende de la circulación del parásito en la población general. Si esta circulación disminuye en la población, la prevalencia disminuye, y aunque aumente el número de mujeres susceptibles, disminuirá la incidencia de la infección en las embarazadas (en cambio, en una población con una alta circulación del parásito, habrá un menor número de mujeres susceptibles (muchas mujeres se habrán infectado antes del embarazo), pero tendrán mayor riesgo de infectarse durante el embarazo. (4).

La prevalencia mundial de la Toxoplasmosis Congénita en recién nacidos puede variar de 1 a 10 por 10,000 nacidos vivos dependiendo del área geográfica. Así, se calcula que en Suecia es de 1/10000 nacidos vivos (NV), Brasil de 3/10000 NV, Francia: 10/10000 NV(Rosso, 2007)(15).



En Colombia se estima que podría estar entre 2 y 10 por cada 1000 nacidos vivos, lo que representa de 600 a 3000 niños que nacen cada año con infección congénita y constituyéndose así en un serio problema de salud pública y una de las tres primeras causas de infección prenatal, con serias complicaciones neurológicas y oftalmológicas para el neonato (4).

A continuación se expone el cuadro con los únicos tres estudios pilotos de tamizaje de toxoplasmosis neonatal llevados a cabo en nuestro país.

Tabla 2. Estudios de Tamizaje Neonatal para Toxoplasmosis en Colombia

<b>Estudios Piloto A Nivel Nacional para Tamizaje Neonatal de Toxoplasma Gondii</b>		
<b>Ciudad</b>	<b>No. De Recién Nacidos</b>	<b>No. Recién Nacidos Infectados</b>
Armenia - 2003	200	1
Quindio – 2007	322	2
Neiva – 2007	200	1

El riesgo de toxoplasmosis congénita varía mucho de acuerdo con el momento de la gestación cuando la madre se infecta. Si ocurre dentro de las dos primeras semanas de embarazo, el riesgo es muy bajo, pero aumenta a medida que avanza la gravidez. En un artículo publicado por Dunn y colaboradores en *Lancet* en 1999 propone que el riesgo durante el primer trimestre puede ubicarse entre el 3 -11%, en el segundo trimestre entre 16-30% y en el tercer trimestre del 30-60% o más. Las infecciones tempranas de la madre en la primera mitad, tienen menor riesgo de transmisión materno-fetal, pero si se infecta el feto, podrá resultar en infección congénita severa, muerte fetal in útero o aborto espontáneo. Por el contrario, en las infecciones maternas tardías en el embarazo, si el feto se infecta, por lo general resulta en neonatos que parecen normales pero que podrían desarrollar coriorretinitis, calcificaciones intracraneales o hidrocefalia. En la segunda o tercera décadas de la vida. Así cabe concluir que el riesgo de transmisión materno-fetal y las secuelas en éste depende de la edad gestacional en el momento de la infección materna (4).

En la siguiente tabla se resume el porcentaje de riesgo de la infección congénita y el riesgo de desarrollar signos clínicos en el feto dependiendo de la edad gestacional de infección.

Tabla 3. Porcentaje de Riesgo de Infección Congénita

Resumen de los tres conceptos de riesgo de transmisión y de secuelas para el niño nacido con infección congénita

Semanas de gestación a la seroconversión materna	Riesgo de infección congénita <sup>a</sup> (%)	Riesgo de desarrollar signos clínicos dada la infección congénita <sup>b</sup> (%)	Riesgo de desarrollar signos clínicos dada la infección materna <sup>c</sup>
Seis meses antes de la concepción	Virtualmente 0 <sup>d</sup>	>80	Muy bajo riesgo (Muy bajo riesgo de transmisión)
Concepción a la semana 10	2	70-80	Bajo riesgo (bajo riesgo de transmisión)
Semanas 10 a 24	30	30	Alto riesgo (se incrementan la transmisión y los signos clínicos)
Semana 30 al parto	60-80	15-5	Bajo riesgo (infección congénita es frecuente pero usualmente subclínica)

a. Riesgo de infección congénita (transmisión materno-fetal) (Gráfica 1).

b. Riesgo de desarrollar signos clínicos pues ocurrió la infección congénita (no necesariamente sintomáticas antes de los tres años de edad) (Gráfica 2).

c. Riesgo de de secuela de la infección materna, sin conocer la infección congénita (no necesariamente sintomáticas antes de los tres años de edad) (Gráfica 3).

d. Se han descrito casos de transmisión fetal aun tres meses antes de la primoinfección.

Los porcentajes se dan como un rango de acuerdo con lo observado en mujeres, cuya mayoría se trató con espiramicina durante el embarazo. Es importante enfatizar que estas probabilidades se basan en mujeres embarazadas no inmunocomprometidas.

Tomado de Rosso F, et al. Toxoplasmosis congénita: aspectos clínicos y epidemiológicos de la infección durante el embarazo. *ColombMed* 2007; 38: 316-337

## F. DIAGNÓSTICO

La infección por *Toxoplasma* puede ser diagnosticada de manera indirecta con métodos serológicos (inmunoglobulina específica G, M y A) así como de manera directa por métodos como PCR, hibridización, aislamiento e histología. Mientras los métodos serológicos son usados ampliamente en pacientes inmunocompetentes, el diagnóstico definitivo en pacientes inmunocomprometidos se realiza principalmente por detección del parásito. La demostración directa del organismo a partir de líquido cerebroespinal, sangre, orina y estudios oftalmológicos, radiológicos pueden ayudar al diagnóstico de toxoplasmosis congénita

### 1. MÉTODOS DIRECTOS

#### 1.1 Inoculación en ratón

Este método se basa en el aislamiento del parásito en ratones de laboratorio mediante la inoculación intraperitoneal de macerados tisulares procedentes del feto o de los cotiledones placentarios que se van a analizar.

El diagnóstico por este método es definitivo y permite la detección de infecciones tisulares con bajo número de parásitos (menos de 10.000 parásitos/g de tejido), donde el parásito es difícilmente demostrable por examen directo de los tejidos fetales o placentarios, aunque requiere de un proceso laborioso de las muestras y con frecuencia son necesarios varios pases ciegos hasta la detección del parásito.

## 1.2 Examen histopatológico directo:

Las muestras de elección para la realización de cortes histológicos son los cotiledones placentarios y los tejidos cerebrales del feto. Es un método mucho más rápido que el del aislamiento en ratón, aunque de escasa sensibilidad ante infecciones tisulares con pocos parásitos. Sin embargo, aunque el parásito no siempre pueda ser detectado o identificado por este método, las lesiones histológicas producidas por *T. gondii* en los cotiledones y el cerebro son características (8).

## 1.3 Tinciones inmunohistoquímicas:

Alternativamente, para paliar los problemas de visualización de *T. gondii*, los cortes histológicos pueden teñirse por métodos inmunohistoquímicos, mediante el empleo de anticuerpos específicos marcados con enzimas. La tinción histoquímica con la técnica de la peroxidasa – inmunoperoxidasa permite la detección del parásito en los tejidos con una gran sensibilidad y su visualización sólo requiere de microscopía óptica ordinaria. Ninguna de estas técnicas histológicas sin embargo, son practicables, en los casos de autólisis avanzada en los que debe recurrirse a los métodos indirectos.

## 2. MÉTODOS INDIRECTOS

El test de Sabin Feldman, test de anticuerpos inmunofluorescente, ELISA, el test de avidéz de IgG y el test de aglutinación pueden ser usados para la detección de IgG. Esta se eleva 1-2 semanas luego de la infección inicial y persiste a lo largo de toda la vida del individuo (11).

La prueba de tinción de sabin – Feldman o dye test, o prueba crónica (DT) sigue siendo el método más sensible tiene gran especificidad y continúa utilizándose como referencia para valorar la eficacia de los demás métodos serológicos. Detecta fundamentalmente las IgG séricas que aparecen durante la fase de parasitemia y se orientan hacia los antígenos de membrana, permitiendo un diagnóstico temprano. Sin embargo el empleo de taquizoítos vivos conlleva un riesgo elevado para el manipulador, por lo que este análisis se realiza en muy pocos laboratorios en el mundo. Esta prueba detecta el cambio en el título de los anticuerpos, mediante muestras seriadas de suero tomadas con 3 semanas de diferencia. Un cambio significativo es considerado cuando se presentan diferencia por lo menos 4 cuatro veces mayor respecto al valor inicial. El título absoluto del anticuerpo es importante: valores por encima de 250 UI/ml son consideradas como "altas", sugestivas de infección reciente (5).

Al igual que el DT, la inmunofluorescencia indirecta (IFI) y la aglutinación directa (AD) emplean taquizoítos enteros como antígenos, por lo que detectan principalmente anticuerpos IgM o IgG, dirigidos contra los antígenos de superficie que son considerados los más específicos. Estas técnicas tienen también una gran sensibilidad permitiendo una detección temprana.

El ELISA, por el contrario, tiene una gran sensibilidad y está adaptada para el diagnóstico de la toxoplasmosis en la mayoría de las especies animales infectados por *Sarcocystis*. Experimentalmente, el empleo de antígenos

recombinantes y de proteínas de membrana extraídas con sustancias detergentes, estimuladoras de inmunocomplejos (ISCOM), ha aumentado considerablemente la especificidad del ELISA.

La detección de anticuerpos para *T. Gondii* debe ser realizada en mujeres embarazadas y pacientes inmunocomprometidos. La detección indirecta se basa en la detección de anticuerpos específicos para *Toxoplasma*. Entre ellos, los anticuerpos IgG se presentan dentro de las 2 semanas posteriores a la infección, su pico se presenta entre las 6 -8 semanas y puede persistir de por vida. Los anticuerpos IgM, IgA e IgE se consideran los marcadores de infección reciente y pueden ser detectados por varios métodos. Los anticuerpos tipo IgA persisten por más de un año y su detección en el recién nacido informa principalmente infección congénita (5).

Hay que recordar que la ausencia de anticuerpos IgG antes del embarazo temprano permite la identificación de las mujeres en riesgo de adquirir la infección. Segundo: la presencia de anticuerpos IgG permiten la identificación de pacientes inmunocomprometidos en riesgo de reactivación o de infección latente. Las gestantes deberían ser evaluadas sistemáticamente para *Toxoplasma* IgG e IgM durante su primera visita médica (idealmente durante el primer trimestre). La conversión de pacientes seronegativas para IgM/IgG constituye una base sólida para el diagnóstico de toxoplasmosis (23).

En el siguiente cuadro se resumen la interpretación de los resultados serológicos para Toxoplasmosis.

**Cuadro 1. Interpretación de Resultados Serológicos para Toxoplasmosis**

RESULTADO DE IgG	RESULTADO DE IgM	RELEVANCIA CLÍNICA
Negativo	Negativo	Paciente que no ha sido infectado por <i>Toxoplasma</i> . Se recomienda valoración seriada durante la gestación. Si estas mujeres adquieren la infección primaria durante el embarazo, están en riesgo de transmitirla al feto
Positivo	Negativo	Durante el 2 o 3 trimestre refleja una infección adquirida previamente al embarazo actual
Negativo	Positivo o Equívoco	Los anticuerpos IgM se encuentran en la infección aguda, aunque pueden persistir por largos periodos: Pueden encontrarse en mujeres que se infectaron previamente a la gestación y en el pasado distante. Hay que considerar un posible falso positivo de IgM Debe realizarse un test confirmatorio en un laboratorio de referencia
Positivo	Positivo o Equívoco	Posible infección. Enviar suero para confirmación a laboratorio de referencia Confirmar con IgA y con test de avidéz.

El test de Aidez se basa en el incremento de la afinidad (avidez) funcional entre la IgG específica de *Toxoplasma* y el antígeno a lo largo del tiempo, lo que involucra la respuesta inmune del huésped (así como la selección de células B). La disociación del complejo antígeno anticuerpo refleja la baja o poca avidez que se presenta en la infección primaria. Las mujeres embarazadas con altos anticuerpos de avidez son aquellas que se han infectado 3-5 meses antes, lo que hace al test de avidez más útil y confiable en el primer trimestre, donde si la avidez es alta nos descarta una infección reciente (11).

Actualmente el test de avidez de la IgG se ha convertido en el estándar de diagnóstico de infección reciente durante el embarazo (5). El incremento en el uso del test de avidez reveló un problema inherente a esta prueba: la maduración de la respuesta de la IgG luego de una infección primaria por *Toxoplasma* tal y como se refleja en la capacidad de unión (índice de afinidad), varía considerablemente entre los individuos. Más de la mitad de las pacientes con infecciones agudas pueden mostrar un test de avidez bajo o limítrofe 6 meses después de la infección. Un estudio comparó la maduración de la afinidad de la IgG en mujeres no embarazadas no tratadas vs embarazadas tratadas para toxoplasmosis. Estudios previos muestran un retardo en la maduración de la IgG en gestantes tratadas en comparación con mujeres no embarazadas y no tratadas. Más de la mitad de las pacientes pueden presentar un test de avidez con valores bajos o borderline dentro de los 6 meses posteriores a la infección. Otros estudios han demostrado que en pacientes embarazadas y tratadas con infección aguda causada por *T. gondii*, la maduración se retarda, en comparación con pacientes no embarazadas y no tratadas, en las cuales la maduración se presenta dentro de los 4 primeros meses posteriores a la infección (23).

Cuando el resultado del test de avidez es bajo o borderline, se pueden presentar malinterpretaciones, lo que requiere un análisis cuidadoso de los resultados de laboratorio, en conjunto con los hallazgos clínicos (5).

