

Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, Managua  
Recinto Universitario “Rubén Darío”  
Facultad de Ciencias Médicas



Tesis para optar al Título de Doctor en Medicina y Cirugía

**Seroprevalencia de Infección por *Toxoplasma gondii* en Mujeres Embarazadas que Asisten a Control Prenatal en el Hospital Carlos Roberto Huembes en el Período Enero a Junio de 2017.**

**Autores:** Br. Ekaterina Shion Korsak

**Tutor:** Dra. Clara Isabel González Moncada  
Especialista en Ginecología y Obstetricia  
Especialista en Docencia Universitaria

Managua, Nicaragua

Noviembre 2018

## **Dedicatoria**

Esta investigación está dedicada a todas las pacientes y futuras gestantes que serán atendidas en la consulta externa del Hospital Carlos Roberto Huembes para la captación y seguimiento de sus controles prenatales.

Espero que los resultados de este estudio contribuyan a mejorar la calidad del servicio de salud brindado y fomenten la investigación científica sobre el comportamiento y seguimiento adecuado de la toxoplasmosis en el embarazo.

Ekaterina Shion Korsak

## **Agradecimiento**

Agradezco a mi tutora de monografía Dra. Clara Isabel González por el apoyo, asesoramiento y los conocimientos compartidos, base fundamental para mi formación como investigadora y para el desarrollo de este estudio.

Al personal médico y asistencial del Hospital Carlos Roberto Huembes encargados del cuidado y manejo del expediente clínico, así como al personal administrativo del área de estadística y archivo por permitir y facilitar la revisión de los mismos a pesar de las dificultades de las labores del día a día.

Y finalmente, pero no menos importante, agradezco a mis padres, hermanos y Ronald, amigos y compañeros de trabajo, por su firmeza en motivarme a continuar esta expedición que es el trabajo investigativo científico cada vez que sentía debilidades. Sin su constancia esta sería otra historia.

Ekaterina Shion Korsak

## Opinión del tutor

El *Toxoplasma gondii* es el protozoo responsable de una de las zoonosis más difundidas en el mundo debido a sus diferentes mecanismos de transmisión, siendo el más frecuente la transmisión por carne contaminada con quistes tisulares y consumirse a medio término de cocción. La toxoplasmosis en el embarazo tiene importancia por la posible transmisión al feto lo que debe alertar al personal médico para optar por un pronto diagnóstico y tratamiento especial según la semanas de gestación. Se conoce que el riesgo de transmisión congénita es de alrededor de 40%, siendo más probable si la infección activa se da al final del embarazo (segundo y tercer trimestre) pero con una afectación y gravedad de las secuelas inversamente proporcional al tiempo de embarazo. Si la infección se da al inicio del embarazo podemos tener recién nacidos que puedan presentar la tríada clásica de hidrocefalia, calcificaciones intracraneales y coriorretinitis, pero algunos pueden nacer totalmente asintomáticos y, posteriormente, desarrollar secuelas oculares y retraso psicomotor. En cambio, las infecciones fetales en el último trimestre del embarazo con frecuencia presentan, retinocoroiditis y pueden no manifestarse hasta la segunda década de la vida.

Es por esto la importancia que tiene la prevención de la transmisión congénita de *Toxoplasma gondii*, y entre las estrategias más efectivas esta enfocarse en la población meta como son las mujeres gestantes seronegativas, indicando la importancia de los hábitos alimenticios (evitar la exposición a través de carne cruda o también evitar contacto con heces de gatos infectados); esta prevención primaria debe realizarse durante la captación de la mujer gestante en los centros de salud.

El trabajo que hoy presenta la Br. Ekaterina Shion Korsak, para optar al Título de Doctor en Medicina y Cirugía y que se titula: Seroprevalencia de infección por *Toxoplasma gondii* en mujeres embarazadas que asisten a control prenatal en el Hospital Carlos Roberto Huembes en el período enero a junio de 2017; tiene mucha importancia al demostrar con sus resultados que la prevención secundaria (Hospital) basada en el diagnóstico precoz de la primoinfección en gestantes con el objetivo de tomar medidas que eviten o disminuyan la transmisión al feto, con la limitante de la técnica de la prueba a utilizar y la correcta interpretación de las mismas por el personal de salud, resultados que nos presentan una oportunidad de mejora en seguimiento y la confirmación de las gestantes sospechosa de toxoplasmosis.

No me queda más que felicitar a la Br. Ekaterina Shion Korsak, por la tenacidad, entusiasmo y calidad de su trabajo con el que hoy defiende su título. Le deseo muchos éxitos en todo lo que se proponga.

Atentamente,

---

Dra. Clara Isabel González Moncada  
Especialista en ginecología y obstetricia  
Especialista en docencia universitaria

## Resumen

Se realizó un estudio descriptivo transversal para determinar la seroprevalencia de *Toxoplasma gondii* en 260 mujeres embarazadas que asistieron al control prenatal en el Hospital Carlos Roberto Huembes en el período enero a junio de 2017. La muestra fue seleccionada por método no probabilístico por conveniencia, con recolección de la información a través de una ficha aplicada a los expedientes clínicos de las mujeres en estudio. Los datos recolectados fueron procesados en el programa IBM SPSS Statistics 24.0, analizando la información a través de estadísticas simples y porcentajes y presentando los datos en tablas y gráficos.

El grupo etario predominante y de mayor seroprevalencia fue de 25 a 29 años. Los métodos serológicos utilizados por el laboratorio institucional fueron de tipo cualitativo por aglutinación de látex e inmunoensayo para determinación de anticuerpos anti-toxoplasma gondii IgM e IgG en suero humano. La prevalencia de anticuerpos anti-toxoplasma IgG fue de 64% y para IgM del 9.1%, comportamiento que indica el ascenso de la seroprevalencia de toxoplasmosis entre las gestantes y confirma la frecuente circulación del parásito en nuestro medio. Se determinó que el 54.9% de las gestantes presentó el patrón asociado a infección antigua (IgG positiva/ IgM negativa). El 5.1% presentó IgG negativa/ IgM positiva y el 3.4% resultó con IgG positiva/ IgM positiva, ambos escenarios en los cuales se debe considerar la posibilidad de infección actual, y el desafío es realizar la clasificación en etapa aguda o subaguda para implementar el abordaje terapéutico correspondiente. El 16.6% de las mujeres resultaron seronegativas, reflejando a la población susceptible de primoinfección durante el embarazo y a la cual se debe someter a tamizaje periódico. No se realizó test de avidéz IgG en ninguno de los casos, herramienta fundamental para la clasificación de la etapa de la infección. Con la información disponible sobre factores asociados a seroprevalencia no fue posible realizar un análisis significativo.

Se concluyó que la seroprevalencia es alta confirmando la existencia de un problema de salud pública subestimado por la ausencia de datos nacionales sobre su comportamiento e impacto. La implementación rutinaria de pruebas cualitativas sin titulación de anticuerpos limita las oportunidades de estadificación de la infección y plantea una oportunidad de mejora en el abordaje prenatal de toxoplasmosis así como en el seguimiento de las mujeres gestantes seronegativas que constituyen la población en riesgo por oportunidad de seroconversión durante el embarazo.

## Índice

DEDICATORIA	II
AGRADECIMIENTO	III
OPINIÓN DEL TUTOR	IV
RESUMEN	VI
ÍNDICE	1
INTRODUCCIÓN	2
ANTECEDENTES	4
JUSTIFICACIÓN	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	11
OBJETIVOS	12
MARCO TEÓRICO	13
MATERIAL Y MÉTODO	45
RESULTADOS	52
DISCUSIÓN	57
CONCLUSIONES	63
RECOMENDACIONES	65
REFERENCIAS	67
ANEXOS	72

## Introducción

La infección causada por *Toxoplasma gondii*, llamada toxoplasmosis, es una enfermedad muy común a nivel mundial, la cual se estima ha infectado a un tercio de la población global y al menos el 30% de los seres humanos han estado en contacto en algún momento de su vida con este protozoo intracelular. (Salgado et al., 2015; Sroka, et al., 2010)

Se han descrito 2 rutas principales de transmisión: la transmisión horizontal –que ocurre por ingestión accidental de agua y alimentos contaminados con ooquistes de *T. gondii* o consumo de carne cruda o mal cocida con quistes del parasito-, y la transmisión vertical –de la placenta al feto durante la gestación- la cual puede resultar en una amplia gama de manifestaciones clínicas en dependencia de la edad gestacional a la cual ocurre la primoinfección materna, la virulencia del parasito y el desarrollo inmunológico fetal. (Campello & Duarte 2010; Rosso et al., 2008)

Aunque la toxoplasmosis congénita puede ocurrir en cualquier etapa del embarazo, la tasa de transmisión vertical y la severidad de la misma están inversamente correlacionadas. Mientras que en etapas tempranas del embarazo el riesgo de transmisión es bajo (menos del 10% en el primer trimestre), resulta en complicaciones severas tales como hidrocefalia, calcificaciones intracerebrales y muerte fetal. La infección materna tardía se asocia a un mayor riesgo de transmisión (30% en el segundo trimestre y hasta 70% a 90% en el tercer trimestre) pero las manifestaciones clínicas son leves o están ausentes durante la primera examinación neonatal y, en general, en la madre se manifiestan como síntomas inespecíficos tipo resfriado común. (Castro, Góngora & González 2008, Chaundhry, Gad & Koren, 2014; Findal, Helbig, Haugen, Jenum & Stray-Pedersen, 2017; Robert-Gangneux & Dardé, 2012)

Sin embargo, hasta un tercio de los niños infectados desarrollaran complicaciones tardías –sobre todo asociadas al tejido ocular como coriorretinitis- durante los primeros 3 años o incluso hasta la segunda o tercera década de la vida. Y aunque la mayoría de las infecciones congénitas resultan de la primoinfección durante el embarazo, pueden ocurrir en ciertas circunstancias en mujeres inmunocompetentes previamente inmunizadas que se re infectan durante la gestación, por lo que el estudio de estos factores de riesgo también supone una contribución hacia el manejo de niños susceptibles. (Dupoy-Camet ,1997; Robert-Gangneux & Dardé, 2012)



El diagnóstico de esta zoonosis es complejo. Ya que la infección se manifiesta en menos del 10% de los casos, el diagnóstico se basa fundamentalmente en métodos serológicos que detectan la presencia de los anticuerpos IgG o IgM específicos para *T. gondii* y deben ser interpretados para distinguir la fase aguda de la crónica, lo cual no siempre resulta fácil y constituye el mayor reto para el diagnóstico. (Baquero-Artigao et al., 2013)

La primoinfección materna se sospecha ante la presencia de anticuerpos IgM e IgG de baja avidéz. La infección materna tardía puede ser detectada de forma indirecta a través de anticuerpos IgG específicos. Sin embargo, como se ha mencionado, diferenciar entre infección primaria y latente resulta difícil a menos que se observe seroconversión, debido a que los anticuerpos IgM e IgG de baja avidéz persisten por meses o incluso años luego de la primoinfección y en casos donde se encuentren ausentes los anticuerpos específicos de IgG, la detección de IgM específica requiere pruebas de seguimiento para excluir la posibilidad de infección aguda. (Baquero-Artigao et al., 2013; Findal et al., 2017; Stajner et al., 2016)

Una vez identificada la infección materna, el inicio precoz de tratamiento puede reducir significativamente el riesgo de transmisión transplacentaria y por ende disminuir el riesgo de enfermedad en el recién nacido. Esto solo puede lograrse a través de estudios sistemáticos durante el control prenatal. (Wilking, Thamm, Stark, Aebischer & Seeber, 2015)

El estudio de seroprevalencia en mujeres embarazadas es entonces un primer paso hacia el mejor entendimiento del efecto adverso que la toxoplasmosis puede tener en nuestra población. El diagnóstico oportuno de las infecciones por *Toxoplasma gondii* durante el embarazo permite evitar las complicaciones asociadas, las cuales son generadores de discapacidad y disminuyen la calidad de vida de los individuos, provocando un incremento en los gastos del sistema de salud pública.

## Antecedentes

La toxoplasmosis es una de las enfermedades parasitarias más prevalentes, estimándose presente en un 30-50% de la población mundial y superando incluso a la tuberculosis latente la cual infecta a un tercio de la población humana. (Flegr, Prandota, Savičková & Israili, 2013)

Nicolle y Manceaux observaron por primera vez al parásito en sangre y tejidos de un roedor Norte Africano, *Ctenodactylus gondii* en 1908 y lo nombraron *Toxoplasma* (por su forma arqueada) *gondii* (por el huésped roedor).

A nivel mundial la seroprevalencia del parásito medida por anticuerpos específicos anti-*Toxoplasma* IgG varía entre 1% y 100% en dependencia de las condiciones ambientales y socioeconómicas, incluyendo hábitos alimenticios y prácticas de salud, nivel de higiene, susceptibilidad del huésped, localización geográfica y humedad del suelo. Siendo la incidencia mayor en climas cálidos y húmedos e incrementa con la edad. La menor seroprevalencia se encontró en países del lejano Este (~1%) y la mayor en algunas partes de Europa y países sudamericanos (>90%). (Flegr et al., 2013)

### A nivel internacional

En Alemania, Wilking et al. (2015) realizaron un estudio a nivel nacional concluyendo que el 55% de la población estudiada eran seropositivos. En las mujeres en edad reproductiva (18 a 49 años) se observaron el 95% de las seroconversiones, por lo que se asumió que el 74.1% de los nacimientos resultaron de madres susceptibles a infección primaria. La tasa de transmisión materno fetal entre las gestantes con seroconversión fue del 20%.

En Serbia, Stajner et al. (2016) un estudio sobre diagnóstico prenatal y post natal temprano de toxoplasmosis congénita realizó un diagnóstico pre natal de toxoplasmosis congénita en 65 fetos y post natal en 55 de ellos. De todas las gestantes seropositivas, la infección durante el embarazo no pudo ser descartada en el 93.3%, de las cuales el 69% fue datado al período peri concepcional.

Un estudio comparativo sobre prevalencia de infección de *Toxoplasma* entre gestantes de Malasia y Myanmar de 2014 concluyó que la prevalencia de seropositividad fue del 42.47% para

Malasia y 66% para Myanmar, con anticuerpos anti-*Toxoplasma* tanto IgG como IgM 6% y 1%, respectivamente. (Andiappan et al., 2014a)

En Tailandia, para el año 2014 se estimó que un 25% de las gestantes que asistieron al control prenatal en el hospital Songklanagarind resultaron positivas para anticuerpos anti-toxoplasma. De las cuales el 22% fueron positivas sólo para anticuerpos IgG y 23% para ambos IgG e IgM. Todas las muestras fueron de alta avidéz, indicando que la infección ocurrió en los 4 a 5 meses previos. La edad, ocupación y fuentes de agua potable mostraron asociación significativa con seropositividad. (Andiappan et al., 2014b)

En el año 2014 en Etiopía la seroprevalencia en general fue de 85.5% en un estudio realizado en la ciudad de Addis Ababa, sin relación significativa entre la infección y edad, ocupación o edad gestacional. Entre las madres que tenían gatos en casa, el 90.9% resultaron seropositivas. (Gelaye, Kebede & Hailu, 2014)

En China, Cong et al. (2015) realizaron un estudio de seroprevalencia y caso control que indicó que el 15.2% de las gestantes y el 17.3% de las no gestantes resultaron positivas para anticuerpos anti-*Toxoplasma* IgG y el 2.9% y 3.8% fueron positivas para IgM, respectivamente. La infección por *T. gondii* se asoció con localización, presencia de gatos en el hogar, contacto con gatos y perros y exposición al suelo.

Un estudio en Noruega por Findal et al. (2017) observó a lo largo de 20 años (1993 – 2003) que el 50% de las mujeres se infectaron antes del embarazo, 23% posiblemente durante el embarazo y el 27% con certeza durante la gestación, el 14% registró seroconversión, 12% mostraron aumento en los títulos de IgG y el 74% resultaron positivas para IgM e IgG de baja avidéz. En 15 (11 de madres con seroconversión) de los niños nacidos se detectó transmisión vertical.

En Francia un estudio de incidencia de toxoplasmosis congénita realizado en el periodo de 1994 a 2005 concluyó que el riesgo de toxoplasmosis congénita para infantes de mujeres con seroconversión durante el embarazo aumenta en relación al trimestre en el que ocurre, con tasas de transmisión de *T. gondii* de 7%, 24% y 59% para el I, II y III trimestre, respectivamente. (Bessières et al. 2009)

## **En Latinoamérica**

En Cuba un estudio publicado en 2018 por González y Montoto sobre la seroprevalencia de anticuerpos IgG anti-toxoplasma gondii en pacientes, conducido por un periodo de 2 años (2012 – 2014), registró que el mayor por ciento de casos positivos correspondió al sexo femenino con 63.4%, independientemente de embarazo o no. El grupo de edad de mayor positividad fue de 20 a 39 años, la cual se corresponde con el período fértil y de mayor ocurrencia de embarazos.

México publicó un estudio en Aguascalientes por Alvarado-Esquivel et al. (2016) donde el 6.2% de embarazadas presentaron anticuerpos IgG y 9.5% anticuerpos IgM. La seropositividad se asoció a no lavado de manos antes de comer y el uso de letrinas.

En Brasil, dentro del periodo de 1994 a 2009 se realizó un estudio en el cual se analizó la relación entre la clasificación de toxoplasmosis aplicada en gestantes y la incidencia de toxoplasmosis congénita. El 61.3% no fueron clasificadas por insuficiencia de datos en los archivos hospitalarios, 4.8% como casos improbables, 21.4% como probables, 8.9% como posibles y 3.7% como casos definitivos. En general la incidencia de toxoplasmosis congénita fue de 11.3%, con un riesgo casi cuatro veces mayor en los niños cuyas madres fueron clasificadas como casos definitivos que aquellas como casos sospechosos. (Campello & Duarte, 2010)

Otro estudio realizado en Brasil por Da Silva, Vinaud y de Castro (2015) sobre prevalencia de toxoplasmosis en gestantes y transmisión vertical detectó toxoplasmosis en un 68.3% de los casos, considerada como infección crónica en el 63% de las gestantes, con una prevalencia de infección aguda en el 5.3% (en base a presencia de anticuerpos IgM en sangre periférica), con transmisión vertical confirmada en el 28% de los infantes.

En Ecuador se realizó un estudio sobre diagnóstico de toxoplasmosis en embarazadas en el año 2011, encontrándose seropositiva el 14% de la muestra, de la cual el 21% resultó con anticuerpos anti-*Toxoplasma* IgM. En 2013 otro estudio sobre prevalencia de toxoplasmosis tomando en cuenta factores de riesgo asociados, encontró que el 27% de las gestantes tenían anticuerpos IgG y el 3.3% anticuerpos de tipo IgM. En 2015 un tercer estudio realizado en una comunidad cercana registró que el 21.6% de las gestantes presentaba anti-*Toxoplasma* IgG y el 2.5% anticuerpos IgM. (Aguayo, 2013; Alava & Flores, 2011; Martínez & Palomeque, 2016)

En Colombia, Salgado et al. (2015) demostraron una seroprevalencia en gestantes durante el control prenatal del 71% (IgG positivo) con títulos mayores a 5uI/mL. Encontrándose mayor riesgo al manipular suelo o basura durante las labores de aseo.

En Honduras en el año 2013 se encontró un porcentaje de positividad para IgM del 48%, siendo las gestantes en el I trimestre las de mayor incidencia con el 50% de los casos. (Ruiz, 2013)

Un tercer estudio en Brasil realizado en el año 2010 demostró que el 88.6% resultaron positivas para IgG y sólo el 0.5% tenían anticuerpos IgM, de las cuales en las edades 12 a 15 años y 31 a 44 años se registró la mayor seroprevalencia. (Sroka, et al., 2010)

Sobre la prevalencia de *T. gondii* en gestantes, un estudio en Cali, Rosso et al. (2008) determinó que el 45.8% eran seropositivas para anticuerpos anti IgG y 2.8% para IgM. La seropositividad aumento significativamente con la edad (mayor porcentaje en edades de 30 a 39 años) y fue inversamente proporcional al estrato económico. De las pacientes con IgM positiva, 85% también fueron positivas para IgG.

### **A nivel nacional**

En Nicaragua no se cuenta con suficientes datos nacionales sobre la situación actual de la toxoplasmosis en mujeres embarazadas.

Un análisis estadístico sobre la situación de salud en Nicaragua realizado por el Ministerio de Salud reportó que desde el año 2014 al 2010, la notificación general de toxoplasmosis fue en promedio de 9 casos/año.

En el hospital Militar un estudio sobre la utilidad de clindamicina y azitromicina en el manejo de la toxoplasmosis en gestantes durante el periodo de 2012 a 2014, tuvo como media de edad gestacional al momento del diagnóstico 22 semanas y en los hallazgos ultrasonográficos perinatales se observaron aumento del grosor placentario (4%), y restricción del crecimiento intrauterino (16%). (Aragón, 2014)

Un estudio en el Hospital Bertha Calderón sobre las alteraciones histopatológicas placentarias en gestantes con toxoplasmosis (López, 2015) determinó que el 100% de la muestra resultaron positivas para anticuerpos IgM e IgG, de los cuales el 85% de los casos no presento malformaciones congénitas ni complicaciones fetales.

Otro estudio realizado en el hospital Bertha Calderón por Ruiz (2015) orientado hacia seroprevalencia en gestantes, concluyó que el 17.1% de los casos eran seropositivas, con mayor incidencia en el grupo etario de 20 a 34 años, sin observarse seroconversión durante el tiempo de estudio.

En el hospital Carlos Roberto Huembes, Ortiz (2016) realizó un estudio de comportamiento de toxoplasmosis en embarazadas en el cual determinó que el 62% de las gestantes resultaron con toxotest positivo valido (1/64 diluciones) y el 94.4% tenían anticuerpos tipo IgM. Se presentó una incidencia de bajo peso al nacer de 22.5% y el 4.2% resultaron en abortos.

## Justificación

La seroprevalencia es una medida de frecuencia epidemiológica que permite evaluar la manifestación de una enfermedad dentro de una población determinada en un momento dado. En una población informa de su grado de susceptibilidad a la infección, datos que varían mucho de acuerdo al área geográfica en estudio, lo que condiciona a la vez la aplicación de las medidas preventivas más adecuadas. Las variaciones en la seroprevalencia de toxoplasmosis se han correlacionado con los hábitos dietéticos (métodos de cocinar la carne), de higiene (lavado de manos), económicos, sociales (calidad del agua y cobertura sanitarias) y culturales, las cuales se ubican en zonas de menor salubridad y más populosas. (Díaz, L., Zambrano, Chacón, Rocha & Díaz, S., 2010; Muñoz et al., 2003)

El grupo de mujeres embarazadas con mayor riesgo de primoinfección con *Toxoplasma gondii* lo constituyen las adolescentes, con un aumento en la exposición si estas habitan en ambientes con factores de riesgo. En América Latina y el Caribe entre 25 y 108 de cada 1,000 jóvenes (entre 15 y 19 años) son madres. A nivel latinoamericano, Nicaragua tiene la mayor proporción de embarazos adolescente con el 24.4% de embarazos –es decir, 92 de cada 1,000 mujeres- son madres adolescentes. Según estadísticas presentadas por el Ministerio de Salud, en la última década los nacimientos en madres de 10 a 14 años se ha incrementado en un 47.9%, mientras que el 25% de todos los nacimientos en Nicaragua corresponden a las edades maternas de 15 a 19 años (Díaz, L. et al., 2010; CODENI, 2012)

La toxoplasmosis congénita usualmente sigue a la infección materna durante el embarazo, la cual puede ser detectada por pruebas serológicas de rutina. Aunque el cuadro clínico varía en presentación las formas asintomáticas también representan un papel importante a nivel de la institución de salud pública, por las secuelas a largo plazo y la inversión monetaria que constituyen. (Chemla et al., 2002)

El descenso en la seroprevalencia de toxoplasmosis en países industrializados tiene consecuencias complejas en cuanto al riesgo de adquirir la infección durante el embarazo. A nivel nacional no se encontraron estudios que analicen estos datos y la información más reciente del Hospital Carlos Roberto Huembes sobre el tema está basada en un estudio dirigido a gestantes durante su control prenatal en el periodo 2015-2016, que reportó que el 94.4% de las pacientes resultaron con IgM positiva (Ortiz, 2015). Sin embargo la ausencia de mayores

estudios de prevalencia e incidencia actualizados que se enfoquen en el seguimiento de mujeres seronegativas así como la detección precoz tanto de seroconversión durante el embarazo o confirmación enfermedad activa a través de los cambios en los títulos de inmunoglobulinas es irrefutable.

Por lo tanto ante la falta de este tipo de estudios, la inexistencia de un algoritmo de captación, tratamiento y seguimiento de toxoplasmosis en el embarazo y toxoplasmosis congénita y la oportunidad que representa que la institución ya cuenta con las herramientas necesarias para realizar tamizaje durante las consultas prenatales, esta investigación pretende contribuir a la creación de un precedente a nivel hospitalario que permita estimular la investigación del tema a un nivel más amplio, en miras de establecer y estandarizar un protocolo basado en evidencia que contemple captación, diagnóstico, seguimiento y tratamiento de la toxoplasmosis durante el embarazo y de la toxoplasmosis congénita, y que aporte de forma positiva en los ámbitos de salud pública, docencia e investigación.



## Planteamiento del Problema

La toxoplasmosis y el embarazo ha sido un tema de amplia discusión a nivel mundial tanto por su complejo diagnóstico como por la ausencia de un esquema internacional estandarizado de captación, abordaje y tratamiento para el mismo.

Esta antropozoonosis está presente en cada país, y la tasa de seropositividad varía entre menos del 10% hasta más del 90%. El agente causal *Toxoplasma gondii* posee un ciclo vital complejo y constituye un importante patógeno alimentario. (Torgerson & Mastroiacovo, 2013a)

La prevalencia mundial de la toxoplasmosis oscila entre un 40 y 85% de la población general (Martínez, D., Martínez, E., Oberto & Navas, 2009) y la incidencia anual de toxoplasmosis congénita a nivel mundial es de 190.100 casos, lo que equivale a una carga de 1.20 millones de años de vida con discapacidad, planteando un peso importante a nivel mundial.

El diagnóstico serológico permite no solo la prevención de la toxoplasmosis congénita sino también la reducción de la carga mundial de morbilidad, apoyando las intervenciones en materia de salud pública destinadas al descenso de la misma. (Torgerson & Mastroiacovo, 2013b)

Y es precisamente la falta de datos actuales en nuestro país sobre la incidencia de toxoplasmosis aguda materna así como toxoplasmosis congénita lo que ha conducido al planteamiento de este estudio y de la pregunta:

¿Cuáles son las características y factores asociados a la seroprevalencia de infección por *toxoplasma gondii* en mujeres embarazadas que asistieron a control prenatal en el Hospital Carlos Roberto Huembes en el período enero a junio de 2017?

## **Objetivos**

### **Objetivo General**

Determinar las características de la seroprevalencia de infección por *Toxoplasma gondii* en mujeres embarazadas que asistieron a control prenatal en el Hospital Carlos Roberto Huembes en el período enero a junio de 2017.

### **Objetivos Específicos**

1. Enunciar las características sociodemográficas de la población en estudio.
2. Caracterizar los principales antecedentes gineco-obstétricos de las pacientes en estudio.
3. Señalar la seroprevalencia de infección de las mujeres en estudio previo al embarazo actual.
4. Analizar los resultados serológicos y su interpretación durante los controles prenatales de la población en estudio.
5. Describir los resultados perinatales presentados en las gestantes en estudio.
6. Identificar factores asociados a la seroprevalencia de la enfermedad en la población en estudio.

## Marco Teórico

### Antecedente Histórico

La toxoplasmosis tiene una distribución mundial. Puede infectar a humanos así como virtualmente a todo animal de sangre caliente incluyendo mamíferos y aves.

Desde su primera descripción en el roedor africano *Cnetodactylus gondii* por Nicolle y Manceaux (1908) en el Instituto Pasteur de Túnez y su descubrimiento casi simultáneo en Brasil por Splendore en un conejo de laboratorio, estos científicos le dieron el nombre de *Toxoplasma gondii*. El género por su forma arqueada o de media luna: “toxón” y “plasma”: vida; la especie se derivó del nombre del roedor en el cual fue descrito inicialmente: “gondii”. (Botero, Restrepo, Ángel, Parra, & Restrepo, 2012)

El parásito fue progresivamente reconocido como el agente de una zoonosis generalizada, sin embargo, su ciclo vital completo se entendió a cabalidad hasta en la década de 1960, con el descubrimiento del papel del gato como huésped definitivo en el cual acontece el ciclo sexual productor de ooquistes eliminados en las heces. En el mismo período se clasificó como subclase Coccidia, filo *Apicomplexa*, y la infectividad de los tres estados parasitarios (taquizoíto, quiste y ooquiste) se caracterizó a profundidad.

La verdadera importancia de la toxoplasmosis en humanos continuó desconocida hasta los primeros casos reportados de toxoplasmosis congénita y el creciente rol de la infección en individuos inmunocomprometidos se reconoció hasta mediados de 1970, a partir de cuándo los inmunólogos se dedicaron al estudio del concepto de reactivación de la infección.

En la última década el desarrollo de nuevas herramientas para genotipado y la multiplicación de campos de estudio han conducido a avances en la comprensión de la evolución filogenética de *T. gondii* en el mundo. (Robert-Gangneux & Dardé, 2012)

### Agente Causal

*Toxoplasma gondii* es un protozooario intracelular obligado del filo *Apicomplexa*, clase Sporozoea, subclase Coccidia, orden Eucoccidiida, familia Sarcocystidae. Se considera la única especie representativa del género *Toxoplasma*. (Botero et al., 2012)

Las cepas de *T. gondii* son muy diversas pero solo unos pocos linajes están ampliamente diseminados. Diferentes genotipos del parásito muestran gran variedad en patogenicidad y sensibilidad a fármacos. El serotipo II y NE-II se ha asociado a toxoplasmosis congénita en Norteamérica, mientras que la prematuridad y severidad de su forma congénita se ha asociado al serotipo NE-II. Reportes indican que existe una relación entre estos serotipos y la etnia hispana, ambiente rural y estatus socioeconómico bajo. Existe una mayor variedad de genotipos en Sudamérica y África que sugiere que en estos continentes la replicación sexual del parásito ocurre con mayor frecuencia, siendo esta divergencia genética una de las principales contribuyentes a la mayor prevalencia de seropositividad y toxoplasmosis ocular en países de nuestro continente. (Flegr et al., 2014)

El parásito adopta diferentes estados según la fase de su desarrollo. Los huéspedes pueden ser infectados por tres estadios parasitarios: ooquistes, taquizoítos y bradizoítos. Una vez infectados, en los hospederos se pueden encontrar los estadios de esporozoíto, taquizoíto y los quistes tisulares.

Los ooquistes –eliminados a través de las heces del gato- contaminan el agua, suelo, vegetales y frutas. Se vuelven infectantes en 1 a 3 días posterior a su eliminación y son capaces de resistir a condiciones ambientales duras una vez que han esporulado. Algunos datos reportan viabilidad de hasta 14 días en arena para gatos a temperatura ambiente, 32 días a 35°C y 106 días a -10°C. Si son ingeridos por el gato (huésped definitivo), repiten su ciclo sexual y asexual. Si son ingeridos por el huésped intermedio (ser humano u otros mamíferos) los parásitos generan una infección pero solo se reproducen en su forma asexual. Los esporozoítos son liberados posteriores a la ingesta del ooquiste y penetran el epitelio intestinal para infectar las células del huésped intermediario.

El taquizoíto es la forma proliferativa intracelular responsable de la fase aguda de la infección y es capaz de infectar básicamente todo tipo de células del hospedero intermediario. La respuesta inmune del huésped conduce a la transformación del taquizoíto en bradizoíto. Los taquizoítos fuera de la célula hospedera son muy frágiles pero son responsable de la transmisión vertical cuando una mujer embarazada adquiere la infección. El taquizoíto coloniza la placenta durante el proceso de diseminación, con acceso al feto en hasta un 30% de los casos.

El bradizoíto es un elemento intraquístico que depende de desencadenantes ambientales tales como el pH, temperatura por inducción de proteínas de choque térmico, óxido nítrico y factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (FNT-  $\alpha$ ) para su transformación. Está contenido dentro de los quistes tisulares y resulta de la conversión del taquizoíto en esta forma de multiplicación lenta. Son elementos extraepiteliales con preferencia por el tejido cerebral y muscular y son responsables por la estimulación prolongada del sistema inmune del hospedero. Al igual que los ooquistes, son capaces de resistir condiciones ambientales adversas tales como refrigeración hasta por 3 semanas en temperaturas de 1°C a 6°C. Son infectantes a través consumo de carnes de cualquier animal de sangre caliente cruda o mal cocinada contaminada con quistes. También se han reportado casos de infección relacionadas a trasplantes de órganos sólidos en casos donde el donante fue inmunizado por contacto previo, y no así el receptor. Sin embargo, algunos órganos tienden a preservar el enquistamiento del parásito por lo que trasplantes de corazón acarrear un mayor riesgo que trasplantes de órganos como el hígado, pulmón o riñón. (Dupouy-Camet, 1997)

#### Ciclo vital

*T. gondii* es un coccidio formador de quistes tisulares que alterna entre huésped definitivo (reproducción sexual) e intermediario (reproducción asexual). Es único dentro de su grupo ya que puede transmitirse no solo entre hospederos intermediario y definitivo (ciclo sexual) sino también entre huéspedes intermediarios a través del consumo de carne (ciclo asexual) o incluso entre huéspedes definitivos (ver figura 1).