El test de aglutinación diferencial ha sido útil para distinguir entre una probable infección aguda o crónica en mujeres embarazadas, en combinación con otros ensayos. El doble ensayo para IgM (ELISA e ISAGA) puede ser usado para la detección de anticuerpos IgM que surgen dentro de la primera semana de la infección, se elevan rápidamente y posteriormente descienden y desaparecen en tasas altamente variables (11).

Se sabe que un 5% de las mujeres seropositivas en el primer trimestre tienen anticuerpos IgM específicos, pero solo un 4% dan a luz bebés con infección congénita por *Toxoplasma*. Bajos niveles de IgM pueden encontrarse por varios años luego de una infección aguda y la demostración de bajos niveles de IgM no se considera un signo de infección aguda por *Toxoplasma gondii*. Además, los falsos positivos y la persistencia de títulos positivos incluso años después de la infección inicial dificultan la interpretación correcta de los resultados

obtenidos con los test de IgM. El valor más grande de las pruebas de IgM radica en el hecho de que un resultado negativo, descarta una infección adquirida recientemente. Sin embargo, los resultados de los kits comerciales usados para detectar IgM, en algunos casos son poco fiables, con tasas de falsos positivos hasta en un 60% (11).

Estudios recientes mostraron que los test individuales son incapaces de distinguir de forma confiable una infección aguda de una antigua. Solo los análisis secuenciales de IgM en suero, en combinación con el test de Aidez (capacidad de unión del anticuerpo) dan excelentes desempeños en el diagnóstico de infecciones agudas y recientes (23).

### 3. DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN CONGÉNITA

Los diagnósticos de infección por *Toxoplasma* en niños se basan en una combinación de test serológicos, aislamiento del parásito y hallazgos inespecíficos. Cuando hay sospecha de la infección, el seguimiento serológico del recién nacido es recomendado durante el primer año de vida. A pesar del paso pasivo de anticuerpos IgG maternos, estos solo tienen una vida media de 1 mes aproximadamente, aunque se pueden detectar en el recién nacido varios meses después y generalmente desaparecen completamente dentro del primer año. La aparición de anticuerpos IgG autónomos en un recién nacido infectado congénitamente, sin tratamiento se evidencia unos 3 meses después del nacimiento. La terapia antiparasitaria retarda la producción de antígenos por 6 meses y ocasionalmente puede prevenir completamente la producción de los mismos (5).

Otros anticuerpos tales como IgM e IgA no atraviesan la placenta y forman la base del serodiagnóstico en la infección congénita; es por esto que los programas de tamizaje neonatal para la toxoplasmosis congénita se basan en la detección de anticuerpos IgM específicos.

El ISAGA IgM es altamente sensible y específico y es usado frecuentemente para el diagnóstico de infección congénita en los recién nacidos. Los test de detección de anticuerpos IgA fueron más sensibles que aquellos usados para la detección de anticuerpos IgM en fetos y recién nacidos. La presencia de anticuerpos IgG en el recién nacido pueden ser propios o maternos los cuales usualmente desaparecerán dentro de los 6 a 12 meses siguientes. Las pruebas de anticuerpos IgM e IgA identificaron cerca del 75% de los bebés infectados (11).

Hay que tener en cuenta que el diagnóstico de la infección congénita por *Toxoplasma* es difícil al nacimiento, si los anticuerpos IgA e IgM no se encuentran presentes, pues los métodos serológicos actuales pueden solo distinguir con dificultad entre la IgG materna y fetal. Clásicamente el diagnóstico definitivo de toxoplasmosis congénita se hace cuando a los 12 meses persiste positiva la IgG, dado que en este momento ya no hay presencia

de anti cuerpos maternos. Si el bebé ha sido tratado continuamente con Sulfadiazina y Pirimetamina, la confirmación serológica de la infección no se puede hacer con certeza antes del segundo año de vida debido a que la síntesis de anticuerpos IgG específicos para *Toxoplasma* puede estar suprimida (23).

Se ha encontrado que los recién nacidos infectados por *Toxoplasma*, producen IgG<sub>2</sub> e IgG<sub>3</sub>, mientras que los anticuerpos transferidos por la madre son principalmente IgG<sub>1</sub>. La presencia de anticuerpos IgG toxoplasma con distintas especificidades en el suero de la madre y el niño muestran que este sintetiza sus propios anticuerpos IgG, confirmando así la infección por el *Toxoplasma*. Estudios previos han mostrado que los anticuerpos IgG transferidos por la madre y los sintetizados de novo pueden ser diferenciados por inmunoblot o inmunocomplejos (23).

La técnica de inmunoblot identifica recién nacidos con toxoplasmosis congénita con una sensibilidad del 70% incrementándose hasta el 85% en los primeros 3 meses de vida. Para mejorar el diagnóstico de toxoplasmosis congénita el inmunoblot bidimensional (2DIB) es capaz de distinguir entre la IgG materna y la neonatal con una mejor sensibilidad en comparación con ensayos previos (23).

### 3.1 DETECCIÓN DIRECTA

La amplificación por medio de PCR para la detección de DNA de *T. gondii* en fluidos y tejidos corporales ha sido usada exitosamente para el diagnóstico de toxoplasmosis congénita, ocular, cerebral y diseminada (11).

El diagnóstico prenatal de infección fetal por *Toxoplasma* debe realizarse cuando el diagnóstico de infección materna aguda adquirida durante la gestación o justo antes de la concepción es establecido, o se sospecha con los resultados serológicos anormales maternos o a los hallazgos ultrasonográficos anormales como calcificaciones intracraneales, hidrocefalia, visceromegalia (24).

El método más confiable para detectar o excluir infección fetal durante la gestación es el examen del líquido amniótico mediante PCR. Este test determina si el ADN del *Toxoplasma gondii* se halla presente en el líquido amniótico. Se debe realizar una amniocentesis a las 16 semanas o más, dado que a esta edad se minimiza el riesgo de daño al feto, en particular en miembros inferiores ([www.fetalmedicine.com](http://www.fetalmedicine.com)); sangre periférica, líquido cefalorraquídeo y orina se deben considerar para valoración por PCR en cualquier recién nacido con sospecha de enfermedad congénita (11).

La sensibilidad de los resultados de la PCR puede verse afectada por el manejo de la muestra, el manejo de la misma, el almacenamiento, la técnica usada para la amplificación, así como el uso previo de medicamentos anti toxoplasma. Si la contaminación no es un problema, la especificidad y el VPP de la PCR se acercan al 100%, aunque otros estudios han mostrado una sensibilidad del

64% y un VPN de 87.8%. A pesar de lo anterior algunos autores consideran la prueba como el gold estándar para el diagnóstico de la infección in útero. Se ha encontrado que la sensibilidad varía enormemente de acuerdo con la edad gestacional: es mayor en infecciones maternas que se presentan entre las 17 y las 21 semanas de gestación (11).

## **G. CLÍNICA**

### **MANIFESTACIONES CLÍNICAS**

La posibilidad infección por toxoplasma durante el embarazo debe ser evaluada dentro de los siguientes escenarios clínicos (24).

1. Tamizaje serológico de una mujer embarazada asintomática que sugiera la posibilidad de infección aguda por *T. gondii* adquirida recientemente y durante (o poco antes) de la gestación
2. Linfadenopatías no dolorosas
3. Corioretinitis
4. Anormalidades detectadas en el feto o el recién nacido

La gran mayoría de mujeres infectadas con *T. gondii* no experimentan signos o síntomas (25). En un 10% de los casos se produce una enfermedad auto limitada que no necesita tratamiento (11). El riesgo para el feto no se correlaciona con la presencia o no de síntomas durante la infección materna. Daño fetal significativo puede ocurrir en hijos de mujeres cuyo embarazo fue completamente normal y no experimentaron ningún síntoma, lo que hace hincapié en la necesidad de un control serológico prenatal (24).

Un estudio reciente revela que el 52% de las madres que dieron a luz a bebés infectados no recuerdan haber experimentado síntomas relacionados con la infección durante el embarazo o haber tenido un factor de riesgo identificado epidemiológicamente (25). El periodo de incubación de la infección es de 4-21 días (7 días en promedio). De manera poco frecuente la infección aguda se acompaña de un síndrome parecido a la mononucleosis caracterizado por fiebre, malestar general, irritación de garganta, cefalea y linfocitosis en el extendido de sangre periférica.

La transmisión al feto ocurre principalmente en pacientes que adquieren la infección primaria durante la gestación. En raros casos la infección congénita se ha presentado en mujeres crónicamente infectadas en donde la infección se ha reactivado debido a su estado de inmunocompromiso (por ejemplo HIV) (25).

En aproximadamente el 10% de las mujeres embarazadas, se pueden presentar algunos síntomas inespecíficos tales como malestar general, fiebre de bajo grado y linfadenopatías. Un nodo linfático solitario a nivel cervical u occipital es la presentación clínica más común. Linfadenopatía difusa se puede presentar, pero es un evento raro. Los nodos linfáticos no son dolorosos, no supuran, usualmente son discretos y permanecen agrandados por 4-6 semanas. Una forma de la enfermedad caracterizada por linfadenopatías crónicas ha sido



descrita y el crecimiento de los ganglios puede fluctuar durante meses. Manifestaciones muy infrecuentes como miocarditis, polimiositis, neumonitis, hepatitis o encefalitis se pueden presentar en individuos sanos (11).

La Corioretinitis por toxoplasma puede presentarse en el contexto de la enfermedad congénita o dentro de enfermedad adquirida postnatalmente como resultado de una infección aguda o una reactivación. La corioretinitis en individuos con toxoplasmosis aguda puede surgir esporádicamente o en el contexto de un brote agudo de la enfermedad. Los hallazgos típicos de corioretinitis incluyen lesiones focales blanquecinas y reacción inflamatoria vítrea intensa. La clásica apariencia de "faro en la niebla" se debe a la presencia de lesiones retinianas activas con una severa reacción inflamatoria. Las lesiones recurrentes se identifican en los bordes de las cicatrices corioretinianas, que se encuentran típicamente en grupos. La corioretinitis en adultos ha sido tradicionalmente considerada como una manifestación tardía o como una reactivación de una enfermedad congénita; sin embargo, se ha reportado un aumento en la frecuencia de la misma relacionada con infección aguda. Para Establecer si la infección original fue congénita o adquirida en pacientes con recidivas, es difícil (11).

Rara vez las mujeres gestantes presentan síntomas oculares debidos a Corioretinitis, así como cambios visuales resultado de una infección adquirida recientemente o como resultado de la reactivación de una infección crónica (25). Si el compromiso ocular por el parásito es debido a una infección aguda adquirida durante la gestación, el recién nacido estará en riesgo de enfermedad congénita y la paciente debe ser tratada tanto para su condición ocular así como para prevenir la transmisión del parásito (24).

Por otro lado, si la enfermedad ocular es debida a reactivación de una infección crónica adquirida en el pasado el feto no está en riesgo de presentar enfermedad congénita y solo se trataría la enfermedad ocular (24).

En contraste con el curso favorable de la toxoplasmosis en la mayoría de los individuos inmunocompetentes, la enfermedad puede ser mortal en pacientes inmunocomprometidos. En estos individuos la toxoplasmosis se presenta como resultado de una reactivación de una infección crónica. El sistema nervioso central (SNC) es el sitio típicamente afectado por la infección. La presentación clínica de la encefalitis por toxoplasma varía de un proceso gradual de evolución subaguda gradual que puede durar algunas semanas a un estado confusional agudo con o sin déficits neurológicos focales que evolucionan a lo largo del tiempo (11).

Las manifestaciones clínicas incluyen cambios del estatus mental, convulsiones, déficit motores focales, alteraciones de los pares craneanos, anormalidades sensoriales, signos cerebelares, desordenes del movimiento y hallazgos neuro psiquiátricos. Los signos meníngeos son raros. Síntomas constitucionales como fiebre y malestar general pueden variar. Los signos focales neurológicos típicos son hemiparesia y anormalidades del habla. Los diagnósticos diferenciales de la

encefalitis por toxoplasma incluyen leucoencefalopatía multifocal progresiva, ventriculitis y encefalitis por citomegalovirus, linfoma del SNC, lesiones focales causadas por otros microorganismos como *Cryptococcus neoformans*, *Aspergillus* spp, *Mycobacterium tuberculosis*, *Nocardia* spp o abscesos cerebrales bacterianos. La toxoplasmosis en pacientes inmunocomprometidos se puede presentar también como corioretinitis, neumonitis o falla respiratoria aguda con compromiso multiorgánico y anomalías hemodinámicas, similares a un choque séptico (11).

En mujeres severamente inmunocomprometidas, crónicamente infectadas y aquellas pacientes que reciben altas dosis de inmunosupresores (trasplantadas, con enfermedades del tejido conectivo) la reactivación o la infección por *T. gondii* resulta en la transmisión del parásito al feto. La frecuencia de la transmisión vertical se incrementa con la edad gestacional. En contraste, los signos clínicos severos se observan más comúnmente en los hijos de madres cuya infección fue adquirida tempranamente durante la gestación (25). La infección puede causar abortos, retardo del crecimiento intrauterino, o parto pretérmino. La frecuencia más alta de anomalías al nacer se ha visto en bebés cuyas madres adquirieron la infección primaria entre la semana 10 y 24 de gestación (5).

El riesgo de infección fetal es multifactorial, dependiendo del momento en que se adquiere la infección materna, el estado inmunológico de la madre durante la parasitemia y la virulencia del parásito. La probabilidad de infección fetal es solo del 1% cuando la infección primaria materna ocurre durante el periodo preconcepcional y se incrementa a medida que el embarazo progresa; infecciones adquiridas durante el primer trimestre en mujeres no tratadas con medicamentos antitoxoplasma, terminarán en infección congénita en un 10-25% de los casos. Para infecciones que se presentan durante el segundo y tercer trimestre la incidencia de infección fetal se presenta en un rango de 30-54% y 60-65% respectivamente (5).

Los fetos con toxoplasmosis congénita usualmente se encuentran normales en los ultrasonidos prenatales. En algunos casos, el diagnóstico de toxoplasmosis durante el embarazo solo se sospecha cuando hallazgos ecográficos revelan la presencia de anomalías fetales tales como hidrocefalia, microcefalia, calcificaciones hepáticas o cerebrales, esplenomegalia, engrosamiento placentario y ascitis (24). Algunos autores enfatizan que la hidrocefalia es la lesión más frecuente detectada por ultrasonido, reflejando que el proceso patológico se desarrolla durante varios meses luego de la infección (5).

Se debe enfatizar, sin embargo, que un ultrasonido normal no descarta la presencia de toxoplasmosis congénita. Corioretinitis, estrabismo, ceguera, epilepsia, retardo mental o psicomotor, petequias debido a trombocitopenia y anemia, son hallazgos frecuentes en el recién nacido. La triada clásica de corioretinitis, hidrocefalia y calcificaciones es rara. Ninguno de los signos descritos en los recién nacidos con enfermedad congénita es patognomónico

para toxoplasmosis y pueden ser similares a los presentados en otro tipo de infecciones que incluyen citomegalovirus, herpes simple, rubeola y sífilis (11).

Es importante recalcar que la enfermedad congénita se puede presentar en una de las siguientes formas:

1. Manifestación en la edad neonatal
2. Enfermedad moderada o severa que se presenta en los primeros meses de vida
3. Secuelas o recaídas de una infección previa no diagnosticada durante la infancia o la adolescencia
4. Infección subclínica

Las formas de infección 3 y 4 son las presentaciones clínicas más comunes de la toxoplasmosis congénita (24).

## **H. TRATAMIENTO**

Dentro del manejo de la infección por *Toxoplasma*, existen medidas higiénico dietéticas que ayudan a disminuir su transmisión, tales como; lavado de manos, frutas y verduras; beber agua potable, cocción de carnes. Estas medidas deben ser extremadas por las embarazadas y los inmunocompromidos seronegativos por *Toxoplasma*.

En el adulto inmunocompetente la toxoplasmosis habitualmente no se trata, ya que suele ser benigna y autolimitada. Además las drogas disponibles tienen un elevado riesgo de toxicidad. Sin embargo en algunas situaciones se debe tratar. Ellas son:

- Manifestaciones severas o que persisten más de lo habitual
- Compromiso ocular
- Compromiso visceral (salvo el hepático leve con escaso ascenso de transaminasas)
- Infección gestacional
- Infección fetal (7).
- Infección neonatal

### **1. TRATAMIENTO DE LA TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA**

#### **1.1 TRATAMIENTO ANTENATAL**

Desde 1953 varias investigaciones en modelos animales y tejidos demostraron la efectividad del tratamiento antimicrobiano para eliminar el parásito in vitro y hacer regresar lesiones producidas por este, de esas mismas investigaciones surge la combinación pirimetamina – sulfadiazina (PS) al ser la que mostró mejores resultados antiparasitarios comparada con otros como trimetoprim/sulfametoxazole. Según varios estudios revisados por McLeod y

colaboradores, la mayoría franceses, el tratamiento antenatal disminuye la infección de la placenta y por tanto las infecciones congénitas y su severidad. Sin tratamiento el parásito se aísla en 95% de las placentas, lo cual disminuye al 80% con espiramicina y al 50% con sulfamida- pirimetamina, incluso hay datos que muestran diferencias en secuelas graves del 2.9 vs 20% con y sin tratamiento (26).

Por eso desde hace varias décadas los obstetras e infectólogos ante la evidencia de la seroconversión, es decir, de una primoinfección por toxoplasmosis en una gestante, temiendo las graves aunque infrecuentes secuelas visuales y neurológicas para el feto, hemos indicado el tratamiento antenatal según el cual la gestante primoinfectada sin evidencia de infección fetal recibe espiramicina, y si se confirma la infección fetal una combinación de sulfadiazina y pirimetamina, con el fin de evitar o minimizar los efectos sobre el fruto de la gestación (27).

Ejemplos de esquemas de tratamiento:

(Durlach et al, 2008)

Druga	Forma comercial (comprimidos)	Embarazada	Niño
Pirimetamina <sup>1</sup>	1 compr = 25 mg	25 a 50 mg/día en 1 o 2 tomas diarias	1 mg/kg/día en 1 o 2 tomas diarias <sup>3</sup>
Sulfadiazina <sup>2</sup>	1 compr = 500 mg	4 g/día, en 4 tomas diarias	75-100 mg/kg/día, en dos tomas
Espiramicina	1 compr = 1 g o 3 millones U	3 g o 3 mill.U/día, en 3 tomas diarias	100 mg o 0.3 mill.U/kg/día en dos tomas
Clindamicina	1 compr = 300 mg	1200 mg/día en 4 tomas diarias	Solución 75mg/5 ml
Acido folínico	1 compr = 15 mg	15 mg/dosis, 3 veces por semana	5-10 mg/dosis 3 veces por semana.

<sup>1</sup>En los dos primeros días de tratamiento se utilizará el doble de la dosis usual del tratamiento, a esto se llama dosis de ataque.

<sup>2</sup>Comenzar al tercer día, luego de terminar la dosis de ataque de pirimetamina.

<sup>3</sup>Utilizar esta dosis durante dos a seis meses, después puede optarse por mantener la misma dosis administrada tres veces por semana.

Tomado de: Consenso Argentino de Toxoplasmosis Congénita. Medicina, Buenos Aires. 2008 (28)

(Fernando Rosso, et al, 2007)

**Cuadro 3**  
**Tratamiento de infección aguda por *T. gondii* en mujeres embarazadas**

	Medicamento	Dosis	Duración de la terapia
Embarazada infectada durante las primeras 18 semanas de gestación o hasta el término si el feto no se encuentra infectado al examen de amniocentesis o por ecografía a la semana 18	Espiramicina Tabletas por 1g (= 3.000.000 UI)	1 g cada 8 horas. No dar con comidas	a. Si se desconoce la infección fetal, continuar durante todo el embarazo b. Si la infección fetal se documenta o se sospecha cambiar a pirimetamina / sulfadiazina y ácido fólico después de la semana 18 de gestación c. Si se excluyó la infección fetal por PCR del LA, continuar la espiramicina hasta el parto
Embarazada donde la infección fetal se confirme después de las 18 semanas de gestación y en todas las embarazadas infectadas después de la semana 24 de gestación	Pirimetamina (tableta x 25 mg)	Dosis de carga: 100 mg/día dividido en dos dosis por 2 días y luego 50 mg día	Si la infección fetal se sospecha o se confirma, continuar con pirimetamina / sulfadiazina / ácido fólico hasta el parto
	* sulfadiazina (tab. x 500 mg)	Dosis de carga: 75 mg/kg por día dividido en dos dosis (máximo 4 g/d) por 2 días y luego 100 mg/día dividido en dos dosis (máximo 4 g/d)	Si la infección fetal se excluye por PCR en LA y el seguimiento de ultrasonido es negativo, considerar el paso a espiramicina
	* Ácido fólico (tab. x 5,10,15,25 mg)	10-20 mg al día	Durante y por una semana después de la terapia de pirimetamina.

Adaptado de: Montoya, Rosso<sup>28</sup>

Espiramicina
<ul style="list-style-type: none"> <li>• unión reversible la subunidad 5 S</li> <li>• en placenta concentraciones 5 veces más altas que las del suero</li> <li>• Los efectos adversos severos raros : trombocitopenia, prolongación del QT , hepatitis colestásica, colitis aguda y esofagitis ulcerativa .Otros como reacciones de hipersensibilidad y desórdenes gastrointestinales, prurito se observan con mayor frecuencia.</li> <li>• FDA categoría C</li> </ul>

Pirimetamina
<ul style="list-style-type: none"> <li>• inhibidor de la dihidrofolato reductasa</li> <li>• hipersensibilidad: Anemia megaloblástica, Leucopenia, Trombocitopenia ,Pancitopenia, Glositis atrófica , Hematuria , Arritmias , Eosinofilia pulmonar, Hiperfentilalaninemia (uso con sulfonamidas) , Síndrome de Stevens-Johnson (cuando se usa con sulfonamidas), Necrólisis epidérmica tóxica (uso con sulfonamidas)</li> <li>• FDA categoría C</li> </ul>

Sulfadiazina/doxina
<ul style="list-style-type: none"> <li>• sulfadoxina es un antagonista competitivo del PABA, antifolato</li> <li>• teratogénico en ratas</li> <li>• similares a pirimetamina</li> <li>• FDA categoría C</li> </ul>

Tomado de: Rosso F, et al. Toxoplasmosis congénita: aspectos clínicos y epidemiológicos de la infección durante el embarazo. Colomb Med 26:316-337 (4).

Actualmente en Francia se recomienda el seguimiento mensual de IgG, y el esquema clásico de iniciar espiramicina y cambiar a PS si se confirma infección fetal, algunos grupos están iniciando la combinación PS en gestaciones mayores a 30 semanas, dados los riesgos de la amniocentesis y la alta posibilidad de infección en este trimestre (29). En otros países como Austria se inicia con el tratamiento combinado a las 15 semanas, y si el diagnóstico fetal es negativo se pasa a espiramicina.

Los programas de tamizaje prenatal por décadas adelantados en varios países, en particular europeos tienen su justificación en esta mejora probable del pronóstico del niño, sin embargo, en otros países como Reino Unido y USA no se aconseja el tamizaje prenatal. Datos observacionales muestran que en países como Francia donde desde hace varias décadas se adelantan programas de tamizaje y control de la toxoplasmosis congénita actualmente son raras las presentaciones graves y floridas comparado con países como USA donde no existe el programa (26)

Para justificar los costos de un programa de tamizaje, y la administración de medicamentos potencialmente tóxicos, se necesitaría al menos un estudio aleatorizado, controlado, con una muestra suficiente para tener poder estadístico y un seguimiento de los niños por un año para el diagnóstico definitivo, como se muestra a continuación de más de 2500 trabajos publicados en 30 años, ninguno cumple con estas características, por lo que se analizará a continuación la mejor evidencia disponible al respecto.

La infección congénita se define como la presencia de IgG luego de un año de edad. La infección clínica se define por la presencia de: hidrocefalia, ventrículomegalia, calcificaciones intracraneales, o coriorretinitis. Los niños sin signos clínicos fueron considerados libres de la enfermedad si fueron seronegativos en menos de 1 año.

Un metaanálisis en 1999, que buscó evidencia de que el tratamiento antenatal disminuye la toxoplasmosis congénita o mejora los resultados del bebé, incluyó estudios que evaluaran algún tratamiento contra ninguno en pacientes gestantes con toxoplasmosis aguda, probada o probable, y como desenlace el resultado del niño. Ellos encontraron 2591 estudios de los que sólo 9 cumplieron los criterios de inclusión, sin embargo no eran aleatorizados. De los 9 estudios, 5 mostraron que el tratamiento es eficaz y 4 que no, por lo que se concluyó que no está clara la utilidad del tratamiento (27).

En este metaanálisis de los 5 estudios cuyos resultados están a favor del tratamiento, indicando una reducción significativa de toxoplasmosis congénita en hijos de madres tratadas ( $p$  0,01), el tratamiento recibido fue espiramicina en 4 estudios y espiramicina mas sulfamida en 1. Datos del análisis multivariado indicarían que la mayor efectividad del tratamiento se da en los casos de seroconversiones de tercer trimestre cuando el daño es generalmente menor aun sin tratamiento (27). Cuatro estudios mostraron que NO hubo reducción de la toxoplasmosis neonatal, a pesar de que en 3 de los 4 se añadió sulfamida y pirimetamina, sin embargo estos cuatro estudios fueron los de menor calidad metodológica lo cual estaría a favor del tratamiento. En la opinión de los autores no existe evidencia suficiente que determine la relación costo beneficio del diagnóstico y tratamiento antenatal, a pesar de que hay evidencia que sugiere un beneficio.

En el 2005, un estudio de cohortes de 13 centros europeos, evaluó la efectividad del tratamiento antenatal de la toxoplasmosis para prevenir manifestaciones clínicas, en un total de 255 niños infectados. El tratamiento iniciado en las primeras 4 semanas de seroconversión redujo las lesiones intracraneales en comparación con ningún tratamiento OR 0.28, IC 95%: 0,08 - 0,75, pero no hubo un efecto significativo después de 4 semanas OR 0.76, IC 95%: 0,35-1,59.

Ningún tratamiento vs espiramicina tuvo el doble de lesiones intracraneales OR 2.33, IC 95%: 1,04-5,50; pero el riesgo no difirió con pirimetamina – sulfonamida. No hubo relación consistente entre el tipo o el momento del tratamiento y el riesgo de lesiones oculares. La edad gestacional en la seroconversión materna se asoció inversamente con el riesgo de lesión intracraneal pero no de lesiones oculares al igual que en otros estudios (30).