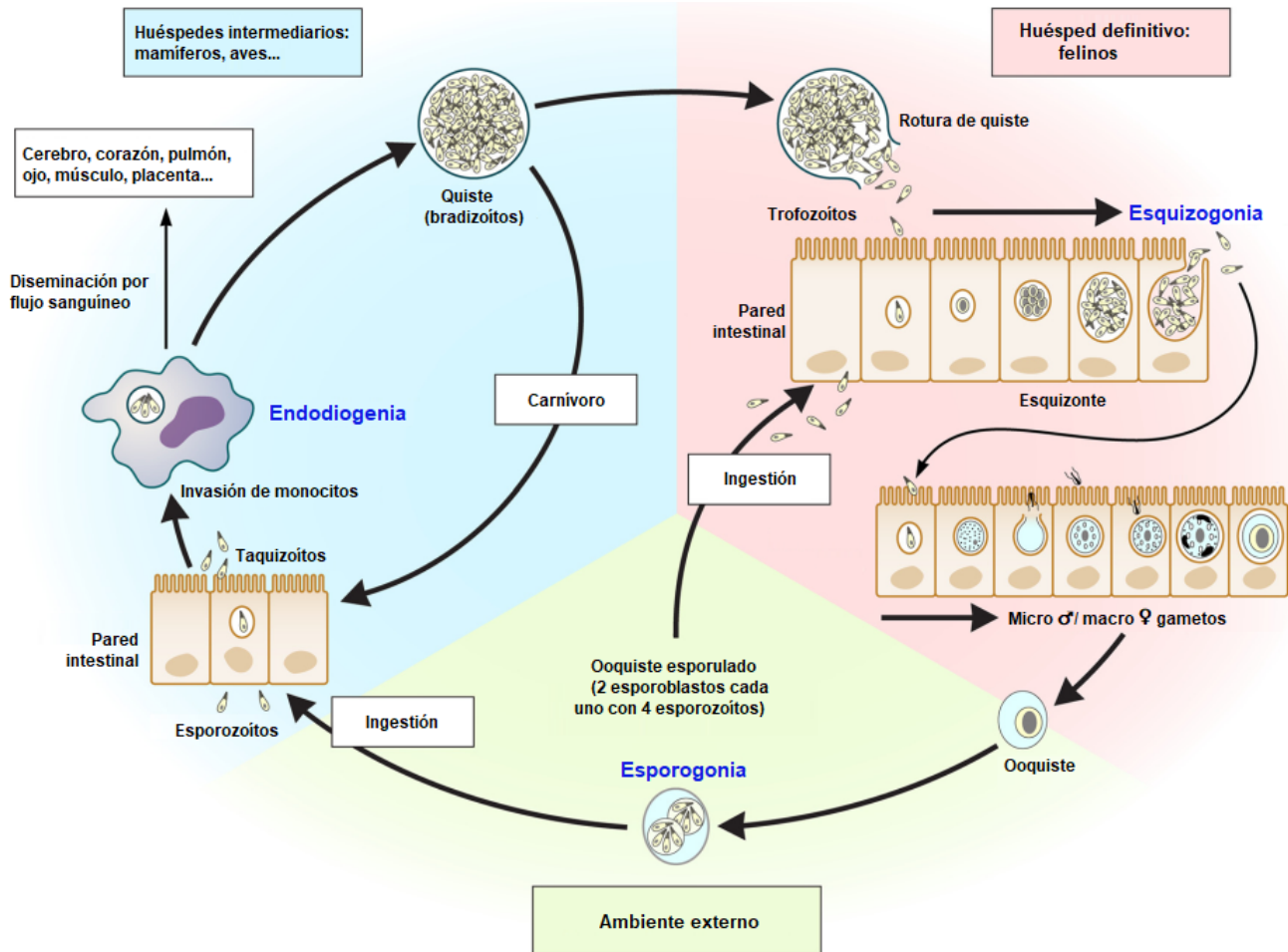


Figura 1. Ciclo vital de *Toxoplasma gondii*. Se muestra la biología, infección y replicación de los 3 estadios infecciosos del parásito en su huésped correspondiente. Adaptado de "Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis" por Robert-Gagneux, F. y & Dardé, M. L., 2012, *Clinical Microbiology Reviews*, pp. p. 265 – 296. Derechos reservados American Society for Microbiology.

### Ciclo sexual.

La reproducción sexual ocurre solo en felinos (gatos domésticos o salvajes). El ciclo de *T. gondii* (ver figura 1) corresponde al de las Coccidias, las cuales presentan en el intestino un ciclo enteroepitelial, en donde aparecen formas sexuadas y asexuadas y los oocistos son eliminados con las materias fecales para madurar en el medio ambiente.

Los microorganismos (esporozoítos provenientes de oocistos o bradizoítos de los quistes tisulares) invaden las células de la mucosa intestinal del gato una vez que la pared de los quistes ha sido destruida por las enzimas gástricas. Una vez dentro de los enterocitos, se someten a una multiplicación asexual auto limitada denominada esquizogonia, sitio en el que se diferencian en las formas sexuadas macro y mico gametocitos, que luego pasan a gametos. Después de la fusión sexual de los gametos aparecen oocistos no esporulados, que salen en grandes cantidades con las materias fecales al medio ambiente y allí maduran en 1 a 5 días por esporogonia. En el interior del oociste se forman 2 esporocistos y cada uno desarrolla 4 esporozoítos, sabiendo que cada gato puede eliminar varios millones de oocistos. La eliminación de oocistos inicia 3 a

7 días posterior a la ingesta de quistes tisulares y puede continuar hasta por 20 días. (Robert-Gangneux & Dardé, 2012; Brooks, Carroll, Butel, Morse, & Mietzner, 2011)

Si los ooquistes son ingeridos por hospederos intermediarios como algunas aves, roedores o mamíferos incluido el ser humano, los parásitos generan una infección pero se reproducen solo en forma asexual. Cuando son ingeridos por el gato, los parásitos repiten su ciclo asexual y el sexual.

### **Ciclo asexual.**

En el huésped intermediario el parasito realiza solo reproducción asexual (ver figura 1).

Luego de su ingestión el ooquiste se abre en la luz del duodeno y libera los esporozoítos que penetran el epitelio intestinal donde se diferencian en taquizoítos. Los taquizoítos se replican rápidamente por endodiogenia dentro de cualquier tipo de célula –en particular macrófagos-. Al aumentar el número de parásitos intracelulares la célula se destruye y así propagan la infección a ganglios linfáticos y otros órganos. Cuando el huésped desarrolla inmunidad los parásitos se alojan en los tejidos dentro de la células, formando los quistes tisulares y los parásitos en su interior se denominan bradizoítos, los cuales continúan la multiplicación pero a velocidades lentas, constituyendo la fase crónica de la infección.

Como resultado de la conversión del taquizoíto a bradizoíto, los quistes tisulares aparecen tan temprano como 7 a 10 días post infección y permanecen a lo largo de toda la vida en la mayoría de los huéspedes, predominantemente en cerebro y musculo.

A partir de la ingestión de estos quistes tisulares por otro huésped intermediario a través de carne cruda o mal cocinada, los quistes eclosionan al pasar por el tracto digestivo, liberando a los bradizoítos. Los bradizoítos luego infectaran los enterocitos del nuevo huésped y se diferenciarian en taquizoítos de rápida multiplicación para diseminarse por el cuerpo. (Botero et al., 2012)

Si la fase aguda ocurre durante el embarazo, el parasito es capaz de cruzar la placenta e infectar al feto (transmisión vertical).

### **Mecanismo de Infección y Patogenia**

La severidad del síndrome clínico se determina por el grado de necrosis celular y de la reacción inflamatoria. El daño que produce el parasito durante la fase aguda depende del número de taquizoítos que proliferan en las células diana. Durante la fase crónica ocurre una reacción de hipersensibilidad posterior a la eclosión de los quistes por la exposición de los antígenos a la respuesta inmune local.

Por ser un parasito intracelular obligado su capacidad invasiva juega un papel importante en la virulencia y patogenidad, la cual es un proceso activo que depende de su motilidad y la producción de proteínas por organelas secretoras: rhoptrias, micronemas y gránulos densos. (Díaz, L. et al, 2010)

El primer paso para la invasión celular es el reconocimiento de un punto de unión en la célula diana, para lo cual requiere que los micronemas secreten adhesinas dependientes de calcio (MIC2) que reconozcan a los receptores de las células huésped y promuevan la reorientación del parasito para su unión. Luego, el “deslizamiento” entre la superficie parasitaria y la célula huésped depende de las interacciones promovidas por uniones de tipo actina-miosina y la

reorganización dinámica del citoesqueleto protozoario. *Toxoplasma* forma una “unión en movimiento” estrecha entre su extremo apical y la membrana celular del hospedero, la cual se mueve del extremo apical hacia el extremo posterior del parásito, permitiendo la internalización del mismo y la formación de la vacuola parasitófora. Todo este proceso es posible por la presentación de un antígeno de membrana apical (AMA1) secretado por los micronemas y la secreción de proteínas del cuello de las roptrias (RONs). Dentro de la vacuola los taquizoítos empiezan a multiplicarse en un ciclo de 6 a 9 horas y son liberados de la célula huésped luego de acumular entre 64 y 128 parásitos. (Robert-Gangneux & Dardé, 2012)

La forma activa de la toxoplasmosis inicia con la penetración intestinal y posterior diseminación vía linfática o hemática. Al reproducirse intracelularmente los taquizoítos pasan de célula a célula, causándoles la muerte al momento de la eclosión. La diseminación a otros órganos ocurre a partir del sitio de infección, de donde pasan directamente al torrente sanguíneo o son transportadas por los macrófagos, linfocitos o granulocitos. (Botero et al., 2012)

Cuando ya se ha desarrollado inmunidad (1 a 2 semanas posterior al primer contacto), la velocidad de proliferación disminuye y comienza la aparición de los bradizoítos dentro de quistes tisulares. Estos quistes se pueden localizar en cualquier sitio, pero tienen predilección por el tejido cerebral, retina, miocardio, músculo esquelético, ganglios linfáticos y la placenta. Cuando se encuentran íntegros no generan reacción inflamatoria.

Patológicamente se pueden distinguir mecanismos de lesión que explican las manifestaciones clínicas posteriores en aquellos individuos infectados. Primero, la destrucción de las células parasitadas principalmente por taquizoítos, perjudicial especialmente en los tejidos en los cuales las células no se regeneran (cerebro, ojo y músculo). Segundo, la necrosis tisular por ruptura de quistes que ocurre en la infección crónica, donde existe inmunidad y la reacción de hipersensibilidad retardada se encuentra activa. En tercer lugar, la necrosis por infarto por implicación vascular que conduce a trombosis en los primeros dos mecanismos mencionados, y que no se presenta de forma regular. Y finalmente las vasculitis periacueductales y periventriculares con necrosis que se observan solamente después de la infección intrauterina. (Díaz, L. et al, 2010)

### **Ganglios linfáticos.**

Se encuentran aumentados de tamaño, con hiperplasia de las células reticulares. Se presentan linfadenopatías sobretodo durante la fase inicial.

### **Músculos, pulmones e hígado.**

En corazón y músculo esquelético puede haber invasión de células intersticiales y fibras musculares con destrucción celular o formación de quistes, según sea fase aguda o crónica, respectivamente. A nivel pulmonar, los macrófagos alveolares pueden estar infectadas con focos necróticos presentes, pero no se ha reportado formación de abscesos ni cavidades. A nivel hepático, se han descrito casos de hepatitis toxoplasmósica.

### **Sistema nervioso.**

Se da invasión a las células nerviosas con posterior reacción inflamatoria en nódulos gliales capaz de producir una encefalitis, aunque se asocia más en situaciones de inmunosupresión. En algunos sitios del tejido cerebral la muerte celular conduce a focos necróticos y calcificaciones intracerebrales.

### **Globo ocular.**

Es la localización de mayor importancia y frecuencia. La presencia de quistes, cicatrizaciones abundantes e inflamación de la retina producen retinocoroiditis o uveítis anterior granulomatosa. Es posible encontrar diferentes grados de necrosis y reacción inflamatoria, condicionando la aparición de gránulos dispersos derivados del pigmento epitelial, infiltrados linfocitarios perivasculares, edema, gliosis y degeneración de la membrana. Ante la ruptura de un quiste el infiltrado leucocitario abundante que resulta de la liberación de sustancias antigénicas desencadena una reacción de hipersensibilidad que agudiza el daño celular.

### **Embarazo.**

La infección puede ser transmitida de la madre al feto cuando ésta se infecta por primera vez durante el embarazo o si se da la reactivación de una infección previa por inmunosupresión.

Los taquizoítos forman acúmulos a nivel de la placenta y quistes tisulares en corion, decidua y cordón umbilical. Se ha demostrado que la placenta escapa del sistema inmunológico materno al liberar citosinas inmunosupresoras tales como la IL-4, IL-6 e IL-10. Este patrón de liberación de citosinas característico del estado gravídico (aumento de la inmunidad asociada a Th2 y disminución de la actividad Th1) facilita la supervivencia e incluso la transmisión del parásito en y a través de la placenta. (Dupouy-Camet, 1997) Sin embargo cuando ocurre una infección aguda el sistema inmunológico estimula la producción de IFN- $\gamma$ , el cual desestabiliza el microambiente Th2 necesario para la tolerancia materno-fetal. Así, la complejidad de la interfase materno-fetal es amplificada por la infección con *Toxoplasma*, y el rol inmunomodulador de la placenta resulta esencial para la conservación de la gestación luego de la infección materna.

La multiplicación parasitaria induce focos necróticos y una fuerte reacción inflamatoria, conduciendo a anomalías severas a nivel cerebral y ocular, así como también abortos y mortinatos.

A nivel fetal es capaz de inducir la destrucción o remodelación de la materia blanca. Los focos necróticos alrededor del acueducto de Silvio y de los ventrículos pueden conducir a alteraciones de la circulación del líquido con obstrucción del mismo, aumento de la presión intracraneana, daño a tejidos por compresión e hidrocefalia. En el globo ocular puede causar retinitis, necrosis, acumulación del pigmento en retina e inflamación de la coroides. (Botero et al., 2012, Robert-Gangneux & Dardé, 2012)

### **Inmunidad**

La primoinfección con *Toxoplasma gondii* genera una respuesta inmunitaria humoral y celular, siendo la última la de mayor importancia. Todos los huéspedes aumentan la resistencia con la edad y se considera que existe protección contra la reinfección. (Botero et al., 2012)

### **Inmunidad innata y adquirida mediada por células.**

Brevemente posterior a la ingestión y penetración transepitelial del parásito, las células infectadas liberan citosinas que activan la respuesta innata. Los neutrófilos inician la fagocitosis para disminuir la carga parasitaria y las células dendríticas y macrófagos juegan un papel esencial en la perpetuación de la respuesta innata e inicio de la respuesta celular, pues son la principal fuente de interleucina 12 (IL-12) e IL-18, promoviendo así la activación de las células



natural killer (NK por sus siglas en inglés [asesinas naturales]) y las células monocíticas. Ambas producen interferón gamma (INF- $\gamma$ ) e IL-12. El reconocimiento adicional de antígenos parasitarios a través de receptores de reconocimiento de patrón de superficie (PRRs por sus siglas en inglés [Pattern Recognition Receptors]) conlleva a un aumento de la función fagocitaria con una intensificación en la producción de especies reactivas de oxígeno. (Robert-Gangneux & Dardé, 2012)

Por su parte, las células dendríticas y NK pueden interactuar directamente entre sí, resultando en la mutua activación y amplificación de la síntesis de IL-12 e INF- $\gamma$ , respectivamente. El interferón influye en la activación de los macrófagos para sintetizar FNT- $\alpha$ , generando un círculo vicioso de activación.

Además, la IL-12 induce a la población de linfocitos CD4+ y CD8+ hacia un fenotipo de células T-ayudante-1 (Th1) que inhibe el crecimiento de *Toxoplasma*. Simultáneamente las células dendríticas y macrófagos funcionan como presentadoras de antígenos asociadas al complejo mayor de histocompatibilidad clase II (MHC-II) y moléculas co-estimuladoras para dar inicio a la respuesta humoral. (Díaz, L. et al., 2010, Dupoy-Camet, 1997)

Sin embargo, toda esta maquinaria inmunológica presenta 2 limitaciones a considerar: primero, una fuerte estimulación de la línea Th1 es capaz de desencadenar una respuesta inflamatoria excesiva, resultando en daño tisular. Por lo tanto, es necesario un sistema contra regulador como el papel de la IL-10 y el factor de crecimiento transformador  $\beta$  (TGF- $\beta$  por sus siglas en inglés). Y segundo, a pesar de la presencia de las células efectoras descritas, existe evidencia de que *T. gondii* es capaz de evadir el sistema inmune del huésped al interferir con las vías de señalización nuclear que inhiben la producción de IL-12 de los macrófagos. (Robert-Gangneux & Dardé, 2012)

Entre una a dos semanas luego de la infección aparecen los anticuerpos IgM, alcanzado máxima concentración entre la segunda y tercera semana. La IgG aparece de manera tardía alrededor de la tercera semana post infección y sus títulos aumentan progresivamente, alcanzando su pico de concentración a los 2 meses y persistiendo por años. (Botero et al., 2012) También se ha descrito en mamíferos y seres humanos un aumento significativo de los anticuerpos específicos IgA e IgM dirigidos contra el principal componente antigénico del parásito, denominado SAG1. Los anticuerpos monoclonales dirigidos a la proteína de superficie SAG1 tienen la capacidad de bloquear la invasión celular. (Dupouy-Camet, 1997)

### **Inmunidad adquirida mediada por anticuerpos (cinética de liberación de anticuerpos).**

Una herramienta importante para el diagnóstico de toxoplasmosis es la búsqueda de anticuerpos específicos contra *T. gondii*, por lo que es necesario comprender la cinética (ver figura 2) de la respuesta inmune humoral.