Más adelante en 2007 el SYROTOC (Revisión sistemática sobre toxoplasmosis congénita- grupo de estudio), publicó un nuevo metaanálisis ,que incluyó 26 estudios de cohorte con 1438 madres seroconvertidas durante el embarazo. En análisis ajustado por edad gestacional, y tipo de tratamiento dio como resultado una leve evidencia a favor del tratamiento temprano (1).

El tratamiento iniciado antes de tres semanas de la seroconversión, fue efectivo para prevenir la toxoplasmosis congénita vs el iniciado luego de ocho semanas o mas con un OR 0,48, IC 95% (0.28 -0.8, p = 0,05), el tratamiento iniciado entre 3 a 5 semanas no tuvo diferencias significativas respecto de ningún tratamiento, si bien la tendencia fue a favor del tratamiento (1).

En 550 niños infectados no se encontró ninguna evidencia de que el tratamiento antenatal disminuyera las manifestaciones clínicas OR 1.11, 95% IC 0.61–2.02). El aumento de la edad gestacional en el momento de la seroconversión se asoció con el aumento del riesgo de la transmisión (OR 1.15 IC 95% 1.12 -1.17). Las tasas estimadas de transmisión vertical fueron 15% a las 13 semanas, 44% a las 26 semanas, y 71% a las 36 semanas; y con disminución del riesgo de lesiones intracraneales (OR 0,91 IC 0.87 -0.95), pero no con lesiones oculares (0.97, 0.93 -1.0) (1).

Sin embargo los estudios latinoamericanos basados en tamizaje neonatal fueron excluidos de este metaanálisis dado que la infección ocular es más frecuente y grave que en Europa 47 vs 18%, lo cual hace que estos resultados sean difícilmente extrapolables a nuestro medio. La muerte fetal o del niño fue un desenlace raro menos del 2% por lo que fue un desenlace difícil de correlacionar con el tratamiento. El tipo de tratamiento no mostró diferencias significativas pero los hijos de madres tratadas con espiramicina seguida de pirimetamina tuvieron mejores desenlaces, y en este estudio el trimestre de la seroconversión no modificó la efectividad del tratamiento (1).

Recientemente el EMSCOT, estudio multicéntrico de cohortes con seguimiento a cuatro años de 293 niños infectados, evaluó la efectividad del tratamiento antenatal para evitar secuelas neurológicas serias. Dos tercios de los niños recibieron tratamiento prenatal. El tratamiento disminuyó el riesgo de secuelas neurológicas graves OR 0,24 IC 95% 0,07-0,7. No hubo evidencia de que el tratamiento pirimetamina sulfamida fuera mejor que espiramicina sola (31).

En el 71% de los casos el tratamiento fue iniciado antes de 5 semanas de la seroconversión, con una diferencia no significativa a favor del inicio temprano. La diferencia de riesgo (inicio temprano vs inicio posterior a la seroconversión) a las 10 semanas fue 33% con un NNT de 3, a las 20 semanas la diferencia de riesgo fue 18% y el NNT de 6, y a las 30 semanas fue 5% y el NNT de 18. Por lo que este estudio parece favorecer la conducta del tratamiento dado que el desenlace evaluado a pesar de ser raro es grave (31).

## 1.2. ESTUDIOS LATINOAMERICANOS

En Buenos Aires en 2008 se publicó un estudio multicéntrico sobre prevención de toxoplasmosis congénita, se encontró una prevalencia de IgG del 49%, la seroconversión de las gestantes fue el 32%. De 121 seroconvertidas, 5 niños reunieron criterios para toxoplasmosis (serología compatible con toxoplasmosis prenatal, ISAGA M y/o ISAGA A positiva en sangre del recién nacido)., sus madres se diagnosticaron tardíamente y no recibieron tratamiento, no aportan datos sobre tratamiento en los niños no infectados (32).

Un estudio prospectivo en Paraná, evaluó las gestantes con IgM positiva en una clínica de alto riesgo entre 2005 a 2008, de 75 pacientes 42% recibieron tratamiento, sólo uno de los niños tuvo la infección y estaba en el grupo de no tratamiento (33).

En Colombia, investigadores quindianos han sido pioneros en este campo. En el 2005 en un estudio de cohortes se siguieron 38 niños, 26 infectados; la transmisión ocurrió en 9 de 18 tratadas (50%), mientras que en madres no tratadas fue de 17 de 20 (85%) pero esto estuvo ligado al tiempo de gestación en que se estimó que había ocurrido la infección. Se encontró una reducción en síntomas en el recién nacido que no alcanzó a ser estadísticamente significativa (OR para síntomas en niños tratados: 0,25, IC 95% 0,03 - 2;  $p$  0,13). Este estudio fue incluido en el metaanálisis SYROTOC (34).

Durante el año 2003 en Armenia se tomaron muestras a 216 recién nacidos, de los cuales 2 fueron positivos para toxo IgM e IgA, fue difícil relacionarlo con pruebas prenatales, dado que hasta el 20% de las madres no tenía ningún control, recibieron tratamiento con sulfadoxina pirimetamina, al año los dos niños estaban asintomáticos y sin secuelas, lo cual sugeriría que un programa de detección enfocado a los recién nacidos para dar tratamiento neonatal temprano podría ofrecer mejores beneficios que el tamizaje antenatal en países de bajos recursos y pobre cobertura del control prenatal como Colombia (3).



### 1.3 TRATAMIENTO POSTNATAL

El tratamiento posnatal se basa normalmente en sulfadiazina pirimetamina durante el primer año de vida, un ensayo clínico controlado no encontró diferencias significativas entre dosis altas o bajas (26)

Recientes estudios multicéntricos demuestran que el tratamiento posnatal no previene las lesiones oculares: 5% de los niños tratados con lesiones coroideas al nacer, 20% a los 5 años, y 30% a los 8 años de edad. Además no existe consenso sobre la duración del tratamiento posnatal (3 meses en Dinamarca, frente a 12 meses en Francia) (29).

Por estas razones en 2008, en Brasil durante la celebración del centenario del *Toxoplasma gondii*, expertos de varios países reflexionaron en particular sobre los pobres avances en el tratamiento y prevención de la toxoplasmosis congénita, comparados con los grandes avances en parasitología e inmunología. Concluyendo que si bien los estudios no permiten descartar beneficios clínicos, hace falta evidencia para determinar la verdadera utilidad de un tratamiento potencialmente tóxico. Además es posible que la falta de efectividad del tratamiento tanto ante como posnatal se deba a inicios tardíos del mismo. Por otro lado las lesiones por toxoplasmosis pueden aparecer casi en cualquier momento de la vida lo que dificulta el seguimiento (2)

De la misma reunión surgen varias preguntas investigativas, y una guía sobre los estudios que se deberán adelantar para responderlas, con énfasis en desarrollo e investigación en nuevos fármacos, y reitera la necesidad de adelantar al menos un ensayo clínico que compare el tratamiento prenatal con espiramicina , sulfamida-pirimetamina vs placebo, así como uno que evalúe el manejo posnatal dado que tampoco hay claridad en este punto (35)

Mientras el debate sobre el tratamiento con espiramicina, sulfamidas y pirimetamina continúa, nuevas investigaciones abren posibilidades que de hacerse realidad resolverían la polémica, experimentos en roedores sugieren que la azitromicina podría ser tanto o más efectiva que el tratamiento clásico para prevenir las secuelas, en especial las oculares. Las investigaciones están en curso pero posiblemente en un futuro se conviertan en una opción (36)

Los datos aportados por los más recientes metaanálisis han generado gran controversia sobre el tamizaje y tratamiento preventivo de la toxoplasmosis congénita, muchos han sugerido que es poco ético ofrecer un tratamiento potencialmente tóxico para madre y feto cuando no se tiene certeza de su efectividad. Sin embargo, aunque la evidencia disponible es confusa, hay datos que sugieren que el tratamiento es útil al menos para evitar las secuelas graves, por ejemplo la presentación rara de casos graves en países con tamizaje vs sin tamizaje, estas secuelas graves aunque sean raras representan

una gran carga de enfermedad para las familias y los países, por lo que valdría la pena prevenirlas, sin embargo la terminación del embarazo por toxoplasmosis podría dar a lugar a un sesgo importante (29).

A pesar de la poca evidencia, el diagnóstico temprano permitiría adelantar programas y medidas de prevención en seronegativas, y ofrecer posibilidad de diagnóstico fetal, tratamiento o incluso terminación del embarazo en casos graves, siempre explicando a la madre los posibles efectos y la no certeza del resultado (29).

Por eso trabajos como este permitirán hacer una radiografía de lo que ocurre con la toxoplasmosis congénita en Colombia, su impacto y la posibilidad de establecer un programa de tamizaje y/o tratamiento neonatal, o tal vez uno de tamizaje antenatal bien planeado que responda a las necesidades del feto y la gestante.

## V. METODOLOGÍA

Con el apoyo de COLCIENCIAS se desarrolló el “*Estudio Multicéntrico Nacional de Toxoplasmosis Neonatal*”, entre marzo y diciembre de 2009 se recolectaron muestras de cordón umbilical en siete ciudades diferentes del país. Según estimaciones hechas por el grupo de investigadores principales en el Quindío, con los datos de natalidad para el 2006 en Colombia informado por el DANE de un total nacional de 719.968 nacimientos, se calculó el tamaño de la muestra del estudio en 15.000 recién nacidos para estimaciones con niveles de confianza mayores a 99% y estimaciones de pérdida de muestra de 30%.

Se escogieron siete ciudades del país con más de 200.000 habitantes, representativas de las principales regiones naturales de Colombia (ver tabla). En la capital del país donde se concentró la mayoría de recolección de muestras, el Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad Nacional de Colombia, actuó como equipo co-investigador del estudio, a cargo de la coordinación, recolección y supervisión de las muestras obtenidas en la ciudad de Bogotá.

### DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA

REGION CIUDAD	# RN/ciudad
<b>Costa Atlántica</b>	
Barranquilla	3000
Rioacha	800
<b>Nororiental</b>	
Bucaramanga	3000
Cúcuta	1000
<b>Altiplano Cundiboyacence</b>	
Bogotá	5200
<b>Llanos Orientales</b>	
Florencia	500
<b>Eje cafetero</b>	
Armenia	1500
<b>TOTAL 7 ciudades</b>	<b>15000</b>

### MUESTRAS Y PRUEBAS DE LABORATORIO

El estudio se llevo a cabo en el servicio de sala de partos de cada una de las IPS de las diferentes ciudades adscritas al estudio. En el caso de Bogotá, participaron la Clínica Universitaria Colombia, el Hospital Simón Bolívar, Hospital Engativá y el Instituto Materno Infantil-Hospital La Victoria; en estos dos últimos la Universidad Nacional era la coordinadora del proyecto.

Antes de iniciar los procedimientos del estudio, se obtuvo de la paciente gestante firma de un consentimiento informado en el cual se le explicaba el objetivo del estudio, los riesgos del procedimiento y que los datos obtenidos solo serían utilizados para fines investigativos. En el caso de menores de edad se solicitaba la firma y el consentimiento del representante legal.

Se obtuvieron 5 ml de sangre de cordón umbilical en tubo seco para obtención de suero al momento del parto o cesárea. Estas muestras eran guardadas y refrigeradas a 4°C en el laboratorio de la IPS y 2 veces por semanas eran recogidas por un funcionario del laboratorio de referencia de cada ciudad. En el caso de Bogotá, el Laboratorio de Salud Pública de la Secretaria Distrital de Salud, fue el ente encargado de procesar inicialmente las muestras.

Al suero de las muestras obtenidas se les realizó prueba para la detección de IgM anti-*Toxoplasma* por el método de ELISA y en una submuestra aleatoria se procesó una prueba para IgA anti-*Toxoplasma* por el método de ISAGA. Todas las muestras positivas, se enviaron para confirmación al Centro de Investigaciones Biomédicas de la Universidad del Quindío.

En este último laboratorio se utilizaron como técnicas confirmatorias: una nueva prueba ISAGA IgM e IgA, detección de IgG, M y A por Western blot, detección de ADN para *Toxoplasma* en sangre del niño por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en Tiempo Real para la secuencia repetida RE de *Toxoplasma* y una prueba de avidéz casera desarrollada y evaluada por el mismo laboratorio.

En todas aquellas muestras positivas para IgM o IgA, se les practicó una valoración médica al recién nacido por parte de un pediatra – neonatólogo en búsqueda de síntomas como ictericia, hepato-esplenomegalia, macrocranea o dilatación ventricular y se tomó una nueva muestra de sangre del niño y la madre que se envió al laboratorio de referencia en la Universidad del Quindío para determinar niveles de IgG, IgM e IgA, prueba de avidéz y PCR de ADN de *Toxoplasma* como se indicó antes.

Se consideró el diagnóstico de infección congénita en el niño cuando apareció presencia de IgM o IgA específica positiva por ISAGA o Western blot en muestra de sangre del niño, o prueba de PCR específica positiva para presencia de ADN de *Toxoplasma* en sangre del niño. Estos criterios pudieron estar acompañados o no por prueba de avidéz de IgG baja en el niño o en suero materno o presencia de IgM o IgA en suero materno, o de presencia de ADN de *Toxoplasma* en sangre materna por PCR convencional.

Todos aquellos niños en los cuales se confirmó infección congénita por *Toxoplasma* se les hizo seguimiento y cumplimiento con el tratamiento durante un año. Estos recién nacidos pasaron a examen con pediatría y oftalmología y

se clasificaron como sintomáticos o asintomáticos y recibieron además el tratamiento establecido para dicha patología.

De igual forma, al momento de ingresar las pacientes al estudio se les diligenció un formulario en donde se consignaban los datos básicos de la madre como nombre, identificación, edad, dirección de domicilio, teléfono, estrato socioeconómico, fecha de la última regla menstrual, fórmula obstétrica, resultado de tamizaje in útero de IgG e IgM anti Toxoplasma, número y resultado de ecografías de control prenatal, tratamiento que recibió la gestante si correspondiese para infección por toxoplasmosis, además de los datos antropométricos básicos del recién nacido incluyendo la escala de Capurro dada por el personal encargado de realizar la adaptación neonatal. Estos formularios fueron llenados por las personas que acompañaron a la madre durante el trabajo de parto que incluyeron estudiantes de medicina y residentes de obstetricia y ginecología.

Los formularios obtenidos fueron copiados en una base de datos para lo cual se utilizó el programa EpiInfo™ Versión 3.5.1 (CDC Atlanta) para el posterior procesamiento de la información y para hacer el análisis estadísticos de datos.

## VI. RESULTADOS

Se recolectaron 3326 pacientes durante el período comprendido entre el 1 Abril de 2009 hasta el 16 de Julio de 2010.

Los centros de atención participantes fueron: Hospital de Engativá II Nivel y Hospital La Victoria – Sede Instituto Materno Infantil III Nivel.

Se recolectaron muestras de 1448 recién nacidos en el Hospital de Engativá y 1776 del Instituto Materno Infantil

### A. DATOS DEMOGRÁFICOS GENERALES

#### 1. EDAD

El rango de edad oscilo entre 10 y 49 años. La media para la población fue de 22 años y la moda de 19

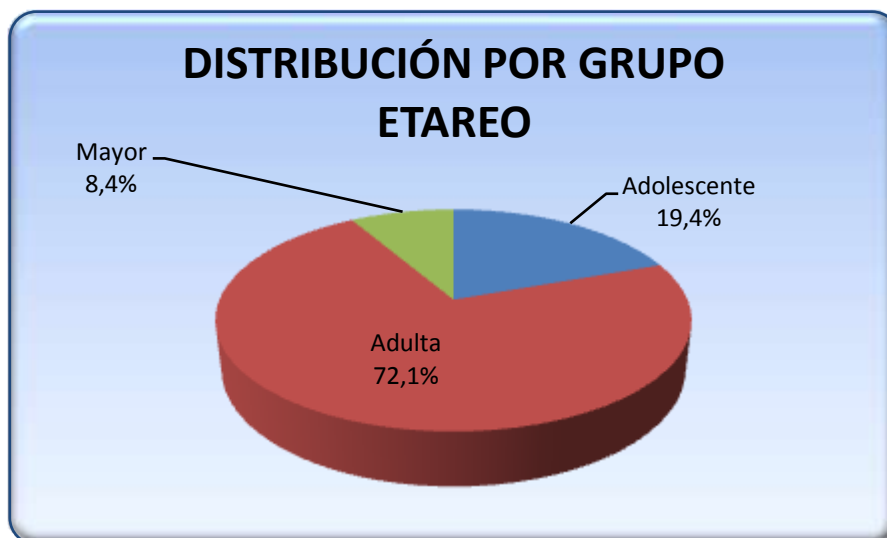
La distribución por edad fue la siguiente

19.4% Gestante Adolescente (Edad entre 10-18 años)

72.1% Gestante Adulta (Edad entre 19-35 años)

8.4% Gestante Mayor (Edad >35 años)

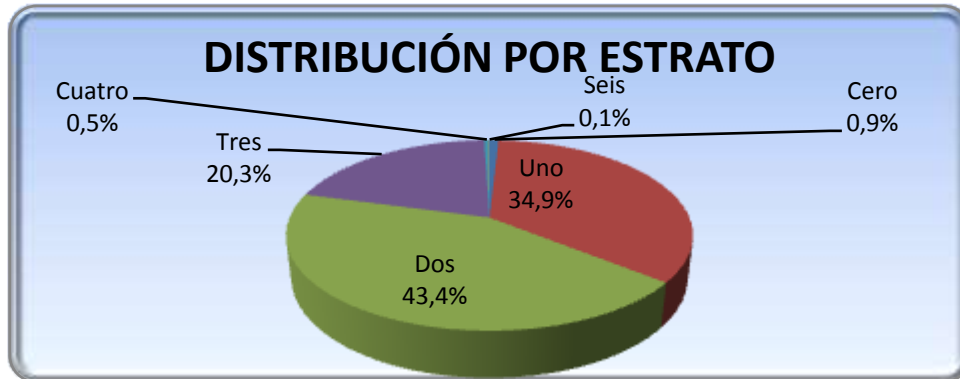
Grafica 1. Distribución porcentual por grupo etareo



## 2. ESTRATO

Se conocieron datos de 2880 pacientes del total de la muestra recolectada

Grafica 2. Distribución porcentual por estrato



## B. ANTECEDENTES OBSTÉTRICOS

### 1. MORTINATOS

Se conocieron datos de 2697 pacientes del total de la muestra recolectada 98.3% no habían presentado mortinatos.

1.7% habían presentado 1 o más mortinatos durante su vida reproductiva

### 2. ABORTOS

De los datos recolectados 2783 pacientes tenían información. Se encontró que el 78% de las pacientes estudiadas no habían tenido abortos, 17.5% habían presentado 1 aborto y el 4.5% de las restantes habían presentado 1 o mas

### 3. PARIDAD

Se conocieron datos de 2982 pacientes.

El rango fue de 0 a 10 partos

El promedio de la población fue de 1 parto. La moda fue de 1 parto.

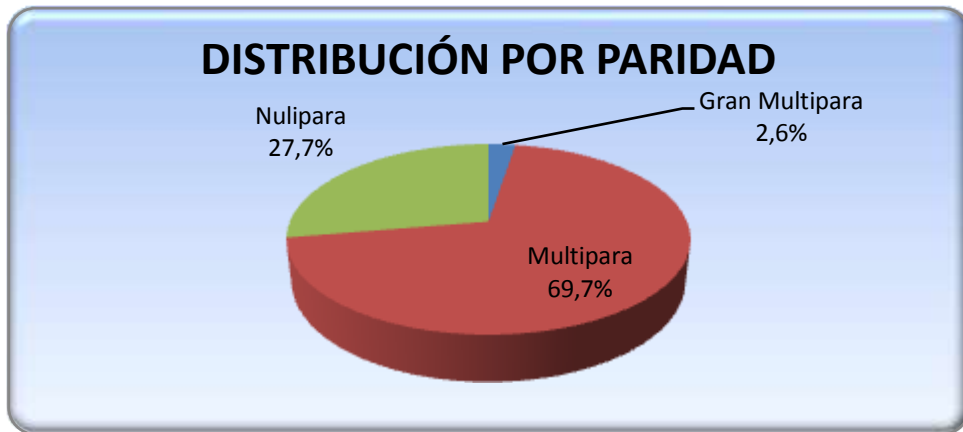
Según el número de partos, se clasificaron en

Nulíparas (Sin antecedente de parto)

Múltiparas (1-4 partos)

Grandes Múltiparas (>5 partos)

Grafica 3. Distribución porcentual por Paridad



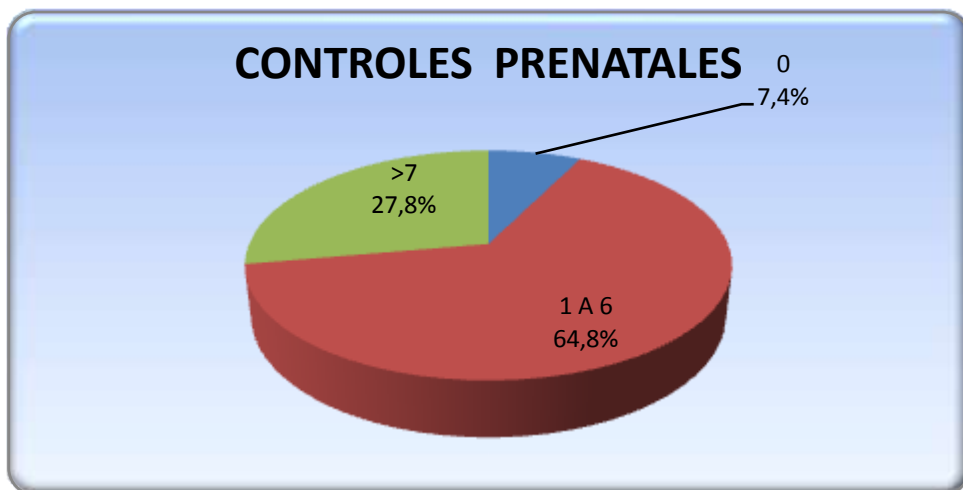
### C. CONTROL DEL EMBARAZO

#### CONTROLES PRENATALES

Se obtuvieron datos de 3045 pacientes

El rango estuvo entre 0 y 20 controles prenatales. El promedio fue de 5 y la moda fue de 5.

Grado 4. Distribución porcentual cantidad de controles prenatales



### D. DATOS DEL RECIÉN NACIDO

#### 1. CAPURRO

Se recolectaron datos de 2678 pacientes

El rango estuvo entre 20 y 42 semanas. El promedio fue de 39 semanas, moda de 39 semanas

0.3% Menores de 28 semanas

3.9% Entre 28 y 34 semanas

6.1 % Entre 35 y 36 semanas

89.7% Mayores de 37 semanas



## 2. ALTERACIONES CLÍNICAS DEL RECIÉN NACIDO

De 2834 datos recolectados, no se identificó hepato-esplenomegalia al nacer

De 2438 datos recolectados, en un 99.6% no se identificó ictericia al nacer

De 2839 datos recolectados, 1 solo recién nacido presentó macrocefalia, lo cual no tiene una representación porcentual significativa en el análisis

De 2843 datos recolectados ninguno de los recién nacidos presentó microcefalia

## 3. PERIMETRO CEFÁLICO

Se recolectaron datos en 2600 pacientes.

El rango encontrado fue entre 19 y 51 cm con un promedio de 33 cm y moda de 34 cm

## 4. TALLA

Se recolectaron datos en 3081 pacientes

El rango osciló entre 25 cm y 56 cm, con un promedio de 49 cm y una moda de 50 cm.

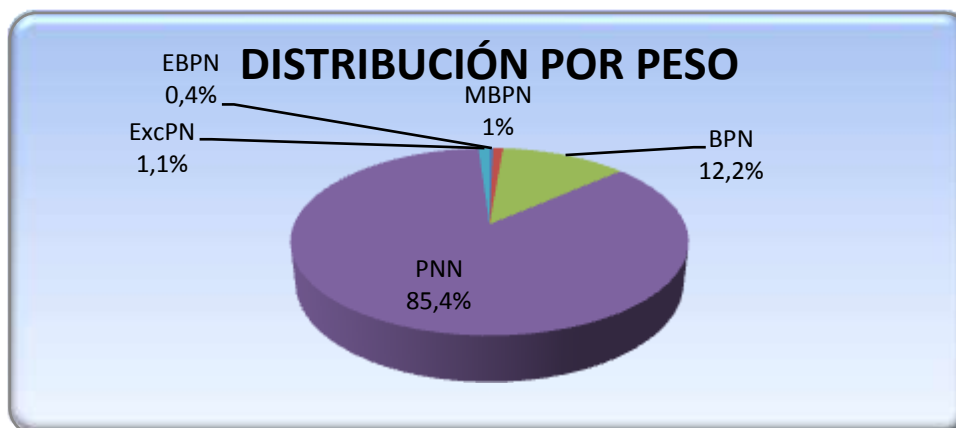
## 5. PESO

Se recolectaron datos en 3087 pacientes. El rango osciló entre 455 gr y 4800gr. El promedio fue de 3005 gr y la moda de 3030.