**IgM:** positiva en la primera semana postinfección, se eleva rápidamente hasta alcanzar su pico máximo en el primer mes. Comienza a descender a los 2 a 6 meses y disminuye de forma variable (8-9 meses), permaneciendo positiva en algunos casos durante varios años, por lo que es útil para orientar sobre una posible infección reciente pero debe confirmarse con otras técnicas. Su presencia en recién nacidos se considera determinante para sospechar toxoplasmosis

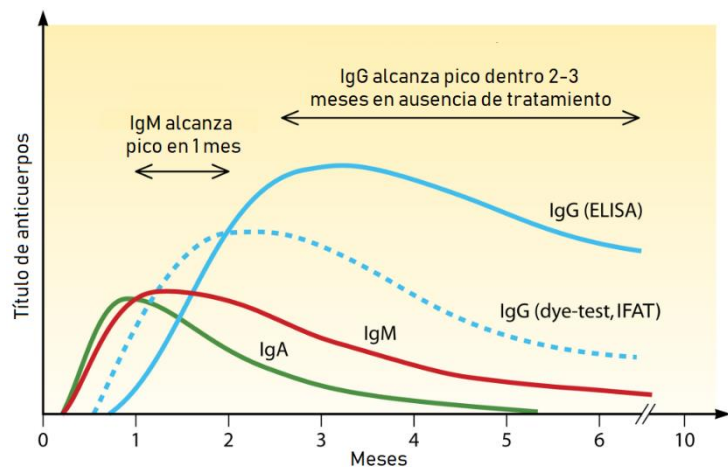


Figura 2. Cinética de la respuesta de anticuerpos. La cinética promedio de los diferentes isotipos está representada pero pueden variar entre pacientes y de acuerdo a la técnica serológica. Dye-test: prueba de colorante, ELISA: ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas, IFAT: Inmunofluorescencia directa e indirecta. Adaptado al español de "Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis" por Robert-Gangneux, F. y & Dardé, M. L., 2012, *Clinical Microbiology Reviews*, pp. p. 265 – 296. Derechos reservados American Society for Microbiology.

congénita ya que este tipo de Ig no es capaz de cruzar la barrera placentaria, aunque se han descrito casos de falsos positivos por contaminación de sangre materna por rotura de la barrera placentaria o incluso en el proceso de extracción de sangre del cordón umbilical, por lo que también se debe confirmar con otras técnicas. Por otro lado, se han reportado casos de recién nacidos infectados con IgM negativa, lo cual ha sido atribuido a la inmadurez de su sistema inmunitario o la falta de sensibilidad del método utilizado. En algunos casos, la baja detección de IgM en neonatos parece estar influenciada por la terapia farmacológica administrada a la madre, pero en general lo que determina la detección de este isotipo

a la hora del nacimiento es el tiempo de infección materna, ya que es más probable detectarlo en aquellos neonatos cuyas madres sufrieron seroconversión durante el III trimestre.

**IgA:** presenta una dinámica similar a la IgM, pues puede persistir por más de un año. Por lo tanto, su presencia en la gestante es informativa y no diagnóstica. Puede ser un falso negativo en un 25%-30% de los recién nacidos infectados. Ya que esta Ig no es capaz de cruzar la placenta, su presencia en el feto representa un significado similar de la IgM.

**IgE:** se eleva rápidamente después de la primoinfección y desaparece antes de los 4 meses, siendo detectable por un corto y variable periodo de tiempo. Su utilidad diagnóstica es discutida.

**IgG:** aparece entre la primera y segunda semana postinfección, alcanza su máximo entre la sexta y octava semana y persiste positiva durante toda la vida. Su presencia solo indica exposición al parásito y su detección es de interés para el cribado prenatal. Un aumento en los títulos de IgG sugieren que la infección fue adquirida en menos de 2 meses previo a la toma de la muestra. La precocidad en su detección depende enteramente de la técnica utilizada, técnicas serológicas que utilizan antígenos de membrana pueden detectar tempranamente la respuesta de anticuerpos ya que ésta es dirigida primero a los antígenos de superficie parasitarios. Esta Ig es transmitida por vía transplacentaria al feto por lo que para el diagnóstico de toxoplasmosis congénita se deben diferenciar las IgGs sintetizadas por neonato de aquellas transmitidas por la madre, para lo cual es necesario un estudio cualitativo.

**Avidez de IgG:** los anticuerpos IgG aumentan su afinidad por el antígeno de manera progresiva conforme se da el curso natural de la respuesta inmunológica, a lo que se le llama "fuerza de unión" o "avidéz" con el antígeno. Al inicio de la infección los anticuerpos tienen baja avidéz, en cambio, en la fase crónica desarrollan mayor avidéz. Durante la enfermedad existen ambos tipos de anticuerpos pero la proporción de cada uno varía según la fase de la misma. La presencia de

anticuerpos de alta avididad excluye la posibilidad de que la infección se haya adquirido en los últimos 4 meses.

La interpretación de los títulos de anticuerpos se debe hacer frente al cuadro clínico y la historia del paciente, partiendo del hecho que una serología positiva no indica enfermedad y la presencia de anticuerpos no es criterio para iniciar terapia farmacológica. Es importante recordar también que el seguimiento del paciente posterior al tratamiento debe ser clínico, ya que las reacciones serológicas presentan pocos cambios luego de la farmacoterapia. Cuando la sospecha es clínica, el seguimiento serológico sirve como una herramienta orientadora en la aclaración del diagnóstico. Si se encuentran títulos bajos se debe repetir la técnica en intervalos de 2 a 4 semanas para observar modificaciones. Cuando los títulos se encuentren muy elevados la sospecha de infección activa es mayor y se deben tomar en cuenta los criterios clínicos para la evaluación integral.

### **Influencia del embarazo en la respuesta inmune.**

La placenta juega un papel clave en la toxoplasmosis congénita, pues actúa tanto como barrera natural –para proteger al feto– y sitio para la multiplicación parasitaria. De hecho, su función como barrera es más eficiente al inicio de la gestación, permitiendo el paso de menos del 10% de los parásitos. Pero se torna más permeable durante el embarazo, permitiendo el paso en alrededor del 30% de los casos en el II trimestre y hasta 60%-70% en el III trimestre. (Robert-Gangneux & Dardé, 2012)

Algunos autores han descrito que la placenta evade el sistema inmune materno al secretar citosinas inmunosupresoras tales como IL-4, IL-6 e IL-10, patrón que se asocia al fenotipo Th2 (con el correspondiente descenso del efecto Th1), lo que podría facilitar la supervivencia y paso del parásito a través de la placenta. (Dupouy-Camet, 1997)

Existe evidencia que sugiere además, que la transmisión de toxoplasmosis durante el embarazo puede aumentar debido a un deterioro en la inmunidad de las células T secundario al estado gravídico, pues se ha observado aumento de las células T CD8+ y descenso en las CD4+ ayudadoras durante el estado gravídico. (Dupouy-Camet, 1997)

Incluso en algunos casos, la respuesta inflamatoria del sistema innato que se activa para disminuir la carga parasitaria puede resultar en una respuesta excesiva por parte de los Th1 ocasionando muerte fetal, puesto que el IFN- $\gamma$  desestabiliza el microambiente-Th2 dependiente necesario para la tolerancia inmunológica materno-fetal. Así, la complejidad de la interacción del binomio madre-hijo durante la gestación se amplifica con la infección por *Toxoplasma*, y el papel de la placenta en el proceso inmunomodulador resulta esencial para mantener el embarazo luego de la infección materna. (Robert-Gangneux & Dardé, 2012)

### **Formas Clínicas**

Tradicionalmente se ha agrupado en 3 formas clínicas:

- Toxoplasmosis ocular (coriorretinitis y uveítis anterior)
- Toxoplasmosis generalizada (variante ganglionar y otras formas)
- Toxoplasmosis congénita (formas subclínica, clínica al nacimiento, en primeros meses de vida y aparición tardía)

Hoy en día considera que en los individuos inmunocompetentes la infección es asintomática o presenta un curso subclínico con síntomas leves. No obstante, es la infección parasitaria de transmisión alimentaria que más frecuentemente requiere tratamiento hospitalario.

En los casos que se presenta asintomática, puede categorizarse en 4 grupos:

- Adenopatías cervicales, cefalea, fiebre, dolor de garganta y mialgia, con posible esplenomegalia y breve rash maculopapular
- Exantema tipo tifoideo, con miocarditis, meningoencefalitis, neumonía atípica y posiblemente la muerte
- Retinocoroiditis, la cual puede ser severa y requerir enucleación
- Afectación del sistema nervioso central (Flegr et al., 2014)

Todo lo anterior, sobretodo asociado al estado inmunológico del individuo.

### **Pacientes inmunocompetentes.**

La primoinfección es asintomática en más del 80% de los casos. En los demás se presenta como una enfermedad autolimitada, en la cual los pacientes pueden experimentar síntomas como fiebre y adenopatías cervicales, en ocasiones asociados a mialgia, astenia u otros signos y síntomas inespecíficos.

Las adenopatías y astenia pueden persistir por varias semanas simulando un cuadro de mononucleosis infecciosa que raramente requiere tratamiento, y desaparecen en 4 a 6 semanas. Las adenopatías tienden a no ser mayores de 3 cm de diámetro, no fluctuantes y poco dolorosas. Los sitios de aparición más frecuentes son a nivel cervical, suboccipital y en la cadena espinal. Puede acompañarse de anemia moderada y leucopenia con linfomonocitos que toma meses en desaparecer. (Díaz, L. et al., 2010; Botero et al., 2012)

La forma aguda generalizada o febril exantemática es rara y suele presentarse con fiebre alta, escalofríos, sudoración, astenia y anorexia, frecuentemente asociada a dolor faríngeo, tos y expectoración. Cuando existe compromiso gastrointestinal se considera de mayor severidad. (Botero et al., 2012)

La toxoplasmosis ocular es la localización más común y generalmente la única manifestación clínica. Se le atribuye un tercio de las coriorretinitis diagnosticadas, aparece a cualquier edad y puede aparecer como complicación por infecciones tanto agudas como crónicas. Tradicionalmente la coriorretinitis con discapacidad visual se consideraba el resultado de una transmisión congénita, sin embargo hoy día se sabe que la infección aguda también puede causarla. La lesión se caracteriza por inflamación granulomatosa del tracto uveal que se extiende hacia la retina y coroides. La ruptura de los quistes es súbita y desaparece tras la formación de una cicatriz 4 a 6 semanas después, con la reacción inflamatoria permaneciendo hasta meses. Las recidivas se asocian a deficiencia inmunitaria temporal (fármacos inmunosupresores, traumas, entre otros) y las lesiones crónicas con inflamación difusa conllevan a la pérdida progresiva de la capacidad visual. (Botero et al., 2012; Flegr et al., 2014)

Hoy en día se reconoce que la severidad de la infección puede asociarse al genotipo de la cepa, basados en evidencia que indica que la severidad de la infección en Europa Occidental y Norteamérica es menor (donde predomina la cepa tipo II) pero mucho mayor en Sudamérica y África (donde circulan otros genotipos). Estas cepas con genotipos atípicos pueden ser las

responsables por las infecciones severas o letales en sujetos inmunocompetentes, que se manifiestan como neumonitis, miocarditis, meningoencefalitis o polimiositis. (Robert-Gangneux & Dardé, 2012)

### **Pacientes inmunocomprometidos.**

La toxoplasmosis siempre es una amenaza contra la vida en individuos inmunosuprimidos independientemente de la cepa. Y en estos pacientes se pueden dar 2 tipos de enfermedad: la infección aguda severa o la infección crónica que presenta recaídas. El mayor riesgo de recidivas resulta de la ruptura de quistes y no por re infección con el parásito. (Botero et al., 2012; Robert-Gangneux & Dardé, 2012)

Varios factores responsables del deterioro del sistema inmunológico pueden llevar a una toxoplasmosis severa, como por ejemplo el Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) y el uso de terapias inmunosupresoras.

En los pacientes con VIH la incidencia de toxoplasmosis está íntimamente relacionada con los títulos de células T CD4+, con un mayor riesgo en aquellos casos donde el conteo cae por debajo de 100 células/ $\mu$ l. La forma clínica más común en este tipo de pacientes es la encefalitis aguda y se manifiesta con síntomas que van desde cefalea, letargia, confusión y ataxia hasta hemiparesia, pérdida de la memoria, demencia y convulsiones focales o generalizadas, usualmente asociadas a fiebre.

Después del sistema nervioso y el tejido cerebral, el segundo sitio de afectación más frecuente son los pulmones, los ojos y el corazón.

### **Toxoplasmosis del embarazo.**

La infección con *T. gondii* previo al embarazo confiere poco o ningún riesgo para el feto excepto cuando la mujer se infecta 3 meses antes de la concepción. (Chaudhry et al., 2014) Sin embargo, la primoinfección en gestantes es un tema de preocupación ya que puede ser transmitido al feto y llegar a abortos espontáneos o mortinatos.

Aunque históricamente se conoce que la infección congénita ocurre cuando la mujer embarazada adquiere la infección en un estado previo de seronegatividad, existen casos documentados en los cuales la toxoplasmosis materna fue diagnosticada años previo a la concepción y aun así se reportaron toxoplasmosis congénitas. E incluso más preocupante son los casos en los cuales la reinfección durante el embarazo ha sido causa de toxoplasmosis posnatal. (Dupouy-Camet, 1997)

En la mayoría de las embarazadas inmunocompetentes, al igual que en niños y otros adultos la infección aguda se presenta de forma asintomática, con algunos casos donde los síntomas son benignos y poco específicos (malestar general, fiebre, cefalea, mialgias o un cuadro tipo gripe común). (Botero et al., 2012, Díaz, L. et al., 2010)

El riesgo de transmisión depende de la edad gestacional y aumenta a medida que progresa el embarazo, como se muestra en la tabla 1. Mientras que en las primeras etapas de la gestación la transmisión fetal presenta un bajo riesgo (<6%), la tasa de transmisión aumenta hasta un 60% a

81% en el III trimestre. En contraste, a pesar que la transmisión de *T. gondii* durante la embriogénesis es rara, resulta con efectos más severos para el feto, mientras que la transmisión en el último trimestre generalmente termina en neonatos asintomáticos. (Chaudhry et al., 2014)

**Tabla 1**

*Riesgo de Transmisión y Afectación Fetal en Función de la Edad Gestacional de la infección Materna*

Edad gestacional	Transmisión vertical	Afectación fetal	Tipo de afectación
<14 semanas	<10%	60%	Puede ser grave. Lesiones intracraneales y oculares
14 a 28 semanas	15-55%	25%	En general no es grave. Sobre todo lesiones oculares
>28 semanas	55-80%	15%	Excepcional afectación intracraneal. Lesiones oculares

*Nota.* Adaptado de la “Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita”, por Barquero-Artigao et al., 2012, *Anales de Pediatría*.

### **Toxoplasmosis congénita.**

Clásicamente la infección ocurre cuando una mujer se infecta por primera vez durante el embarazo y la frecuencia de la transmisión vertical así como la severidad del daño fetal resultante dependen de la edad gestacional. Sin embargo la infección también puede darse en circunstancias excepcionales donde la mujer previamente inmunizada se reinfecta con *Toxoplasma* durante la gestación, casos generalmente asociado a cepas atípicas. Reactivaciones de infecciones pasadas en embarazadas VIH-positivas también han sido descritas. (Robert-Gagneux & Dardé, 2012)

El 80% de los recién nacidos infectados no presentan signos de enfermedad al momento del nacimiento y habitualmente se observan normales al estudio ecosonográfico prenatal. Las alteraciones por ultrasonido obstétrico más frecuentes son: placentomegalia, hepatomegalia, ascitis, calcificaciones intracraneales, dilatación de los ventrículos cerebrales, hidrocefalia o microcefalia.

La transmisión durante el primer trimestre puede inducir alteraciones severas en el desarrollo y sistema nervioso tales como retraso mental, convulsiones, microcefalia, hidrocefalia, sordera y deficiencia psicomotora. Las lesiones oculares también son más severas durante este periodo del embarazo, observándose microftalmia, cataratas, aumento en la presión intraocular, estrabismo, neuritis óptica, necrosis de la retina, uveítis y retinocoroiditis que pueden evolucionar a ceguera si las lesiones de la retina alcanzan a la macula.

En el segundo trimestre la severidad de la infección es variable. Ultrasonidos pueden indicar áreas hiperecogénicas a nivel de mesenterio, hepatoesplenomegalia o calcificaciones cerebrales. Las manifestaciones clínicas al nacimiento incluyen epilepsia, anemia, petequias inducidas por trombocitopenia, rash, alteraciones hepáticas, neumonitis o retinocoroiditis. (Díaz, L. et al, 2010; Botero et al, 2012)

En cualquiera de los casos, se han descrito 3 etapas que caracterizan la evolución de la toxoplasmosis congénita en el neonato:

1. **Infección generalizada**: si la infección ocurre al final del embarazo. Se asocia a parto prematuro y bajo peso al nacer con cuadro clínico de tipo séptico (fiebre, brote maculopapular, hepatoesplenomegalia, ictericia y puede acompañarse de miocarditis o neumonía intersticial). En raras ocasiones se encuentra compromiso neurológico y ocular. La mortalidad puede llegar al 12% si no se trata, y en otros casos la única manifestación es el nacimiento prematuro.
2. **Encefalitis aguda**: cuando la infección ocurre a la mitad del embarazo la etapa generalizada ocurre intraútero y la encefalitis aguda se presenta al momento del nacimiento. En casos leves se presenta con peso normal y pocos síntomas que pueden evolucionar a apatía, dificultad para comer y convulsiones. En los casos graves el recién nacido presenta hipertensión endocraneana, retinocoroiditis y anomalías en el líquido cefalorraquídeo.
3. **Secuelas irreversibles**: cuando la infección ocurre al principio del embarazo y el parásito infecta al feto, desarrollándose la enfermedad durante la vida intrauterina. Al momento del nacimiento el bebé tiene secuelas de la infección generalizada, la cual ocurre en el feto *intra útero*. En las formas leves las manifestaciones aparecen en etapa escolar o incluso después. Si la toxoplasmosis es subclínica, la secuela más importante será la retinocoroiditis con visión borrosa unilateral. (Botero et al., 2012)

## **Diagnóstico**

El mayor reto en el diagnóstico de toxoplasmosis es diferenciar la infección aguda o activa de la infección crónica.

El diagnóstico parasitológico está basado en métodos indirectos (serológicos) y directos. Este último es difícil, por lo cual no es de uso rutinario y ha sido reemplazado por otros métodos. Sin embargo, en ocasiones es necesario combinar ambas técnicas para conseguir la evaluación diagnóstica adecuada.

### **Métodos indirectos por diagnóstico serológico.**

El diagnóstico indirecto se realiza a través de la búsqueda de anticuerpos específicos contra *T. gondii*. Para una correcta interpretación de la serología de esta enfermedad es importante tomar en cuenta una particularidad del parásito, la cual es presentar dos antígenos diferentes a la respuesta inmune del huésped. El primer antígeno es externo y corresponde a la membrana, los agentes líticos la destruyen y permiten la liberación del segundo antígeno, interno o citoplasmático. Esto condiciona la aparición de 2 curvas de evolución de los anticuerpos lo que nos obliga a hacer uso de al menos dos técnicas serológicas diferentes.

Las pruebas serológicas más utilizadas (ver Tabla 2) son las siguientes:

**Inmunofluorescencia indirecta (IFI)**: Mide con alta especificidad y sensibilidad los anticuerpos tipo IgG. Se prefiere por su fácil ejecución, que no requiere uso de parásitos vivos ni factor accesorio sino taquizoítos muertos por formol o liofilizados. La IgG presente en el suero del paciente se adhiere a la pared del parásito donde se identifican a través de gammaglobulina antihumana conjugada con fluoresceína. La reacción se lee en el microscopio de luz ultravioleta

y se determina el título en la última dilución del suero en el cual se encuentra fluorescencia de la pared del parásito. Esta técnica se emplea para el seguimiento de los pacientes y es capaz de detectar anticuerpos después de 8 a 10 días de haberse iniciado la infección, se elevan rápidamente y descienden después de 8 a 12 meses, siendo positiva durante toda la vida. Se considera confirmatoria de actividad de infección cuando aumentan en dos a cuatro semanas de intervalo. Títulos de 1:64 se interpretan como infección pasada o muy reciente, 1:256 como títulos intermedios que pueden indicar infecciones estabilizadas o recientes y títulos de 1:1.024 o mayores sugieren infección activa.

Prueba de ELISA (por sus siglas en inglés Enzyme-linked Immunosorbent Assay [Ensayo por inmunoadsorción ligado a enzimas]): requiere de una buena estandarización y se considera muy sensible, siendo el método de rutina en la mayoría de laboratorios clínicos. Los resultados de IgG por ELISA han presentado una buena correlación con otros métodos como IFI y la hemaglutinación indirecta. Se considera que con <10UI/ml es negativa, de 10 a 300UI/ml es infección pasada o en evolución y >300UI/ml es indicativo de enfermedad activa o reciente. La prueba ELISA-IgM es positiva en los casos de infección reciente y el método de captura de IgM o de doble anticuerpo se considera más específico y sensible, por ser positiva más tiempo que otros métodos y detectando el anticuerpo hasta por 2 a 5 años. Tienen menos reacciones falsas positivas o negativas y el procedimiento se lleva a cabo con el uso de un anticuerpo anti-IgM humano que recubre los pozos del microplato para capturar la IgM del suero del paciente, midiendo el antígeno toxoplásmico inmunoquímicamente. La prueba de ELISA también se presta para la detección de IgA específica y se considera que la DS-IgA-ELISA es más sensible que la IgM-ELISA para la detección de infección congénita en el feto, recién nacido y la mujer durante el embarazo.

En comparación con las técnicas que utilizan antígenos de membrana, el método ELISA hace uso de mezclas de antígenos metabólicos, citosólicos y de superficie –que difieren entre fabricantes-, por lo que detectan la IgG tardíamente.

Prueba de aglutinación directa (ISAGA por sus siglas en inglés [Immunoabsorbent Agglutination Assay]): la prueba de ISAGA para IgM es la más sensible y detecta anticuerpos tipos IgM antes que IgM-ELISA, haciendo uso de la aglutinación de parásitos. Es capaz, al igual que la técnica ELISA, de detectar IgM por meses o años postinfección. Se considera la prueba más sensible para el estudio cualitativo de la detección de IgA e IgM en el cordón umbilical o suero del recién nacido para discriminar entre infección neonatal o contaminación con sangre materna al momento de parto.

Prueba de hemaglutinación indirecta (HIA): es una prueba sensible y específica, aunque experimenta algunas reacciones cruzadas. La prueba es deficiente para detectar antígenos en fase aguda de la infección y anticuerpos en el recién nacido. Se basa en la detección de anticuerpos circulantes evidenciados por aglutinación de eritrocitos preparados al hacer uso de un antígeno soluble ligado a eritrocitos de carnero tamizados.



**Tabla 2**

*Principales Métodos Serológicos Utilizados para el Diagnóstico de Toxoplasmosis*

	<b>IFI</b>	<b>ELISA</b>	<b>ISAGA</b>	<b>HIA</b>	<b>Dye test</b>	<b>WB</b>	<b>ELIFA</b>
<b>Reactivo</b>	Taquizoítos enteros fijados (muertos)	Ag lisado de taquizoítos, Ag recombinante, Ac específicos	Ac IgM antihumano	Glóbulos rojos sensibilizados con Ag solubles	Taquizoítos vivos intactos	Ag lisado de taquizoítos, Ag recombinante	Ag lisado marcado por enzimas
<b>Objetivo</b>	IgG, IgM	IgG, IgM, IgA, Ag	IgM	IgG	IgG, IgM, IgA Considerado el método de referencia	IgG, IgM	IgG, IgA, IgE
<b>Principio</b>	Taquizoítos incubados con el suero de prueba y los Ac se muestran al agregarse los Ac anti-especie fluorescentes	Superficie de los micropozos se cubre con el Ag purificado, se agrega suero del paciente para formar complejos Ag-Ac, luego se añade el conjugado de enzima para la reacción La intensidad del color generado es proporcional a la cantidad de Ac presente en la muestra	Platos de micro titulación recubiertos con Ac IgM antihumano y muestra de suero  IgM específica del suero se liga a IgM anti especie y aglutina los Ag parasitarios fijados	Glóbulos rojos se aglutinan al contacto con suero positivo	Parasito vivo es lisado por el complemento previamente activado por IgG específica del paciente	Suero reacciona con Ag <i>T. gondii</i> en membrana transferida de un gel de poliacrilamida  Patrones de bandas resultantes se corresponden con el peso molecular conocido	Inmunoelect rodifusión con precipitación de complejos Ag-Ac entre los puntos de depósito del Ag y del suero Clase de Ac se revela por filtración de anti globulinas específicas marcadas
<b>Ventajas</b>	Método relativamente barato  Sensibilidad 80.4 a 100%  Especificidad 91.4 a 95.8%	Puede ser automatizado para análisis masivo  Simple, económico y fácil de adaptar para trabajo de campo Ag recombinante permite fácil estandarización  Existen distintos tipos de técnicas de ELISA para detectar Ac y Ag, como ELISA indirecta	Más sencillo y fácil que ELISA  Útil para diagnóstico de infección aguda y congénita	Simple y rápido Se recomienda para detección masiva en encuestas epidemiológicas  Al modificar método con glóbulos rojos recubiertos con extracto soluble alcalinizado de <i>T. gondii</i> es útil en diagnóstico de enfermedad aguda con sensibilidad 100% y especificidad 98.5%	Sensible y sumamente específico en humanos  Resultado negativo descarta exposición previa al parasito	Herramienta complementaria útil para diagnóstico postnatal de toxoplasmosis congénita  Sensibilidad 99.2%  Especificidad 100%	Diferencia la IgG, IgA e IgE presente en complejos precipitados  Útil para identificar diferencias cualitativas entre 2 poblaciones de Ac (suero materno y del hijo por ejemplo)

	y sándwich ELISA						
Desventajas	Resultados varían según individuo que realice lectura al microscopio	Difícil de estandarizar con Ag lisados de taquizoítos	Requiere mayor número de taquizoítos	IgG se detecta tardíamente	Disponibilidad limitada por uso de parásitos vivos y suero humano sano como factor accesorio	Especificidad y sensibilidad para detectar anticuerpos es menor en coriorretinitis al comparar con muestras de saliva humana	Reacción cruzada con otras sustancias interferentes
	Posible reacción cruzada con factor reumatoide y Ac antinucleares	Reacción cruzada con factor reumatoide	Sueros lipémicos, hemolizados o ictericos pueden causar resultados erróneos	Infecciones agudas y congénitas pueden pasar desapercibidas con método tradicional	Demanda alto grado de destreza técnica		

*Nota.* Ac = anticuerpo; Ag = antígeno. Adaptado de “Diagnosis of toxoplasmosis and typing of *Toxoplasma gondii*” por Quan et al., 2015, *Parasites & Vectors*.

Prueba del colorante de Sabin y Feldman (Dye test): es un método clásico y específico que presenta dificultades que han limitado su uso rutinario, colocándolo más que todo como una prueba de referencia. Está basado en la lisis del parásito por la reacción antígeno-anticuerpo en unión del complemento sérico humano (llamado factor accesorio) que se obtiene de personas sin anticuerpos para *Toxoplasma*. Los antígenos son obtenidos de parásitos vivos sustraídos del exudado peritoneal de ratones con 2 a 3 días de inoculación. Ante la ausencia de anticuerpos los parásitos se tiñen con el azul de metileno, evidente al microscopio corriente o de contraste de fase. Ante la presencia de anticuerpos, los antígenos alterados por la acción de las inmunoglobulinas no toman el colorante, considerándose la prueba como positiva cuando el 50% o más de los parásitos no se tiñen. La prueba es positiva desde los primeros días de iniciada la infección y mide especialmente IgG, siendo positiva de forma permanente con oscilaciones durante el transcurso de la vida y un descenso perceptible luego del tratamiento. El título se determina con la última dilución del suero en la cual se encuentra positiva la reacción: títulos >1:1.024 se consideran infecciones activas y pueden llegar hasta 1:64.000 o mayores. Cuando los títulos son bajos generalmente existe una infección latente sin actividad y cuando los títulos ascienden con intervalos de 2 a 4 semanas se considera un marcador de actividad de infección.

Western Blot (WB): es útil como para el análisis cualitativo de IgG o IgM específicas en el estudio de los títulos de IgG en el neonato, para diferenciar los anticuerpos transferidos pasivamente *in útero* de aquellos que ha sintetizado el neonato infectado (los cuales probablemente reconozcan otros tipos de antígenos para *T. gondii*). Cuando los títulos de IgG-ELISA se encuentran bajos la prueba de WB resulta conveniente para identificar la respuesta de IgG ante antígenos específicos de *Toxoplasma*, incluyendo a la proteína mayor de superficie de los taquizoítos SAG-1. Tiene una sensibilidad del 99.2% y especificidad del 100%.

Prueba de ELIFA (por sus siglas en ingles Enzyme-linked immunofiltration assay [Ensayo de inmunofiltración ligado a enzimas]): en esta prueba se utiliza una membrana de microporo que

permite estudiar anticuerpos específicos por inmunoprecipitación e inmunofiltración, mediante anticuerpos marcados con una enzima. Al igual que el WB, es útil en el análisis cualitativo de las IgG en el neonato infectado.

Test de avidéz: la presencia de anticuerpos anti toxoplasma IgG insinúa una infección parasitaria pero no da información sobre el momento en el cual ocurrió, y los anticuerpos tipo IgM no son marcadores precisos de enfermedad aguda. Por lo tanto el test de avidéz, descrito por primera vez por Hedman y colaboradores, se usa ampliamente para diferenciar entre infección aguda y crónica.

La avidéz de unión de los antígenos de *T. gondii* con anticuerpos específicos puede variar durante el curso de la infección. En etapas tempranas la avidéz se considera baja y aumenta con el transcurso del tiempo.

En la prueba, el suero se procesa con y sin urea u otro agente desnaturizante de proteínas, y la diferencia entre los títulos se utiliza para determinar infección reciente. El test es aplicable para IgG, IgM e IgA a través de distintos métodos serológicos tales como ELISA y WB.

Sin embargo este método presenta limitaciones, como por ejemplo, que los anticuerpos IgG específicos de baja avidéz pueden persistir por meses durante el embarazo y el tratamiento para toxoplasmosis puede retardar la maduración dicha avidéz.

### **Métodos directos de identificación del parásito.**

La observación del parásito es ideal pero solo posible en un reducido número de casos por lo que no se considera rutinario. El parásito puede encontrarse en el líquido cefalorraquídeo, ganglios linfáticos, medula ósea u otros tejidos, y al obtenerse el material por punción la búsqueda del parásito se realiza a través de fresco o coloreado. Sin embargo, las características morfológicas son difíciles de precisar y es fácil confundir sus estructuras con otros protozoos y hongos.

Técnicas moleculares. Reacción en cadena de polimerasa (PCR): esta prueba presenta buena sensibilidad y alta especificidad e indica la presencia del parásito en líquidos y tejidos mediante la amplificación de su ADN. Existen diversas técnicas que emplean diferentes secuencias de amplificación, las más utilizadas son la PCR convencional y la PCR a tiempo real.

En el diagnóstico prenatal la muestra de elección es el líquido amniótico, la cual se debe tomar 4 semanas después de la fecha estimada de la infección y siempre a partir de la semana 16 a 18 de gestación. Tiene una sensibilidad del 65% al 92% y especificidad cerca al 100%, el valor predictivo negativo en las infecciones adquiridas en el I trimestre es alto debido a la baja tasa de transmisión, por lo que un resultado positivo indica infección pero un resultado negativo no puede descartarla. La sensibilidad de la PCR en el líquido amniótico es mayor a la que se obtiene en sangre, orina o líquido cefalorraquídeo del recién nacido. (Botero et al., 2012)

La técnica de PCR en tiempo real permite cuantificar la carga parasitaria, la cual parece estar relacionada con la gravedad de la infección fetal. En cuanto a la PCR en preparado de placenta, se ha observado que en algunos casos la placenta está infectada mas no así el feto, siendo la especificidad de PCR positiva respecto a la infección del recién nacido de un 97%.

La PCR en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo para el diagnóstico posnatal se considera un complemento del estudio serológico del recién nacido en el cual se sospecha infección con IgM o IgA específicas negativas. Presenta buena especificidad pero baja sensibilidad, de manera que el resultado negativo tampoco excluye infección. (Baquero-Artigao et al., 2013)

Por lo tanto, el análisis simultáneo de los 3 tipos de muestra permite incrementar la sensibilidad.

Técnicas de aislamiento del parásito: es un diagnóstico de confirmación y referencia y se realiza mediante inoculación intraperitoneal en animales o en cultivos celulares. La sensibilidad y el valor predictivo negativo dependen de las condiciones de la muestra, conservación, carga parasitaria y virulencia de la cepa.

La inoculación se hace en ratones sanos al inyectar el material obtenido (sangre, líquido cefalorraquídeo, esputo, ganglios linfáticos, músculos, placenta, ojos enucleados y vísceras) a la cavidad peritoneal del ratón. Los taquizoítos aparecen 3 a 6 semanas después en el exudado peritoneal. La sensibilidad de esta prueba es del 73%.

La siembra en cultivos celulares puede tomar de 3 a 6 días y su sensibilidad oscila en el 50% a 53%.

### **Toxoplasmina.**

Esta es una prueba de hipersensibilidad tardía semejante a la prueba de la tuberculina en tuberculosis. Se inyecta intradérmicamente en el antebrazo un antígeno obtenido por la lisis de parásitos procedentes de exudado peritoneal del ratón, con un control en el otro antebrazo con extracto de bazo de ratón. La lectura se realiza al medir el diámetro de induración a las 48 horas de aplicada la inyección. Resulta positiva aproximadamente a la quinta o sexta semana de la infección y permanece positiva indefinidamente.

Su utilidad diagnóstica es escasa, pero en casos que sea negativa puede ayudar a descartar la entidad siempre y cuando no se trate de casos de anergia (estado de incapacidad de los linfocitos de reaccionar ante la presencia de un antígeno, como en casos de pacientes con muy mal estado general o bajo terapia de corticoesteroides).

### **Diagnóstico en pacientes inmunocompetentes.**

En los pacientes inmunocompetentes el diagnóstico de toxoplasmosis es serológico. Ya que la infección es frecuentemente asintomática el diagnóstico serológico es retrospectivo y se utiliza para determinar el estado inmunológico de pacientes embarazadas en etapa temprana, pacientes con uveítis o retinocoroiditis sin historia de infección congénita o en casos de trasplantes. Además, en pacientes con fiebre o adenopatías puede ser una herramienta en el diagnóstico ya que permite la diferenciación entre otras entidades como citomegalovirus, virus de Epstein-Barr, VIH y otras enfermedades de carácter no infeccioso (neoplasias hematológicas).

Títulos de anticuerpos específicos IgG e IgM permiten realizar una evaluación inicial. La medición de títulos de anticuerpos en muestras obtenidas con 3 a 4 semanas de diferencia (en paralelo) proporciona el mejor poder discriminatorio si los resultados del test inicial son equívocos. Resultados negativos en ambos estudios descartan el diagnóstico de toxoplasmosis. En casos raros de infección temprana los anticuerpos IgG pueden no ser detectables, mientras que los anticuerpos IgM están presente (razón por la cual es necesario realizar ambas pruebas).

Técnicas que como IFI e ISAGA son útiles para la identificación precoz de IgG, seguidos de ELISA, tomando en cuenta que variaciones en la respuesta inmune del individuo y las características de la técnica usada influirán en la detección de IgG.