Se clasificaron los resultados así:

Extremadamente bajo peso al nacer (EBPN) <1000 gr	0.4%
Muy Bajo peso al nacer 1000 – 1500 gr (MBPN)	1%
Bajo Peso al Nacer 1501 gr – 2500 gr (BPN)	2.2%
Peso normal al nacer (PNN)	85.4%
Macrósomico – Excesivo peso al nacer (ExcPN)	1%

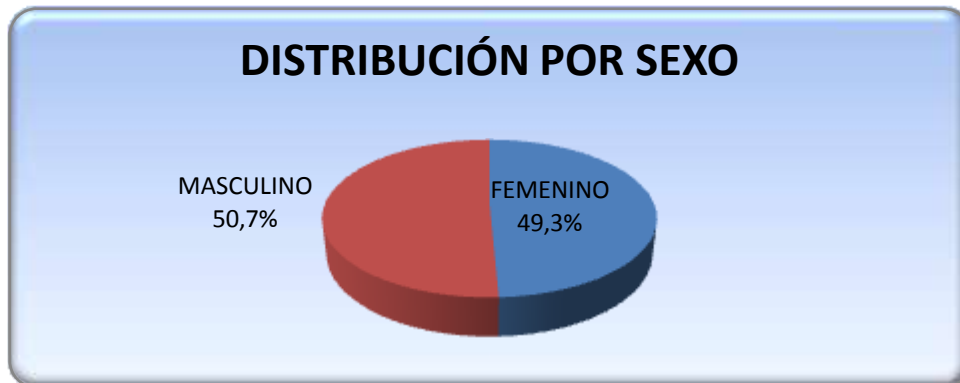
Grafica 5. Distribución porcentual por peso del recién nacido



## 6. SEXO DEL RECIÉN NACIDO

Se recolectaron 2596 datos

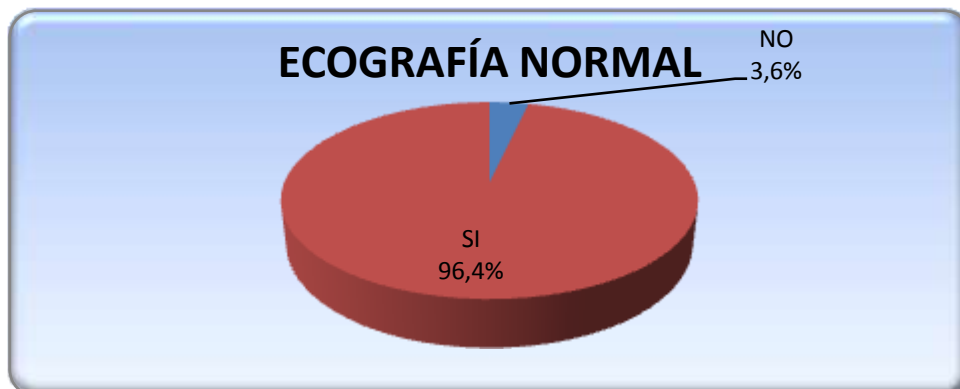
Grafica 6. Distribución porcentual por sexo del recién nacido



## E. ECOGRAFÍAS

De 2841 datos recolectados, el 96.4% tenían ecografías normales y un 3.6% anormales. En el estudio no se especifica el tipo de anomalía encontrada.

Grafica 7. Porcentaje de hallazgos ecográficos anormales



### 1. NÚMERO DE ECOGRAFÍAS

De 3027 datos recolectados, se encontró que el rango fue de 0-12 ecografías, promedio de 2 ecografías y moda de 2 ecografías

El 6.8% de las pacientes no se realizaron ecografías

44% de 1-2 ecografías

50.8% > 2

## F. MARCADORES SEROLÓGICOS MATERNOS

### 1. IgG EN EL EMBARAZO

Se recolectaron 3058 datos.

23.3% de gestantes no se realizaron prueba IgG para Toxoplasmosis vs 76.7% que sí.

De estas pacientes que se realizaron la prueba, se conoce el resultado de 2258 pacientes: un 28.2% obtuvieron un resultado Positivo.

Grafica 8. Seroprevalencia de IgG anti Toxoplasma en gestantes



### 2. SEROPREVALENCIA DE TOXO IgG POSITIVA POR GRUPO ETAREO

Del grupo de 479 adolescentes

72 pacientes (15%) tienen IgG positiva

334 pacientes (69.7%) tienen IgG negativa

33 pacientes (6,9%) desconocen el resultado

39 adolescentes (8.1%) no se tomaron muestra durante la gestación

Teniendo en cuenta las pacientes que se tomaron la muestra y conocen el resultado de la misma, la prevalencia de seropositividad de la prueba es 17,7%

Del grupo de 1832 adultas

475 pacientes (25.9%) tienen IgG positiva

1115 pacientes (60.9%) tienen IgG negativa

124 pacientes (6.8%) desconocen el resultado

118 pacientes adultas (6.4%) no se realizaron la prueba durante la gestación

La seropositividad en el grupo etáreo de pacientes gestantes adultas es 29.8%

Del grupo de 232 gestantes mayores

76 pacientes (32.8%) tienen IgG positiva

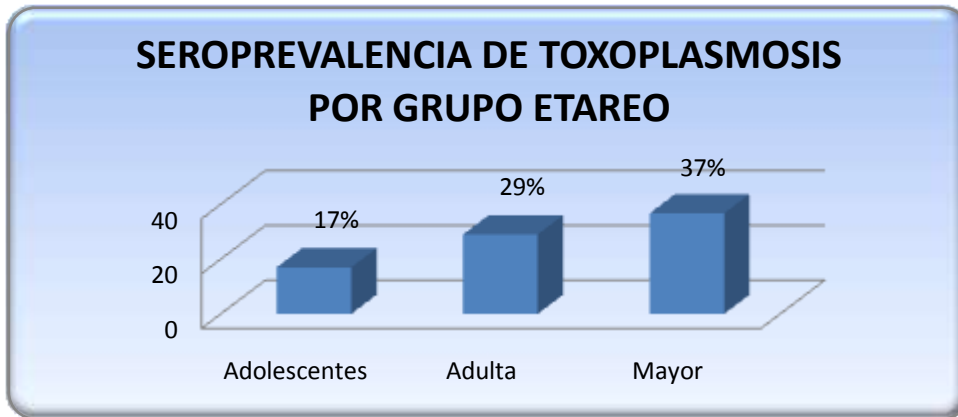
131 pacientes (56.5%) tienen IgG negativa

16 pacientes (6.9%) desconocen el resultado

9 pacientes gestantes mayores (3.9%) no se realizaron la prueba durante la gestación

La seropositividad en el grupo etáreo de pacientes gestantes mayores es 36.7%

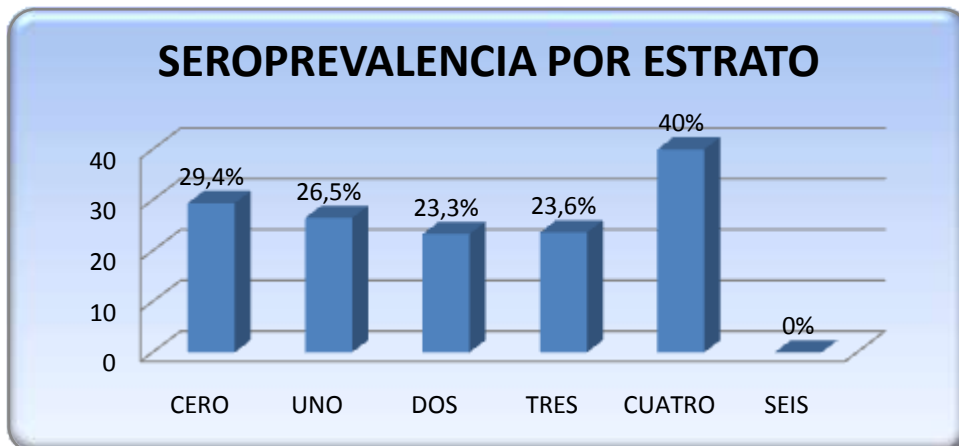
Gráfica 9. Seroprevalencia de IgG anti Toxoplasma por grupo etareo



### 3. SEROPREVALENCIA DE TOXO IgG POSITIVA POR ESTRATO

Estrato 0 29.4% con IgG positiva  
Estrato 1 26.5% con IgG positiva  
Estrato 2 23.3% con IgG positiva  
Estrato 3 23.6% con IgG positiva  
Estrato 4 40% con IgG positiva  
Estrato 6 0

Gráfica 10. Seroprevalencia de IgG anti Toxoplasma por estrato



#### 4. SEMANAS DE TOMA DE MUESTRA

Se obtuvieron datos en 1041 pacientes

El rango de datos en lo referente a la semana de toma se encontró entre semana 3 y semana 40, con promedio en semana 20 y moda en semana 20

#### 5. IgM POSITIVA

Se obtuvieron datos 558 pacientes

El rango de semana de toma de IgM fue entre semana 7 a 39, con un promedio en semana 26 y moda en semana 26

Se encontraron resultados positivos en un 6.5% (36 de 558 pacientes)

Se encontraron resultados negativos 93.5%

Incidencia de toxoplasmosis gestacional según los resultados de IgM es de 1.1 por cada 1000 RN

Gráfica 11. Porcentaje de IgM antitoxoplasma positiva en gestantes



#### 6. TRATAMIENTO RECIBIDO POR LAS GESTANTES

Se obtuvieron datos en 2803 pacientes, de las cuales 29 pacientes (1%) recibieron tratamiento.

De las 36 pacientes con resultado positivo, 25 pacientes (69.4%) recibieron tratamiento, 7 pacientes no lo recibieron. Hay 4 pacientes que recibieron manejo con reportes de IgM negativa y no se conoce el porqué de dicha conducta. De estas 25 pacientes tratadas, 22 recibieron Espiramicina y las restantes no conocen el tratamiento que recibieron.

## G. MARCADORES SEROLÓGICOS DEL RECIÉN NACIDO

### 1. TOXOPLASMA IgM

La toxo IgM se consideró:

Negativa con un valor <9 U/ml

Dudosa 9-10.99 U/ml

Positiva >11 U/ml

Se recolectaron datos en 3226 pacientes (totalidad de la muestra)

Se obtuvieron resultados:

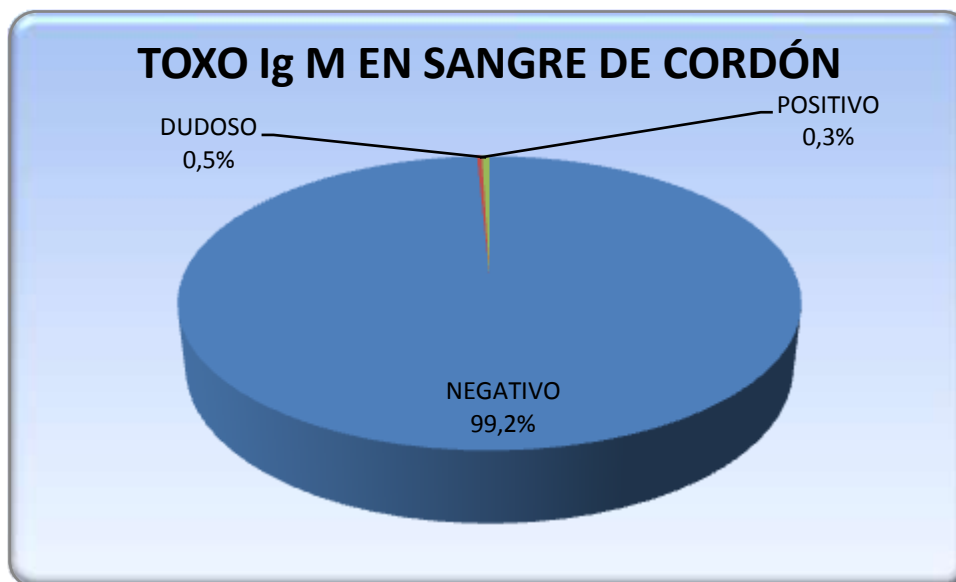
Negativos: 3201 neonatos

Positivos: 10 neonatos

Dudosos: 15 neonatos

No se tuvo acceso a resultados de IgG e IgA en sangre de cordón, dado que la investigación nacional sigue en curso.

Gráfica 12. Porcentaje de IgM anti Toxoplasma positiva en cordón umbilical



### 2. TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA CONFIRMADA POR IgG PERSISTENTEMENTE POSITIVA AL AÑO DE VIDA

De 3226 recién nacidos reclutados, 5 (0.2%) tuvieron resultado positivo de IgG al año de edad.

El grupo restante (99.8%) tuvo resultados negativos

La incidencia de presentación de la enfermedad es de 1: 645 nacidos vivos.

## H. SEROPREVALENCIA DE IgG E IgM POSITIVAS EN LAS GESTANTES

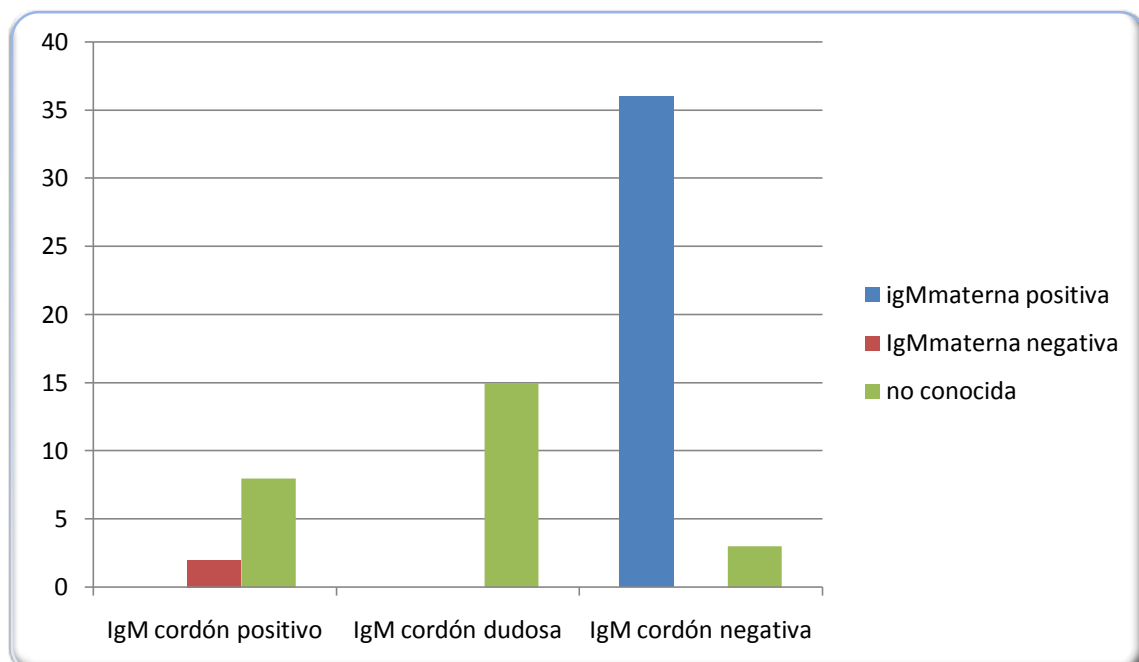
Del total de pacientes estudiadas, en solo 35 (1.08%) se confirmó infección aguda (IgG e IgM positivas). Esto corresponde al 6.8% del total de pacientes con IgG positiva. Es de anotar un 7.5% de las pacientes con IgG positiva no se tomaron la prueba de IgM y un 18% no reclamó el resultado.