Hoy en día la mayoría de laboratorios hacen uso del test ELISA como método rutinario para la detección de IgG e IgM específica. Sin embargo, las diferentes técnicas que ofrece el mercado proveen títulos de IgG no comparables entre sí, aunque deberían estar calibrados a un estándar internacional. Por lo tanto, los títulos de IgG deben valorarse con el conocimiento del rendimiento individual de cada prueba y confirmar la cinética del anticuerpo con otra muestra obtenida 2 a 3 semanas después.

Otra trampa en las interpretaciones serológicas corresponde a la IgM, cuya especificidad debe ser confirmada con otra técnica. Aun ante métodos con alta especificidad la sensibilidad también aumenta, ya que la mayoría de test por ELISA e ISAGA pueden detectar IgM por meses o años posterior a la infección. Por lo tanto, un medio para confirmar o descartar infección reciente es la determinación de la avidez de IgG a través del método ELISA, al usar un paso adicional de lavado introduciendo un tampón disociador (usualmente urea) que remueve el anticuerpo de baja avidez de una infección reciente. El título resultante de IgG detectada se utiliza para calcular una proporción de títulos obtenidos de muestras tratadas y no tratadas, ya que un alto índice de avidez permite descartar infección reciente (al menos 4 meses antes de la obtención de la muestra).

La infección aguda se justifica con seroconversión (documentada) de anticuerpos IgG e IgM o un aumento de 4 veces en los títulos de IgG séricos realizados en paralelo. Un aumento aislado de uno de los anticuerpos es insuficiente para realizar el diagnóstico de toxoplasmosis ya que la IgG puede persistir en títulos altos por varios años y la IgM puede ser detectable hasta por más de 12 meses.

### **Diagnostico en pacientes inmunocomprometidos.**

Ya que la toxoplasmosis aguda en pacientes con inmunosupresión puede evolucionar a letal rápidamente, el diagnóstico se considera una emergencia. La evidencia del desarrollo de la enfermedad se logra a través de la demostración de taquizoítos en los fluidos o tejidos por PCR o técnicas microscópicas. Las muestras pueden obtenerse de acuerdo al cuadro clínico y el tipo de inmunosupresión.

El uso de pruebas serológicas se reserva como criterio de exclusión o como indicador de monitoreo. En pacientes VIH-positivos el aumento de los títulos de IgG puede asociarse al riesgo de desarrollar encefalitis cuando el conteo de células CD4+ baja a menos de 200 células/ $\mu$ l, lo que se corresponde a la reactivación subclínica de quistes tisulares antes de presentar manifestaciones clínicas.

### **Diagnóstico en el embarazo.**

La mayoría de las infecciones maternas se diagnostican a partir del cribado serológico. En la práctica clínica ideal el cribado prenatal debe solicitarse de forma trimestral en las gestantes, especialmente en las seronegativas.

El diagnóstico definitivo es la demostración de la seroconversión de la IgG durante la gestación o bien el aumento por 3 o más títulos de IgG entre 2 muestras separadas por un intervalo de 3 a 4

semanas. Un resultado positivo para IgG e IgM en el I trimestre hace sospechar de una infección reciente en el 40% de los casos, pero por la larga duración de la IgM no se descarta la posibilidad de infección pasada, por lo que se debe acompañar por un test de avidez de IgG. Una alta avidez en el I trimestre permite descartar con seguridad la infección reciente (ver figura 3).

El líquido amniótico es el medio biológico más útil para realizar técnicas diagnósticas y el diagnóstico prenatal fetal se basa sobre todo en detección parasitaria por PCR. Se debe realizar una punción para líquido amniótico al cumplirse las 16-18 semanas de gestación y al menos 4 semanas luego de la infección materna. El diagnóstico prenatal por PCR ha demostrado una sensibilidad del 90% y los resultados falsos negativos se han atribuido a probables bajas densidades parasitarias en el fluido o transferencia parasitaria retardada a través de la placenta, más que limitaciones técnicas. La vigilancia por ultrasonido se programa cada mes para monitorear cuidadosamente el desarrollo fetal.

Cuando se confirma o la sospecha de primoinfección materna es alta, la práctica común es iniciar tratamiento farmacológico y continuarlo hasta la fecha de parto. El test de avidez de IgG en

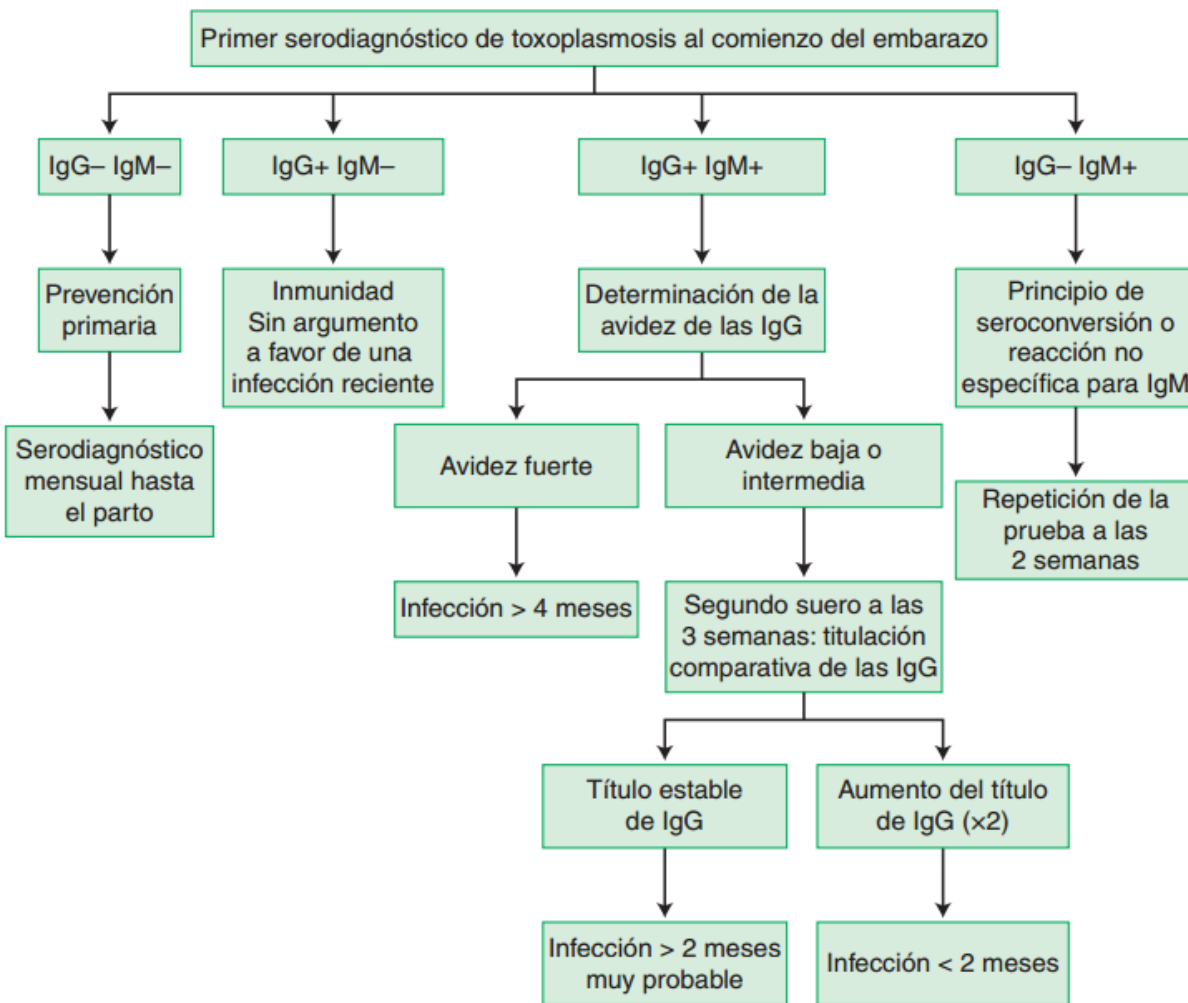


Figura 3. Interpretación de una serología para *T. gondii* al comienzo del embarazo. Ig: inmunoglobulinas. Adaptado de “Toxoplasmosis y embarazo” por Mandelbrot, L., 2014, EMC- Ginecología- Obstetricia. Derechos reservados Elsevier Masson SAS.

embarazadas permite evitar el uso innecesario de espiramicina en el embarazo y el seguimiento injustificado del feto y niños producto de estos embarazos cuando la prueba se realiza dentro del primer trimestre de gestación, por lo que debe ser utilizado como una prueba rutinaria.

Además, el uso de terapia farmacológica temprana puede contribuir a la reducción de la carga parasitaria detectada en el compartimento fetal, lo podría explicar los casos de números parasitarios bajos cuantificados en el líquido amniótico.

### **Interpretación de los títulos séricos maternos**

IgG preconcepcional. Permite detectar a las pacientes con títulos positivos de IgG específica. Idealmente, estas pacientes no requieren mayores estudios durante la gestación pues se considera que la primoinfección ocurrió antes del embarazo.

IgG positiva: paciente inmunizada.

IgG negativa: mujer seronegativa, susceptible a primoinfección durante el embarazo.

IgG durante el embarazo. Toda gestante debe someterse a tamizaje de IgG desde el primer control prenatal. Los resultados pueden ser interpretados así:

IgG negativa: la gestante no ha adquirido la enfermedad. Debe solicitarse cada trimestre.

IgG positiva con IgG preconcepcional negativa: se considera seroconversión. Se debe iniciar tratamiento y solicitar PCR en líquido amniótico luego de las 18 a 20 semanas de gestación para descartar infección fetal. Si PCR es negativo, se continúa tratamiento placentario durante todo el embarazo. Si PCR es positivo se inicia tratamiento pleno durante todo el embarazo.

IgG positiva con IgG preconcepcional desconocida: paciente está inmunizada u ocurrió primoinfección durante embarazo. Se recomienda solicitar IgG e IgM dos semanas después.

Si título de IgG permanece estable e IgM negativa se considera infección pasada.

Si IgG se duplica e IgM es positiva se confirma infección reciente y se debe iniciar tratamiento placentario + solicitar PCR en líquido amniótico.

Si IgG se duplica e IgM es negativa se solicita IgA, nueva IgM y/o test de avidez de IgG (según estén disponibles). Si los títulos son positivos para cualquiera se debe iniciar tratamiento placentario y solicitar PCR en líquido amniótico, considerando que un título negativo para IgA no descarta enfermedad.

IgG negativa con IgM positiva: debe repetirse el examen dentro de 2 a 3 semanas.

Si IgG es positiva, se considera infección reciente. Se recomienda iniciar tratamiento placentario.

Si IgG persiste negativa es posible excluir toxoplasmosis siempre y cuando la paciente sea inmunocompetente. En caso contrario, es justificable el inicio de tratamiento placentario.

Por lo tanto, el criterio diagnóstico de infección materna suele basarse en la serología. Los criterios para la interpretación de los resultados serológicos y clasificación en las distintas etapas de infección se pueden resumir en la tabla 3.

**Tabla 3**

*Criterios serológicos para la determinación de la etapa de infección por Toxoplasma gondii en toxoplasmosis adquirida*

Criterios diagnósticos			Etapa de infección por <i>Toxoplasma gondii</i>
IgG	IgM	Avidez de IgG	
Negativo	Negativo	/	Seronegativo
Positivo	Positivo	Baja	Aguda
Positivo	Positivo	En límite / baja	Subaguda
Positivo	Negativo	Baja	Subaguda
Positivo	Límite	Límite / alta	Subaguda
Positivo	Negativo	Alta	Crónica

*Nota.* Adaptado de “Prenatal and Early Postnatal Diagnosis of Congenial Toxoplasmosis in a Setting With No Systematic Screening in Pregnancy” por Stajner, T., et al., 2016, *Institute for Medical Research, University of Belgrade*.

Para datar la infección materna a la edad gestacional, los criterios pueden refinarse aún más para tomar en cuenta el tiempo transcurrido entre el momento de la prueba y el tiempo presumido de infección, como se describe en la tabla 4.

**Tabla 4**

*Criterios para datar la infección de Toxoplasma gondii versus concepción en mujeres embarazadas y después del parto*

Criterios para datar infección por <i>T. gondii</i>				Tiempo de infección versus concepción
1° prueba	IgM	Avidez de IgG	Etapa	
I trimestre	Negativo	Alta	Crónico	<2 meses preconcepcional
	Positivo/ límite	Alta/ límite	Subaguda	Preconcepcional no puede ser excluido
	Positivo	Baja	Aguda	Periconcepcional
	Positivo	Baja	Aguda	I trimestre
II trimestre	Negativo	Alta	Crónica	<2 meses preconcepcional
	Positivo/ límite	Alta	Subaguda	Preconcepcional no puede ser excluido
	Positivo	Límite	Subaguda	Periconcepcional
	Positivo	Baja	Aguda	I trimestre
	Positivo	Baja	Aguda	II trimestre
III trimestre	Negativo	Alta	Crónico	<2 meses preconcepcional
	Positivo/ límite	Alta	Subagudo	Periconcepcional no puede ser excluido
	Límite	Límite	Subagudo	Periconcepcional
	Positivo	Límite	Subagudo	I trimestre
	Positivo	Baja	Agudo	II trimestre
	Positivo	Baja	Agudo	III trimestre



**Tabla 4**

*Criterios para datar la infección de Toxoplasma gondii versus concepción en mujeres embarazadas y después del parto*

<b>Criterios para datar infección por <i>T. gondii</i></b>				<b>Tiempo de infección versus concepción</b>
<b>1° prueba</b>	<b>IgM</b>	<b>Avidez de IgG</b>	<b>Etapas</b>	
Luego del parto	Negativo	Alta	Crónico	>2 meses preconcepcional, considera sin riesgo en embarazo
	Negativo	Alta	Crónico	>6 meses antes del parto pero periconcepcional no puede excluirse
	Límite	Alta/ límite	Subagudo	I trimestre
	Positivo	Alta/ límite	Subagudo	III trimestre
	Positivo	Baja	Agudo	III trimestre

*Nota.* Adaptado de “Prenatal and Early Postnatal Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis in a Setting With No Systematic Screening in Pregnancy” por Stajner, T., et al., 2016, *Institute for Medical Research, University of Belgrade*.

En Nicaragua, las normativas nacionales orientan el análisis frente a los resultados del tamizaje de toxoplasmosis como se expone en la tabla 5.

**Tabla 5**

*Análisis Frente a Diferentes Situaciones en el Tamizaje de Toxoplasmosis*

<b>Posibles resultados</b>		<b>Interpretación</b>	<b>Conducta</b>
<b>IgG</b>	<b>IgM</b>		
Negativo	Negativo	No hay infección. Refleja ausencia de anticuerpos es decir no ha adquirido previamente la infección.	Comunicar medidas de prevención. Seguimiento según factores de riesgo.
Positivo	Negativo	Repetir serología en 15 días	Repetir serología en 15 días
Negativo	Positivo		
<b>Resultado de serología en 15 días</b>			
Negativo	Negativo	Sin infección	Comunicar medidas de prevención. Seguimiento según factores de riesgo.
Positivo	Negativo	Probable infección antigua	Comunicar medidas de prevención. Seguimiento según factores de riesgo.
Negativo	Positivo	Considerar infección actual	Evaluar riesgo de infección fetal. Evaluar realización de tratamiento médico según S/G. Referir
Positivo	Positivo	Considerar infección actual	Evaluar riesgo de infección fetal. Evaluar realización de tratamiento médico según S/G. Referir
No se hizo	No se hizo	Riesgo desconocido	Comunicar medidas de protección. Realizar tamizaje según norma nacional

*Nota.* Adaptado de “Normativa – 106 Manual para el Llenado de la Historia Clínica Perinatal (HCP)” por Dirección General de Extensión de la Calidad de la Atención, 2013, *Ministerio de Salud de Nicaragua*.

## **Diagnóstico de toxoplasmosis congénita.**

Durante el periodo prenatal se debe solicitar PCR en líquido amniótico en toda gestante que presente seroconversión durante el embarazo, los títulos de IgG muestren ascensos o se obtengan títulos positivos de IgA o IgM. Siendo ideal obtener muestras de sangre fetal o líquido amniótico entre las semanas 18-20 de gestación. La ecografía debe ser complementaria al estudio de PCR y especialmente alrededor de la semana 30 de gestación, para descartar compromiso fetal tales como hidrocefalia, calcificaciones intracerebrales, aumento del grosor placentario, ascitis, microcefalia, entre otros.

El diagnóstico posnatal es un enfoque complementario al diagnóstico prenatal, o puede ser una alternativa en aquellos países donde el tamizaje serológico de embarazadas no se implementa. El diagnóstico posnatal es crucial para detectar la infección así como para compensar los casos de falsos negativos en el seguimiento antenatal. En la tabla 6 se muestran las diferentes técnicas biológicas utilizadas hasta la fecha.

Al momento del nacimiento el neonato se somete a un chequeo clínico y neurológico completo. Se debe realizar un ultrasonido transfontanelar para detectar calcificaciones cerebrales y un examen de fondo de ojo en la primera semana de vida y cada 3 a 4 meses de acuerdo a la práctica local.

Las pruebas serológicas en el recién nacido se consideran de valor para el diagnóstico de toxoplasmosis congénita en los casos donde:

- Los títulos son más elevados en el recién nacido que en la madre (diferencia de 4 diluciones),
- Durante los meses siguientes al nacimiento se elevan progresivamente los títulos de anticuerpo en el suero del niño,
- Cuando los títulos en el niño son notablemente altos ( $\geq 1:16.000$ ),
- Cuando el recién nacido presenta anticuerpos específicos tipo IgM.

Por lo tanto, durante la valoración neonatal la asociación entre la sintomatología y los resultados de las pruebas serológicas son determinantes y los escenarios pueden clasificarse como:

Recién nacido con toxoplasmosis congénita: sintomático (clínica característica, ecografía y examen oftalmológico compatible) con IgM y/o IgA positiva, sintomático con IgM y/o IgA negativa con PCR positiva en sangre, orina o LCR y/o PCR en placenta, independientemente de sus antecedentes gestacionales, y asintomático con historia de toxoplasmosis gestacional con IgA y/o IgM sangre, PCR en sangre, orina o LCR o PCR en placenta positivas.

Recién nacido con toxoplasmosis dudosa: con síntomas característicos pero serología negativas o con antecedentes gestacionales pero asintomático al nacimiento y estudios serológicos negativos. Según trimestre de embarazo en el cual ocurrió infección, se valorara el seguimiento (sin seguimiento cuando en I trimestre, control de IgG sin tratamiento para manejo expectante en II trimestre y seguimiento de IgG con tratamiento en III trimestre).

La placenta debe ser estudiada en aquellos casos de importante sospecha de toxoplasmosis congénita y/o en los que el tamizaje prenatal no fue realizado. Un resultado positivo es un parámetro de suma importancia para el manejo de neonatos con toxoplasmosis neonatal pues se han descrito casos de toxoplasmosis congénita donde el diagnóstico por PCR resultó negativo.

**Diagnostico fuera del período neonatal:** la ausencia de sintomatología al nacimiento y la interpretación incorrecta de la serología durante el embarazo pueden conducir a un diagnóstico neonatal errado, condicionando la aparición de secuelas tardías en niños no diagnosticados, principalmente coriorretinitis.

El riesgo de coriorretinitis en niños que no reciben tratamiento se acerca al 70%, pero se reduce al 20%-30% cuando se administra tratamiento por un año. El 50% de las lesiones aparecen hasta pasados los 10 años de edad, por lo que la toxoplasmosis congénita debe considerarse como una posibilidad diagnóstica en niños y adolescentes con síntomas oculares (como ceguera, estrabismo, nistagmo y cataratas) y neurológicos (convulsiones, retraso psicomotor y microcefalia).

**Tabla 6**

*Técnicas Biológicas Utilizadas y su Interpretación para el Diagnóstico Neonatal de Toxoplasmosis congénita*

Técnica usada	Muestra	Tiempo de muestreo	Interpretación	
			Positiva si:	Negativa si:
Inoculación en ratón <sup>a</sup>	Placenta <sup>b</sup> , sangre de cordón umbilical	Al nacimiento	Al menos un ratón positivo con quistes cerebrales	Serología negativa en todos los ratones
PCR	Placenta <sup>b</sup> , sangre del cordón umbilical	Al nacimiento	PCR positiva	PCR negativa
Serología <sup>a,c</sup> (IgG, IgM, IgA)	Suero del cordón umbilical	Al nacimiento	Detección de IgM/IgA <sup>d</sup>	No detección de IgM/IgA
Western Blot con muestras de sangre pareadas madre-cordón umbilical <sup>a</sup>	Suero del cordón umbilical y suero de la madre (en el parto)	Al nacimiento	Patrones específicos en el recién nacido de IgG o IgM específica	Patrones idénticos de IgG (anticuerpos transmitidos), ausencia de IgM en el recién nacido
Serología <sup>c</sup> (IgG, IgM, IgA)	Suero del niño	A 1 mes de vida y luego cada 2 a 3 meses	Detección de IgM/IgA Ausencia o descenso de los títulos de IgG luego de 6 meses o persistencia >12 meses de edad	Ausencia de IgM/IgA Eliminación de la IgG materna en menores de un año de edad
Western Blot con muestras pareadas madre-hijo <sup>a</sup>	Suero del niño y de la madre (durante el parto)	A 1 mes de vida y a los 2-3 meses de vida	IgG específica o patrones de IgM en el recién nacido	Patrones de IgG idénticos (anticuerpos transmitidos), ausencia de IgM en el recién nacido

*Nota.* PCR = reacción en cadena de polimerasa. Adaptado de "Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis" por Robert-Gangneux, F. y Dardé, M. L., 2012, *Clinical Microbiology Reviews*, pp. p. 265 – 296.

<sup>a</sup> Debe hacerse por laboratorios de referencia

<sup>b</sup> En casos raros, la detección de parásitos en la placenta puede ocurrir en ausencia de toxoplasmosis congénita

<sup>c</sup> La detección de IgM e IgA por métodos de inmunocaptura o ISAGA

<sup>d</sup> Se debe prestar atención a la posible contaminación de la sangre del cordón con la sangre materna al momento del parto. Un resultado positivo debe confirmarse a la semana de vida

La ausencia de IgG excluye el diagnóstico de toxoplasmosis congénita. En caso de IgG positiva se debe complementar con la detección de IgM, IgA o IgE positivos, evaluación significativa del título de anticuerpos IgG dentro de los primeros 12 meses de vida y su persistencia después del año de vida.

(Robert-Gangneux & Dardé, 2012; Botero et al., 2012, Barquero-Artigao et al., 2013; Chaudhry et al., 2014; Mandelbrot, 2012)

## **Tratamiento**

Los fármacos disponibles para tratar la toxoplasmosis son subóptimos ya que se encargan de suprimir la proliferación toxoplásmica, es decir que atacan a los taquizoítos en su fase activa de la infección, pero no curan la enfermedad al no eliminar a los bradizoítos que se encuentran en los quistes tisulares. Así, el tratamiento realmente está dirigido a la fase activa de la infección y no la fase crónica.

Los individuos inmunocompetentes (incluyendo a mujeres no gestantes) no requieren de tratamiento, excepto cuando existen manifestaciones clínicas significativas como la enfermedad aguda con linfadenopatías, coriorretinitis activa o para disminuir la reacción inflamatoria en las formas crónicas como la toxoplasmosis ocular.

El tratamiento de elección es la asociación entre pirimetamina con sulfas solubles, principalmente sulfadiacina o sulfadoxina. Ambos compuestos inhiben el metabolismo de los folatos y actúan sinérgicamente para destruir los taquizoítos. La asociación de ambos resulta particularmente eficaz ya que alcanzan concentraciones terapéuticas en líquido cefalorraquídeo.

El folinato cálcico debe administrarse a fin de prevenir la anemia megaloblástica que estos fármacos pueden provocar por inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa. (Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud, 1996)

### **Pirimetamina.**

La pirimetamina es un producto liposoluble que se absorbe por vía intestinal, con una vida media de 4 a 5 días y se elimina en orina hasta 2 semanas después de su administración. Se presenta en tabletas de 25 mg para administración oral, y en adultos se inicia con una carga inicial de 100 a 200 mg/día en 2 dosis el primer día y luego 25 a 50 mg diarios durante 2 a 4 semanas en sujetos inmunocompetentes. En inmunosuprimidos la dosis diaria aumenta a 50 o 75 mg/día durante 3 a 6 semanas según la variedad de la enfermedad. (Botero et al., 2012)

Los principales efectos secundarios de la pirimetamina son hematológicos (como se ha descrito), especialmente neutropenia. Existen otros menos comunes como rash, síntomas gastrointestinales, urticaria y trombocitosis.

### **Sulfonamidas.**

De las sulfonamidas, la de elección es la sulfadiacina, pero puede ser reemplazada por la sulfadoxina, sulfametoxazol, sulfalene, sulfamerazina, sulfametazina y sulfapirazina. Todas tienen una acción competitiva con el ácido para-aminobenzoico (PABA). La vida media de las sulfas es de 10 a 12 horas y se disuelven en los líquidos intracelulares. Para el tratamiento del adulto se administra una carga inicial con 75mg/kg hasta 4 gramos para continuar con 1 a 1.5

gramos cada 6 horas (2 a 4 g/día dividido en 4 dosis) durante 4 a 6 semanas junto con la pirimetamina. En los pacientes inmunosuprimidos la dosis de mantenimiento se puede modificar a 500 mg 4 veces al día con 25 mg/día de pirimetamina. (Botero et al., 2012)

### **Alternativas terapéuticas.**

Clindamicina. Otras asociaciones de importancia son la de pirimetamina con clindamicina. La clindamicina es una lincomicina que actúa sobre la síntesis de proteínas en las bacterias, pero su mecanismo sobre *T. gondii* aún no se comprende por completo. Se utiliza principalmente para el tratamiento de toxoplasmosis ocular en dosis de 300 mg cada 6 horas durante un mínimo de 6 semanas acompañado de la misma dosis de pirimetamina.

Azitromicina. La asociación de pirimetamina con este antibiótico de la familia de los macrólidos es un esquema alternativo para pacientes adultos y mujeres no embarazadas que no toleran los medicamentos anteriores. La dosis de azitromicina es de 500 mg diarios junto a la dosis de pirimetamina ya establecida.

### **Espiramicina.**

Por su potencial teratogénico la pirimetamina no puede administrarse durante el primer trimestre del embarazo (primeras 12 a 14 semanas de embarazo), por lo que la espiramicina ha sido el tratamiento de elección para la disminución del riesgo fetal durante las últimas décadas, aunque su eficacia es de difícil evaluación ya que depende de las semanas de gestación en el momento de la infección materna y de si el feto ya está infectado al momento de iniciar el tratamiento. Es un antibiótico del grupo de los macrólidos, menos tóxico que la pirimetamina. Alcanza una buena concentración en la placenta pero no atraviesa la barrera placentaria y por lo tanto no tiene efectos sobre la toxoplasmosis en el feto.

Clásicamente se ha recomendado mantener el tratamiento hasta el final del embarazo por la posibilidad de que los parásitos se encuentren en la placenta, sin embargo, estudios recientes sugieren que ante el resultado negativo de PCR en líquido amniótico pasadas las 18 semanas de gestación y completadas al menos 4 semanas de tratamiento pueden ser candidatos a la suspensión de espiramicina (ver figura 4).

El tratamiento para disminuir las secuelas fetales resulta más controvertido, pues depende de la edad gestacional al momento de la infección así como del diagnóstico precoz de la misma. Aunque no se ha demostrado que el tratamiento disminuya la frecuencia de lesiones intracraneales sí existe evidencia de reducción de secuelas neurológicas graves y muerte posnatal asociadas a tratamiento durante la gestación.

Se continúa recomendando la combinación de espiramicina con sulfadiazina por la poca penetración a la placenta de la primera. Sin embargo, las sulfas se han asociado a fallo renal agudo reversible, de manera que el uso de fármacos durante el embarazo debe restringirse únicamente a casos con confirmación de infección fetal en líquido amniótico.

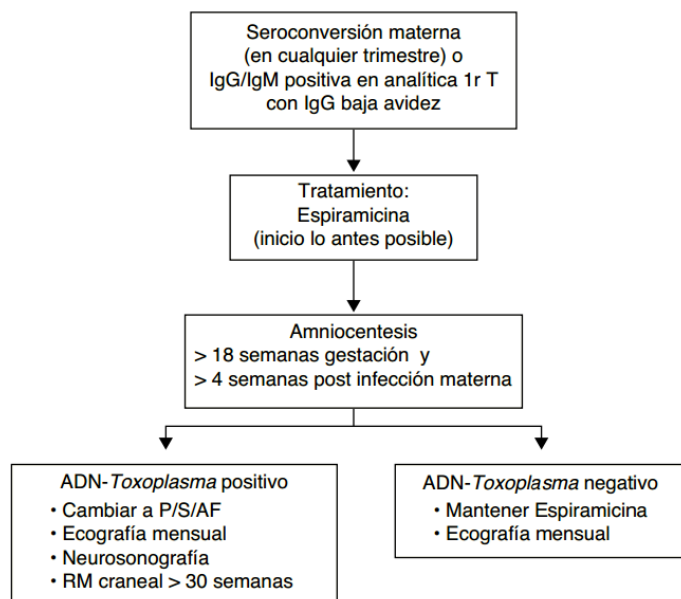


Figura 4. Algoritmo de actuación ante diagnóstico o sospecha de infección materna durante la gestación. P: pirimetamina, S: sulfadoxina, F: ácido fólico, RM: resonancia magnética. Adaptado de la Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita, por Barquero-Artigao et al., 2012, *Anales de Pediatría*. Derechos de autor Elsevier España, S.L.

Las reacciones secundarias más frecuentes son de tipo gastrointestinal: náuseas, vómito, anorexia y diarrea.

### Tratamiento durante el embarazo.

El tratamiento prenatal tiene como finalidad disminuir la frecuencia y severidad de la infección fetal y reducir las secuelas en los fetos infectados.

El esquema de manejo debe ser definido de acuerdo a la afectación fetal y edad gestacional del diagnóstico (ver Tabla 7):

**Tabla 7**

*Tratamiento de la Toxoplasmosis Congénita Durante el Embarazo*

Afectación fetal	Edad gestacional	Tipo de esquema	Indicaciones	Duración
Sin evidencia de infección fetal Sospecha / confirmación infección fetal	Antes de las 16 semanas	Placentario	Espiramicina 3 g (9.000.000 UI) vía oral al día, dividido en 3 dosis	Desde el momento de diagnóstico hasta el parto
Infección fetal confirmada	Después de las 16 semanas	Pleno <sup>a</sup>	Pirimetamina a 1mg/kg/día máximo 75mg/día + sulfadiacina a 50 a 100mg/kg/día máximo 3-4gr/día dividido en 4 tomas + ácido fólico 5 mg vía oral	Desde el diagnóstico hasta 2 semanas antes de la fecha probable de parto

Nota. Adaptado de "Guía de manejo de toxoplasmosis en el embarazo" por Paternina Vivero, C., 2013, *Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología (Asbog)*.

<sup>a</sup> Algunos autores sugieren alternar 3 semanas de pirimetamina + sulfadiacina + ácido fólico con 3 semanas de espiramicina.

## **Tratamiento en toxoplasmosis congénita.**

El tratamiento neonatal propuesto por el Ministerio de Salud dicta el uso de un esquema compuesto por:

- Pirimetamina con dosis de carga de 2 mg/kg/día durante 2 días, luego 1 mg/kg/día durante 2 a 6 meses, y continuar la misma dosis tres veces a la semana por el plazo de 1 año,
- Sulfadiacina a dosis de 100 mg/kg/día dividido en 2 dosis por un plazo de 1 año,
- Ácido fólico a razón de 10 mg tres veces a la semana durante el tratamiento con pirimetamina y 1 semana después de concluido, y
- Prednisona a dosis de 1 mg/kg/dosis hasta la resolución de signos y síntomas. (Ministerio de Salud, 2013)

Algunos autores clasifican al recién nacido como:

**Sintomático:** debe recibir pirimetamina por 12 meses, 6 meses dosis diaria y 6 meses días alternos. Sulfadiacina por 12 meses diario. Ácido fólico 12 meses con dosis 3 veces por semana y corticoides 1 a meses en casos que la coriorretinitis o proteinorraquia representen un problema.

**Asintomático:** pirimetamina + sulfadiacina + ácido fólico por 12 meses, con pirimetamina dosis diaria entre 2 a 6 meses, completando hasta los 12 meses con días alternos.

## **Epidemiología y factores asociados**

La infección por *Toxoplasma* es cosmopolita y se encuentra en una amplia variedad de animales. Se comporta como una zoonosis y el huésped más importante para su distribución es el gato doméstico (ver figura 5).

El gato permanece infectante por unas pocas semanas, pero los ooquistes sobreviven en el agua y suelo húmedo durante varios meses y de días a semanas en suelo seco. El suelo es, pues, la fuente de infección para otros animales y el hombre.

La mayoría de los pacientes se infectan de manera inadvertida, sin poder establecer las vías específicas de transmisión. Sin embargo las variaciones en la seroprevalencia de *T. gondii* se han correlacionado con los hábitos de higiene y alimentarios de cada población, las cuales se ubican en sitios de menor salubridad y más poblados. Y el grupo de mujeres embarazadas con mayor riesgo para la primoinfección lo constituyen las adolescentes, mayor aun si habitan en ambientes contaminados por animales huéspedes y vehículos de transmisión de ooquistes. (Díaz, L. et al, 2012)

Los factores de riesgo asociados a toxoplasmosis están directamente relacionados con las rutas típicas de transmisión:

A través de los alimentos: por consumo de carne cruda, mal cocida o contaminada (especialmente cerdo, cordero, venado, aves de corral) o mariscos (como ostras, almejas y mejillones), consumo de carne contaminada por manipulación sin lavado de manos previo y consumo de carne contaminada por utensilios de cocina (cuchillo, tabla para cortar) que estuvieron en contacto con alimentos crudos contaminados. Así como también ingesta de leche de cabra no pasteurizada (por presencia de taquizoítos).

A través del contacto con animales: los gatos juegan un rol importante como factor de riesgo. Se infectan al comer roedores, aves u otros animales pequeños infectados. El parásito es eliminado a través de las heces del gato en forma de ooquiste hasta 3 semanas posterior a su infección y en cantidades millonarias. El ser humano se puede infectar accidentalmente por la ingesta de ooquistes al limpiar la caja de arena del gato, al tocar cualquier superficie contaminada con ooquistes y luego introducir las manos a la boca, por ingesta de verduras o frutas de jardín en suelo contaminado mal lavadas o al beber agua contaminada.

A través de la transmisión materno-fetal, ampliamente discutida.

Y otras formas inusuales de contaminación tales como trasplante de órganos y transfusiones sanguíneas.

Sin embargo, estudios de seroprevalencia alrededor del mundo han identificado otros factores de riesgo asociados a un incremento en la prevalencia y transmisión de la toxoplasmosis. Entre ellos encontramos la ocupación (amas de casa), nivel educativo y económico (inversamente proporcional a la seroprevalencia), área de residencia (mayor en ambientes rurales), hábitos higiénicos (lavado de manos) y método de eliminación de excretas (uso de letrinas).