## I. NEONATOS CON IgM POSITIVA EN CORDÓN UMBILICAL EN MADRES IgM POSITIVA

De las 36 madres con IgM positiva en el embarazo, no se identificaron RN con IgM positiva ni dudosa en sangre de cordón.

2 recién nacidos con prueba de cordón positiva tenían madres con IgM negativa. El resto de RN positivos y dudosos (23 en total) en muestra de cordón se presentaron entre las pacientes que no tuvieron prueba de IgM o desconocían el resultado.

Gráfica 13. ¿???



En el eje Y número de madres según resultado de IgM, y en el X resultados de IgM en sangre de cordón, se muestra en color azul que todos los hijos de madres IgM positiva fueron negativos.

## J. RELACIÓN ENTRE ECOGRAFÍA ALTERADA Y RESULTADO POSITIVO DE IgM

Se encontró que los resultados positivos de IgM en cordón umbilical se presentaron en RN con ecografías normales.

## **K. PACIENTES CON IgM POSITIVA EN CORDÓN UMBILICAL EN MADRES IgG NEGATIVA**

El total de los 10 RN con IgM en sangre de cordón positiva fueron producto de madres con IgG negativas durante el embarazo. De los RN con resultado dudoso 10 se encontraron en el grupo de madres con IgG negativa, 2 en madres que desconocían el resultado, 2 en madres con IgM positivo y 1 en una madre que no se realizó IgG.

En el estudio no se encontraron resultados positivos de IgM en cordón umbilical en RN con ictericia. Así mismo, el RN macrocefálico, no presentó resultados positivos de IgM en cordón umbilical.

## **L. TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA CONFIRMADA**

Se confirmaron 5 RN con Toxoplasmosis congénita

1 de los RN no tuvo ningún control prenatal

1 de los RN tuvo 2 controles

1 de los RN tuvo 9 controles

1 de los RN tuvo 12 controles

1 de los RN no se conocen datos acerca del control prenatal

## **M. TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA CONFIRMADA Y ANTECEDENTE SEROLÓGICO MATERNO**

Se identificó que de los 5 RN con toxoplasmosis congénita confirmada, 2 fueron fruto de madres con IgM positiva, 2 con IgM negativa y 1 de ellos sin datos maternos de IgM.

Teniendo en cuenta los resultados positivos de IgM en cordón umbilical se encontró que:

De los 5 bebés confirmados con Toxoplasmosis Congénita, 1 tuvo resultado dudoso de IgM en muestra de cordón, los 4 restantes tuvieron resultado negativo en muestra de IgM de cordón.

Si se tiene en cuenta que en el periodo de recolección de datos de nuestro estudio, en los hospitales Materno Infantil y Engativá de Bogotá se atendieron 5134 partos, calculamos una incidencia corregida de toxoplasmosis congénita de 1/1027 recién nacidos vivos.



## N. EFICACIA DE TRATAMIENTO PARA TOXOPLASMOSIS

No se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el tratamiento para toxoplasmosis aguda en las maternas y el resultado positivo en sangre de cordón umbilical, por lo que en este estudio no hay suficientes datos para determinar la efectividad del tratamiento en pacientes con diagnóstico de toxoplasmosis aguda.

De las 34 pacientes gestantes con IgM positiva, todas tuvieron RN con IgM negativa en cordón

De estas 34 pacientes, 9 no recibieron tratamiento (26.5%), las 25 pacientes restantes (73.5%) recibieron tratamiento

## O. RESUMEN DE CASOS CONFIRMADOS

Síntomas	Criterio diagnóstico al día 10	Índice IgM cordón	Criterio reclutamiento
Coriorretinitis y calcificaciones	IgG e IgM positivos	0	Síntomas compatibles con Toxoplasmosis
Esplenomegalia	IgG que no descienden confirmado por IgA + postnatal y esplenomegalia	0	Madre IgM + embarazo
Asintomático	IgG positivo al año de vida sin tratamiento	2,2	Madre IgM + embarazo
Asintomático	IgG positivo al año de vida sin tratamiento	8,8	Madre IgM+ embarazo y <b>tratada</b>
Asintomático	IgG positivo al mes once, no descenso de títulos de IgG	9,8	IgM positivo cordón

## VII. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Se estima que cada año en Colombia nacen 3.000 niños infectados por *Toxoplasma gondii* de los cuales el 10% fallecen, es decir, 600 niños mueren cada año por esta infección en todo el país, lo que representaría el 3,7% de la mortalidad infantil en Colombia. (J E Gomez-Marin, 2006) En nuestro estudio se analizaron 3226 muestras procedentes de dos hospitales públicos adscritos a la red hospitalaria distrital. Se encontraron 5 pacientes con toxoplasmosis congénita, lo que equivale a 1,5/1000 RN.

La mayor parte de las gestantes se encontraban entre los 19 y 35 años pertenecientes en su mayoría al estrato socioeconómico de 2/6. Respecto a los antecedentes obstétricos de las pacientes el 67% eran multíparas la gran mayoría sin historia previa de abortos y sin antecedentes de mortinatos. Respecto a los controles prenatales el promedio fue de cinco durante la gestación sin que hubiera diferencia estadística significativa con el resultado serológico del fruto al nacer ni al año de seguimiento, tal vez porque no hubo mejor seguimiento en las pacientes seronegativas que tenían más controles prenatales.

Dentro del control prenatal al menos a la mitad de las gestantes se les realizaron dos ecografías sin que se detectara ninguna alteración ultrasonográfica compatible con toxoplasmosis congénita. Por lo tanto, la ecografía en nuestro medio no se comportó como método de tamizaje para toxoplasmosis teniendo en cuenta que los dos únicos neonatos que presentaron manifestaciones clínicas las desarrollaron durante el seguimiento postnatal. Lo anterior, no significa que no se deba continuar solicitando ecografía de detalle en aquellas gestantes en quienes se confirme toxoplasmosis materna dado que a pesar de lo raro de lesiones detectables, el diagnóstico antenatal puede ayudar a un inicio de tratamiento precoz que disminuye las secuelas.

Respecto a los datos de los recién nacidos el 90% fueron mayores 37 de semanas, sugiriendo una alta tasa de parto pretérmino similar a la reportada en la literatura, con algún aumento de recién nacidos prematuros extremos dado que una de las instituciones es de alto nivel de complejidad. La distribución del peso al nacer fue normal, similar a la reportada en la población general. No hubo diferencias significativas respecto al sexo de los neonatos.

Al examen físico al nacer no se encontró hepato-esplenomegalia o microcefalia y los pocos pacientes que tuvieron ictericia temprana y un recién nacido con macrocefalia no se correlacionó con resultados positivos en ninguno de los métodos de tamizaje utilizados en el estudio. Sin embargo, durante el

seguimiento posterior de los recién nacidos se identificó en uno hepatoesplenomegalia y en otro coriorretinitis.

Un tamizaje antenatal para toxoplasmosis basado en medición de IgG, se realizó en el 77% de las embarazadas. De estas, se conoce el reporte final del 73% de las mismas, encontrando en estas una seroprevalencia del 28.2%, baja respecto a otros estudios realizados en otras cohortes en el país y el mundo (en Colombia por ejemplo, Quindío 1997: 62%, Hospital Materno Infantil de Bogotá 1998: 47%, Sucre 2002: 56%, Cali 2008: 45%; y en el mundo, Francia: 54%, Suecia 12%, México 34%, Brasil 59-78%) (Rosso 2007) (Gómez 2002). Llama la atención el pobre seguimiento a los resultados, y la carencia de una estrategia en salud que garantice la valoración del resultado y la conducta a seguir. Por otro lado, la baja prevalencia contrasta con otras obtenidas en estudios colombianos previos con menor número de pacientes y hablaría al mismo tiempo de una menor circulación del parásito como de un mayor riesgo basal de contraer la infección durante el embarazo dado que mayor número de gestantes no tendrían inmunidad contra toxoplasma.

En un análisis multivariado por edad, se encontró que la seropositividad de la IgG durante el embarazo aumenta significativamente con relación a la edad. Este hallazgo podría ser explicado al tener mayor tiempo de exposición para la primoinfección y dejaría a las adolescentes gestantes, grupo en aumento durante los últimos años en el país, en mayor riesgo de transmisión de toxoplasmosis congénita y agravando la carga social y económica del embarazo en adolescentes.

En otros factores relacionados con la seroprevalencia, ésta disminuyó no significativamente con el aumento del estrato, desde el 0 hasta el tres 3, entre los que se encuentran la mayor parte de las pacientes del estudio, esta diferencia aunque no significativa puede ser clínicamente importante porque podría relacionarse con menor acceso a calidad del agua o condiciones de higiene en los estratos más bajos, luego se observa un aumento en el estrato cuatro difícilmente interpretable dado que muy pocas pacientes estaban en este grupo.

Respecto a la semana de toma de la IgG, el promedio encontrado fue a la semana 20, y el de la IgM en semana 26, sugiriendo que el inicio del tamizaje en el control prenatal, o este mismo, se inicia de forma tardía lo que no permite una detección temprana de una posible infección aguda en la primera mitad de la gestación; en los cuales el feto estaría en mayor riesgo de tener consecuencias clínicas más graves.

La incidencia de toxoplasmosis gestacional por IgM positiva en nuestro estudio fue del 1.1 por 1000 nacido vivos, similar a los estudios realizados previamente

en el país. Sin embargo se considera que esta tasa, aunque alta corresponde a un subregistro ya que no a todas las pacientes con IgG positivo se les practicó IgM y a las que fueron negativos no se les continuó el seguimiento con IgG, por lo que desconocemos datos para valorar tasas de seroconversión.

De estas pacientes consideradas con toxoplasmosis gestacional , un total de 36, mas de dos tercios recibieron tratamiento con espiramicina, algunas pacientes desconocen que recibieron, pero no hay dato de ninguna que haya sido tratada con la combinación pirimetamina-sulfamida, ni que se haya confirmado la infección fetal.

En cuanto a la seroprevalencia de IgM en sangre de cordón los datos obtenidos muestran una tasa del 1,2% contando los resultados positivos y dudosos. La seropositividad en sangre de cordón estuvo relacionada de manera inversa con la presencia de IgG en las madres. Por lo tanto todos los niños positivos en sangre de cordón fueron hijos de madres IgG negativas que no fueron seguidas y pudieron infectarse en cualquier momento durante la gestación. Sin embargo, estos niños luego fueron descartados como casos de toxoplasmosis congénita tanto por falsos positivos de prueba que pueden ser hasta del 23% como por paso materno de anticuerpos.

La presencia de IgM anti toxoplasma en sangre de cordón no se correlacionó con anomalías ecográfica antenatales, alteraciones físicas al nacer, controles prenatales, ni otras variables, lo que está en concordancia con el desenlace a largo plazo en que estos niños fueron normales en su gran mayoría 24/25.

Como resultado de cuatro formas de reclutamiento: detección antenatal de IgM, IgA en sangre de cordón, IgM en sangre de cordón, y presencia de síntomas y signos compatibles, fueron seguidos los niños positivos para alguno de estos criterios hasta un año de vida.

Finalmente cinco 5 niños fueron confirmados como casos de toxoplasmosis congénita en nuestra muestra, dando como resultado una incidencia de 1 en 645 nacidos vivos, alta comparada con otros reportes del mundo (Suecia con 1/10000 nacidos vivos, Brasil 3/10000, Francia 10/10000) (Rosso, 2007). Hay que tener en cuenta que muy probablemente al haber integrado cuatro métodos de tamizaje pre y posnatal, se aumentó la sensibilidad en el diagnóstico. Si se tiene en cuenta que en el periodo de recolección de datos de nuestro estudio, en los hospitales Materno Infantil y Engativá de Bogotá se atendieron 5134 partos, calculamos una incidencia corregida de toxoplasmosis congénita de 1/1027 recién nacidos vivos (estadística obtenida de los hospitales arriba mencionados).

De los cinco niños confirmados 3 (tres) fueron reclutados por historia de diagnóstico y tratamiento antenatal, uno porque siendo negativo el tamizaje presentó signos posnatales, y sorpresivamente hemos encontrado que sólo uno de cinco fue detectado por presencia de IgM en sangre de cordón en rango dudoso, y ninguno por IgA, aunque en otras ramas del estudio la IgA si detectó algunos casos. Claramente la sensibilidad de estas pruebas fue menor de lo esperado y menor de la necesaria para reemplazar el tamizaje antenatal por el neonatal. Lo cual es un resultado muy desalentador dado que ante la dificultad de llevar a cabo un programa de tamizaje antenatal que cumpla los requisitos necesarios para ser efectivo y costo-efectivo, por los innumerables y evidentes problemas del control prenatal en países del tercer mundo. La propuesta del tamizaje neonatal y tratamiento temprano se plantean como un camino esperanzador.

Una razón por la cual no se detectaron marcadores serológicos tempranos en dos de los niños, los cuáles además están asintomáticos es el hecho de haber recibido espiramicina prenatal, lo cual posiblemente disminuiría la parasitemia y retrasaría o modularía la respuesta inmunológica. En cuanto al tratamiento, en nuestro estudio no se encontró evidencia que permita conocer el impacto que este puede tener para evitar la infección, dado que los casos tratados fueron pocos para poder demostrar algún efecto estadísticamente significativo. Sin embargo los dos niños infectados que recibieron tratamiento permanecen asintomáticos lo que estaría a favor de que el tratamiento no previene la infección congénita pero sí puede disminuir las secuelas.

Además la interpretación de los marcadores serológicos en gestante y niños es confusa, tanto por el comportamiento biológico que exhiben, lo cual fue puesto de manifiesto en este estudio, como por franco desconocimiento y falta de claridad en las personas responsables en todos los niveles. A menudo en nuestro país y de forma contradictoria la presencia de IgG positiva en gestantes es interpretada como un signo de peligro por los cuidadores, paciente y familia, cuando ésta en la inmensa mayoría de los casos representa la seguridad de la memoria inmunológica; en cambio la ausencia de IgG en la gestante se subvalora, se interpreta como un parte de tranquilidad sobre la amenaza de la toxoplasmosis, y muy rara vez la gestante es seguida con IgG y mucho menos advertida y educada en estrategias preventivas.

Las conclusiones de este estudio son relevantes teniendo en cuenta que el tamaño de la muestra supera varias veces el de otros trabajos adelantados, y representa un esfuerzo por conocer el verdadero problema de la toxoplasmosis en Bogotá y Colombia, un problema por lo que encontramos subestimado a pesar de que aparece en el plan de prioridades en salud pública del Ministerio de la Protección Social.

Sin embargo hay que reconocer que hubo grandes pérdidas en el seguimiento a las pacientes en todas las fases del estudio, importante cantidad de pacientes con pocos o ausentes controles prenatales, de las cuales dos tercios tuvieron alguna prueba en el embarazo, y muchas de ellas nunca conocieron el resultado tanto porque no lo reclamaron como por demora en la entrega del mismo, lo cual es una debilidad de nuestro sistema de salud pública para la atención de este tipo de enfermedades que requieren un sistema de vigilancia epidemiológica eficaz en búsqueda de casos.

Una de las conclusiones del estudio nacional a nivel de políticas de salud pública es que debe existir un programa de vigilancia y de aseguramiento del seguimiento (bases de datos de aseguramiento interconectadas con las de SISBEN -por ejemplo-, con direcciones verificadas, personal auxiliar que notifique los casos, auxiliares de salud comunitarios que rápidamente apoyen la búsqueda, garantía del tratamiento oportuno).

La mayor parte de los estudios sugiere que el tratamiento sí es útil cuando se inicia entre la tercera y quinta semana de la seroconversión, para lo cual la prueba de IgG debería repetirse mínimo cada cuatro semanas durante el embarazo, y con garantía de resultados rápidos para inicio oportuno del tratamiento. Ante lo cual es imposible no reflexionar sobre las condiciones en las que se realiza el control prenatal y el manejo de la toxoplasmosis en Colombia, normalmente se realiza una sola prueba máximo dos durante el embarazo, además esta prueba puede tardar hasta un mes en ser entregada a la paciente, y la cita con el obstetra que inicia el tratamiento hace casi imposible un inicio del manejo oportuno, es muy posible que el tratamiento antenatal y los programas de tamizaje si sirvan para evitar las secuelas, pero seguramente lo que hacemos es de muy poca utilidad y tal vez no justifica generar ansiedad en las gestantes o someterlas a procedimientos invasivos.

En un momento en que la eficacia del tratamiento ante y posnatal es controvertida, y ante los hallazgos de este estudio que muestra una utilidad limitada de las técnicas de detección posnatal, urge un proceso de redefinición y puesta en marcha de un programa de detección de toxoplasmosis congénita dado que aunque de rara presentación las secuelas son graves y posiblemente prevenibles.

En las condiciones actuales, con un control prenatal deficiente, interpretación tardía y contradictoria de marcadores maternos, inicio tardío e irregular del tratamiento por desconocimiento del momento de seroconversión, y problemas de aseguramiento en salud, el tipo de tamización irregular que se realiza es de muy poca utilidad y de muy bajo rendimiento, sin embargo dos niños de cinco fueron detectados de este modo y no tienen secuelas, y sólo uno fue detectado

por el tamizaje neonatal, lo cual indica que una estrategia realmente eficaz tendría que ir enfocada a un programa integrado.

Quedan los interrogantes sobre si vale la pena continuar haciéndolo a medias e irregularmente, o continuar luchando por una tamización antenatal bien estructurada, o reemplazarla por la detección neonatal, o renunciar a la búsqueda activa por razones de costo efectividad y riesgos del tratamiento y procedimientos diagnósticos.

A pesar de las dificultades, los dos niños infectados y asintomáticos nos motivan a decir que vale la pena insistir en el diagnóstico y tratamiento antenatal, mientras nuevas investigaciones dan luces sobre pruebas de mayor sensibilidad y facilidad de interpretación, y sobre tratamientos no tóxicos.

## **VIII. AGRADECIMIENTOS**

Queremos dar nuestro sincero agradecimiento a todas aquellas personas que colaboraron con el desarrollo de este proyecto ya que sin su apoyo y colaboración no hubiera sido posible la realización del mismo.

A las pacientes de cada uno de nuestros hospitales por su consentimiento para participar en el estudio

A los estudiantes de pregrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional, internos y residentes de Obstetricia y Ginecología que nos ayudaron con la recolección de datos: sin ustedes hubiera sido imposible lograrlo

Al personal asistencial: enfermeras, auxiliares y bacteriólogas del Hospital La Victoria – Sede Materno Infantil y Hospital Engativá Calle 80; al laboratorio de Salud Pública de la Secretaria de Salud de Bogotá por la recolección, almacenamiento y procesamiento de las muestras

Al Dr Mendez y en general a todos los Pediatras, por su entrega y dedicación para con todos los recién nacidos bogotanos que participaron en el estudio

A nuestra directora de trabajo de grado Dra Edith Angel Muller, por su paciencia, sus enseñanzas, su alegría y dirección permanente todo el tiempo

Y por último y sobre todo a nuestras familias, compañeros y amigos por sus sugerencias, consejos, motivación y apoyo incondicional



## IX. BIBLIOGRAFÍA

1. SYROCOT, R. (2007). Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*, 369: 115–22.
2. Peyron, F. (2009). When are we going to celebrate the centenary of the discovery of efficient treatment for congenital toxoplasmosis? *Mem Inst Oswaldo Cruz*, 104, págs. 316-19. Rio de Janeiro.
3. Gómez, J., González, MM., Montoya, MT., Giraldo, A., Castaño, JC . (2007). A newborn screening programme for congenital toxoplasmosis in the setting of a country with less income. *Arch Dis Child*, 92, 88.
4. Rosso F, et al. (2007). Toxoplasmosis congénita: aspectos clínicos y epidemiológicos de la infección durante el embarazo. *Colomb Med*, 26, 316 - 337.
5. Rorman, E., Stein, C., Rilkis, I., & Ben-David, H. (2006). Congenital toxoplasmosis-prenatal aspectos of *Toxoplasma gondii* infection. *Reproductive Toxicology*, 21, 458-472.
6. Botero, D., & Restrepo, M. (2009). *Parasitosis Humanas* (Cuarta Edición). Corporación para Investigaciones Biológicas, CIB.
7. Cordero, D. C. (1999). *Parasitología*. Madrid: McGraw-Hill. Páginas 335-340; 665-669.
8. Rojas, C. (1990). *Parasitismo de los rumiantes domésticos: Terapia, prevención y modelos para su aprendizaje*. (Vol. 383). Páginas 326-330.
9. Remington, J., McLeod, R., Thulliez, P., & Desmonts, G. (2006). Toxoplasmosis. En J. K. JS Remington, *Infectious diseases of the fetus and newborn infant* (6 Edición ed., págs. 947-1092). Philadelphia: WB Saunders.
10. Vogel, N., Kirisits, M., Michael, E., Bach, H., Hostetter, M., Boyer, K., y otros. (1996). Congenital toxoplasmosis transmitted from an immunologically competent mother infected before conception. *Clin Infect Dis*, 23, 1055-1060.
11. Montoya, J. G., & Liesenfeld, O. (2004). Toxoplasmosis. *The Lancet*, 363, 1965-1976.

12. Work, K. (1967). Isolation of *Toxoplasma gondii* from the flesh of sheep swide and cattle. *Acta Path Micñol Scand B* (71), 296 - 306.
13. Gómez, J. (2002). Toxoplasmosis: Un problema de Salud Pública en Colombia. *Revista de Salud Publica, Universidad Nacional de Colombia*, 2, Suplemento II.
14. Gómez, J., Montoya, M., & Castaño, J. (1993). Epidemiología de la infección por *Toxoplasma gondii* en gestantes de Armenia - Quindío Colombia. *Colomb Med*, 24, 14 - 18.
15. Gómez, J. (1995). Toxoplasmosis congénita en Colombia: Un problema subestimado de salud pública. *Colomb Med*, 26, 66 - 70.
16. Gilbert, R. (2000). Epidemiology of infection in pregnant women. En E. P. Thomas Ambroise, *Congenital toxoplasmosi. Scientific background, clinical management and control* (págs. 237 - 249). Paris: Springer-Verlag.
17. Jones, J., Kruzon-Moran, D., Wilson, M., McQuillan, G., Navin, T., & McAuley, J. (2001). *Toxoplasma gondii* Infection in the United Sates: seroprevalence and risk factors. *Am J Epidemiol*, 154, 357 - 365.
18. Bahía-Oliveira, L., Jones, J., Azevedo-Silva, J., & e. a. (2003). Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil. *Emerg Infect Dis*, 9, 55-62.
19. Gómez, J., Montoya, M., & Castaño-Osorio, J. (1997). A maternal screening program for congenital toxoplasmosis in Quindío, Colombia and application of mathematical models to estimate incidences using age-stratified data. *Am J Trop Med Hyg*, 57, 180-186.
20. Rosso, F., Les, J., Agudelo, A., & otros. (2008). Prevalence of Infection with *Toxoplasma gondii* among pregnant women in Cali, Colombia, South America. *Am J Trop Med Hyg*, 78 (3), 504-508.
21. Cook, A., Gilbert, R., Buffolano, W., Zufferey, J., Petersen, E., Jenum, P., y otros. (2000). Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. *BMJ*, 321, 142-147.
22. López -Castillo, C., Diaz Ramírez, J., & Gómez, J. (2005). Factores de Riesgo en mujeres embarazadas, infectadas por *Toxoplasma gondii* en Armenia-Colombia. *Rev Salud Pública*, 7, 180-190.
23. Peterson, E. (2007). Toxoplasmosis. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*, 12, 214-223.

24. Montoya, J. G., & Rosso, F. (2005). Diagnosis and Management of Toxoplasmosis. *Clin Perinatol*, 32, 705-726. (J E Gomez-Marin, M M Gonzalez, M T Montoya,)
25. Montoya, J. G., & Remington, J. S. (2008). Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. *Clinical Infectious Diseases*, 47, 554-566.
26. Rima McLeod et al. (2009). Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? *Mem Inst Oswaldo Cruz*, (págs. 320-44). Rio de Janeiro.
27. Martine Wallon, Christiane Liou, Paul Garner, François Peyron. (1999). Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ*, 318, 1511-4.
28. Durlach et al. (2008). Consenso argentino de toxoplasmosis congénita. *Medicina, Buenos Aires*.
29. Garcia-Méric P, Franck J, Dumon H, Piarroux R. (May de 2010). Management of congenital toxoplasmosis in France: current data. *Presse Med*, 530-8
30. Gras Luuk et al. (2005). Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: A cohort study in 13 European centres. *Acta Paediatrica*, 1721-31.
31. Emscot, T. E. (2010). Prenatal Treatment for Serious Neurological Sequelae of Congenital Toxoplasmosis: An Observational Prospective Cohort Study. *PLoS Medicine*, 7(10).
32. Carral, L. (2008). Estudio Multicéntrico para la Prevención de la Toxoplasmosis Prenatal en Buenos Aires. *MEDICINA (Buenos Aires)*, 68: 417-422.
33. Higa LT et al. (2010). A prospective study of Toxoplasma-positive pregnant women in southern Brazil: a health alert. *Trans R Soc Trop Med Hyg.*, 104(6), 400-5.
34. Gómez, J. (2005). Evaluación del tratamiento de la toxoplasmosis gestacional en una cohorte colombiana. *Infectio*, 9, 1, 16-23.
35. Geneviève Chêne, Rodolphe Thiébaud. (2009). Options for clinical trials of pre and post-natal treatments for congenital toxoplasmosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, (págs. 299-304). Rio de Janeiro.

36. Carla D. Lopes et al. (2009). Azithromycin reduces ocular infection during congenital transmission of Toxoplasmosis in the Caolys Callosus model. *J. Parasitol* , 1005-10.
37. Barrera, A., & e. a. (2002). Toxoplasmosis Adquirida Durante el Embarazo en el Instituto Materno Infantil en Bogotá. *Revista de Salud Pública, Universidad Nacional de Colombia*, 4 (3).