## **Prevención**

La prevención puede ser **primaria**, dirigida a evitar la infección por medio de prevención epidemiológica, o **secundaria**, con el fin de disminuir la transmisión de la madre al feto y simultáneamente reducir la severidad de la toxoplasmosis a través del cribado serológico prenatal y posnatal.

Algunas de las medidas a emplear son:

- Higiene personal y familiar para evitar la ingestión de ooquistes presentes en la tierra: lavado de manos, lavar utensilios y superficies antes de preparar alimentos o antes de ingerirlos aunque parezcan limpios, limpiar y desinfectar el refrigerador, hervir el agua para consumo humano.
- Saneamiento ambiental y control de cucarachas, moscas, por la posibilidad de actuar como vectores mecánicos.
- Consumo de carnes bien cocidas y lavado de manos después de manipularlas.
- Cuidados en relación con los gatos: evitar su alimentación con carne cruda, cuidados especiales con el desecho y disposición de sus materias fecales, control de ratones y ratas como posibles fuentes de toxoplasmosis y evitar el contacto de ellos con embarazadas y niños.



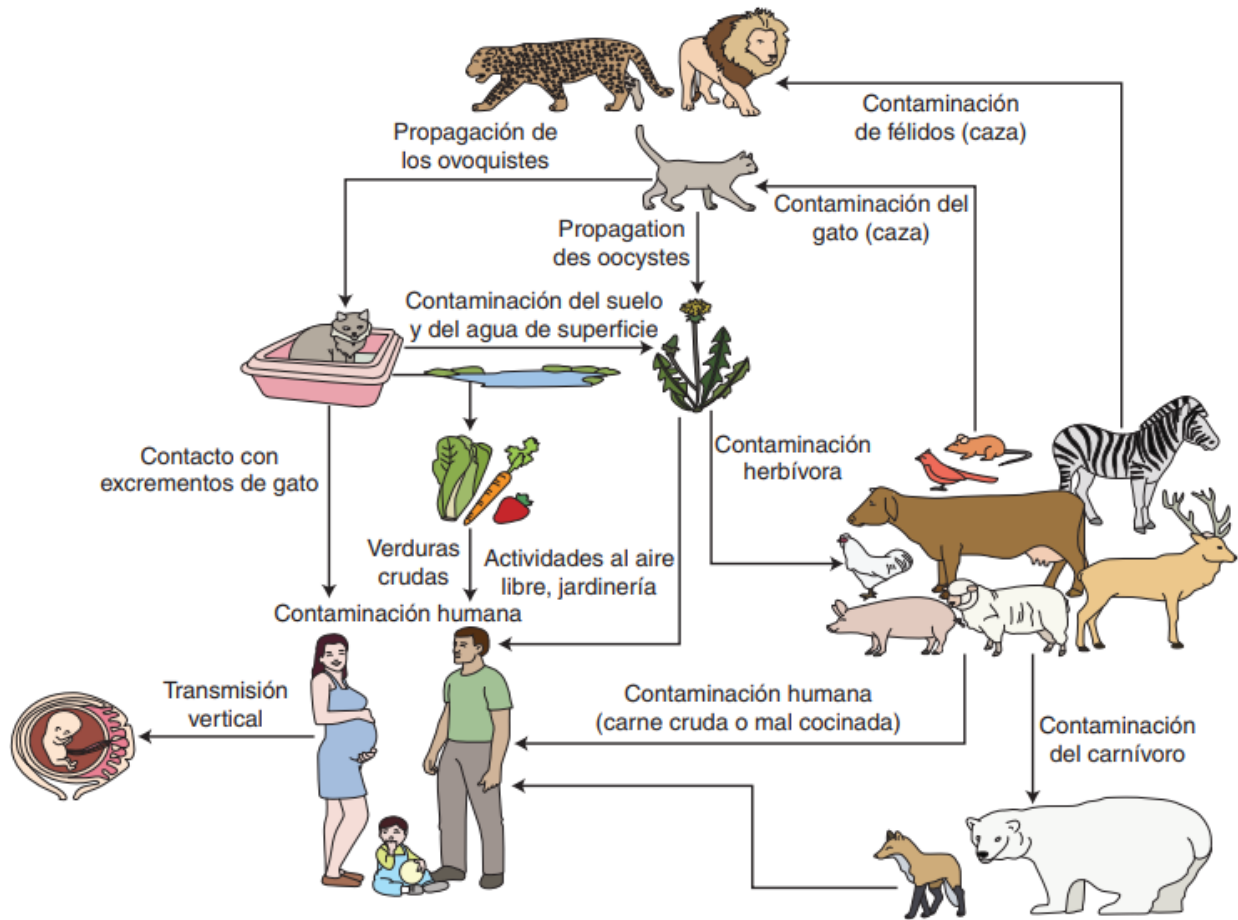


Figura 5. Fuentes de infección para *T. gondii*. Adaptado al español de "Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis" por Robert-Gangneux, F. y Dardé, M. L., 2012, *Clinical Microbiology Reviews*, pp. p. 265 – 296. Derechos reservados American Society for Microbiology.

De acuerdo a la fuente de infección (forma parasitaria), las medidas de higiene y la educación en higiene como tal puede orientarse a como se describe en la Tabla 8.

**Tabla 8**  
*Medidas Higiénicas Básicas para la Prevención de Toxoplasmosis*

Fuente de infección	Tipo de riesgo	Medida(s) de prevención
Oocistos y heces de gatos	Contacto directo con las heces, oocistos se vuelven infecciosos en 2 a 3 días luego de su eliminación, con una duración de 2 semanas, los oocistos mueren en 1-2 min por calentamiento a 55°C-60°C y son resistentes a desinfectantes químicos como el hipoclorito de sodio	Lavar las manos cuidadosamente después de acariciar un gato, usar guantes al cambiar la arena para gato, cambiar la arena frecuentemente y lavar la bandeja con agua caliente (<60°C), evitar poner la arena para gatos en la cocina

**Tabla 8***Medidas Higiénicas Básicas para la Prevención de Toxoplasmosis*

<b>Fuente de infección</b>	<b>Tipo de riesgo</b>	<b>Medida(s) de prevención</b>
Ooquistes en el medio ambiente	Contacto con el suelo por jardinería, juegos o actividades al aire libre, los ooquistes pueden sobrevivir >1 año en ambientes húmedos a 4°C, 106 días a -10°C, 32 días a 35°C, y 9 días a 40°C	Lavarse bien las manos y cepillarse las uñas luego de cualquier actividad al aire libre que involucre contacto con el suelo, usar guantes para jardinería
	Consumo de agua sin filtrar (agua superficial sin procesar, reservorios, pozos y áreas recreacionales)	Preferir agua mineral sobre el agua de grifo (en países donde las redes de agua potable es suministrada principalmente por aguas superficiales)
	Ooquistes pueden sobrevivir por largos periodos de tiempo en el agua, resisten congelamientos y moderadamente altas temperaturas en el agua, tratamiento con cloro y ozono, en agua de mar y varias especies de mariscos Consumo de vegetales y frutas sin procesar	Evitar ostras crudas, almejas y mejillones, evitar ingestas ocasionales de agua (de ríos o lagos) durante actividades recreacionales  Lavar bien los vegetales, frutas y hierbas que se comen crudas, especialmente las que crecen cerca del suelo
Quistes tisulares en la carne	Consumo o manipulación de carne; cualquier tipo de carne que pueda estar infectada, siendo las ovejas, cabras y cerdos de producción orgánica al aire libre y caza salvaje las de mayor riesgo; los quistes mueren de inmediato a 67°C y al menos 3 días luego de temperaturas <-12°C, dependiendo del grosor de la pieza; los quistes pueden sobrevivir en carne refrigerada hasta por 3 semanas, por >11 días a -67°C, y por unos 4 min a 60°C y 10 min a 50°C	Cocinar bien la carne (horno o sartén) o cocer; evitar cocinar con microondas; comer carne congelada por al menos 15 días a temperaturas de -20°C; y lavar las manos, cuchillos, o cualquier recipiente y superficie para cocinar luego de manipular o cortar carne

*Nota.* Adaptado de "Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis" por Robert-Gangneux, F. y & Dardé, M. L., 2012, *Clinical Microbiology Reviews*, pp. p. 265 – 296.

## Material y Método

### Tipo de Estudio

Se presenta un estudio de seroprevalencia de tipo descriptivo, corte transversal, retrospectivo.

### Área de Estudio

Esta investigación se realizó en la consulta externa de control prenatal y puerperio del Hospital Carlos Roberto Huembes, ubicado en el departamento de Managua.

### Periodo de Estudio

El periodo de estudio comprendió de enero a junio de 2017.

### Población

La población está compuesta por las 807 mujeres gestantes que acudieron al control prenatal en el Hospital Carlos Roberto Huembes en el periodo de estudio.

### Muestra y Tipo de Muestreo

La muestra la conforman las 260 mujeres embarazadas a las que se les realizó cribado serológico para toxoplasmosis por método cualitativo aglutinación por látex (Wiener laboratorios®), ELISA directo para la determinación de anticuerpos anti-toxoplasma gondii IgM/IgG cualitativo (Diagnóstica Internacional S.A. de C.V. ®) o ambos, durante su control prenatal. Se utilizó un tipo de muestreo no probabilístico, por conveniencia.

Para el cálculo de la muestra se hizo uso de la fórmula de Murray y Larry (2005) para poblaciones finitas (conocidas), siendo:

$$n = \frac{N\sigma^2Z^2}{(N - 1)e^2 + \sigma^2Z^2}$$

Donde:

<b>Variable</b>	<b>Significado</b>	<b>Valor</b>
<b>n:</b>	Tamaño de la muestra	= A determinar
<b>N:</b>	Tamaño de la población	= 807
<b>σ:</b>	Desviación estándar de la población (constante)	= 0.5
<b>Z:</b>	Intervalo de confianza (en este caso del 95%)	= 1.96
<b>e:</b>	Limite aceptable de error muestral (valor estándar)	= 0.05

Por lo tanto:

$$n = \frac{(807)(0.5)^2(1.96)^2}{(807-1)(0.05)^2 + (0.5)^2(1.96)^2};$$

$$n = \frac{775.0428}{2.9754};$$

$$n = 260$$

### **Criterios de Inclusión**

- 🔍 Realización de tamizaje serológico (método cualitativo por aglutinación, método cualitativo por ELISA o ambos) para toxoplasmosis en el I, II o III trimestre de gestación.
- 🔍 Embarazo finalizado en la institución de estudio.
- 🔍 Datos de estudio disponibles en expediente clínico.

### **Criterios de Exclusión**

- 🔍 Gestantes que no cumplan con alguno de los criterios de inclusión.
- 🔍 Embarazos de alto riesgo obstétrico por patologías maternas crónicas conocidas que influyan en el desarrollo del embarazo.

### **Variables en Estudio**

#### Características sociodemográficas

- Edad
- Procedencia
- Escolaridad
- Ocupación

#### Características gineco-obstétricas

- Gestas previas
- Abortos
- Muertes fetales
- Parto vía vaginal
- Parto vía cesárea
- Semanas de gestación a la captación
- Número de controles prenatales

### Seroprevalencia previo embarazo

- Toxotest previo a embarazo

### Resultados serológicos de tamizaje prenatal

- Toxotest realizados durante embarazo
- Toxotest cualitativo
- Toxotest IgG
- Toxotest IgM
- Test de avidéz de IgG

### Resultados perinatales

- Vía de finalización de embarazo
- Edad gestacional al nacimiento
- Signos ecográficos prenatales
- Peso al nacer
- APGAR
- Malformaciones congénitas

### Factores asociados

- Mascotas
- Consumo de carne cruda
- Uso de letrina
- Procedencia (Objetivo 1 y 5)
- Escolaridad (Objetivo 1 y 5)
- Ocupación (Objetivo 1 y 5)

### Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICION	INDICADOR	ESCALA DE VALORES
Enunciar las características sociodemográficas de la población en estudio			
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha	Años (Escala ordinal)	<20 años 20 a 24 años

VARIABLE	DEFINICION	INDICADOR	ESCALA DE VALORES
			25 a 29 años 30 a 34 años ≥35 años
Procedencia	Lugar de donde procede la paciente	Lugar (Escala nominal)	Rural Urbano
Escolaridad	Nivel académico alcanzado por paciente	Escolaridad (Escala ordinal)	Analfabeta Primaria Secundaria Universitaria Técnico medio
Ocupación	Profesión o trabajo que desempeña la paciente	Escala nominal	Ama de casa Estudiante Operaria Comerciante Profesional Desempleo

**Caracterizar los principales antecedentes gineco-obstétricos de las pacientes en estudio**

Gestas previas	Número de embarazos previos	Número de embarazos (Escala ordinal)	Primigesta (1er embarazo) Bigesta (2do embarazo) Trigesta (3er embarazo) Multigesta (4 o más)
Abortos	Todo nacimiento menor a 22 semanas de gestación y con un peso menor a 500 gr.	Escala ordinal	Ninguno 1 >1
Muerte fetal	Muerte de un producto de la concepción antes de su expulsión o extracción completa del cuerpo de la madre (>22 semanas de gestación y peso >500 gr.)	Escala ordinal	Ninguno 1 >1
Partos vía vaginal	Acto de expulsión del producto de la gestación por medio manual o instrumentado, por la vía vaginal	Escala ordinal	Ninguno Uno Dos o más
Partos vía cesárea	Acto de extracción del producto de la gestación por vía quirúrgica a nivel abdominal	Escala ordinal	Ninguno 1 cesárea anterior 2 o más cesáreas
Edad gestacional a la captación	Semanas de gestación cumplidas al momento de la captación del embarazo (primer contacto) con el proveedor de salud y a partir del cual se inicia el control prenatal	Escala ordinal	I trimestre II trimestre III trimestre
Número de controles prenatales	Número de visitas programadas a la cual asiste la embarazada con el proveedor de salud donde se brindan cuidados óptimos y recomendaciones para la vigilancia de la evolución del embarazo	Escala ordinal	1 a 2 3 a 4 >5

**Señalar la seroprevalencia de infección de las mujeres en estudio previo al embarazo actual**

Toxotest previo a embarazo	Realización de prueba serológica para toxoplasmosis durante período no gravídico por el método de aglutinación de látex (Wiener lab. técnica cualitativa) en laboratorio intrahospitalario	Escala nominal	Sí, reactivo Sí, no reactivo No se realizó
----------------------------	--	----------------	--

**Analizar los resultados serológicos y su interpretación durante los controles prenatales de la población en estudio**

VARIABLE	DEFINICION	INDICADOR	ESCALA DE VALORES
Toxotest realizados durante embarazo	Número de test serológicos realizados a gestante desde el momento de la captación hasta la finalización del embarazo	Escala ordinal	Ninguno 1 2 3 o más
Toxotest cualitativo	Prueba rápida para la detección de anticuerpos para <i>T. gondii</i> por método de aglutinación de látex (Wiener laboratorios S.A.I.C.® técnica cualitativa) en laboratorio intrahospitalario	Escala nominal	Sí, resultado positivo (especificar trimestre) Sí, resultado negativo (especificar trimestre) No se realizó
Toxotest IgG	ELISA directo por determinación cualitativa (Diagnóstica Internacional®) de presencia de anticuerpos IgG específica para <i>T. gondii</i> en laboratorio intrahospitalario	Mayor o igual a 1 (positivo) 0.91 – 0.99 (indeterminado) Igual o menor a 0.90 (negativo)	Sí, resultado positivo (especificar trimestre) Sí, resultado indeterminado (especificar trimestre) Sí, resultado negativo (especificar trimestre) No se realizó
Toxotest IgM	ELISA directo determinación cualitativa (Diagnóstica Internacional®) de presencia de anticuerpos IgM específica para <i>T. gondii</i> en laboratorio intrahospitalario	Mayor o igual a 1 (positivo) 0.91 – 0.99 (indeterminado) Igual o menor a 0.90 (negativo)	Sí, resultado positivo (especificar trimestre) Sí, resultado indeterminado (especificar trimestre) Sí, resultado negativo (especificar trimestre) No se realizó
Test de avidéz de IgG	Prueba basada en la afinidad que desarrolla el anticuerpo específico para <i>T. gondii</i> , la cual aumenta conforme el transcurso de la infección	Escala nominal	Realizado No realizado

#### Describir los resultados perinatales presentados en las gestantes en estudio

Vía de finalización del embarazo	Medio por el cual se produce el nacimiento del producto de la gestación	Escala nominal	Vía vaginal Vía cesárea
Edad gestacional al nacimiento	Semanas de gestación medido en semanas a partir del primer día del último período menstrual normal hasta el momento de finalización del embarazo	Escala ordinal	Pretérmino (menor de 37 semanas) A término (37 a 41 semanas) Postérmino (Después de 41 semanas)
Signos ecográficos prenatales	Presencia de datos al ultrasonido obstétrico que indican la presencia de lesiones por infección con <i>Toxoplasma</i>	Escala nominal	Dilatación ventricular Lesiones densas intracerebrales Signos extracerebrales (placentomegalia, ascitis, hepatomegalia, lesiones densas intrahepáticas) Ninguno Otros
Peso al nacer	Es la primera medida del peso del feto o recién nacido hecha luego del nacimiento, preferiblemente dentro de la primera hora de vida	Escala ordinal	≥4,000 gramos ≥2,500 gramos <2,500 gramos <1,500 gramos <1,000 gramos
APGAR	Medida de evaluación del estado general del recién nacido, que se efectúa al 1 <sup>er</sup> y 5 <sup>to</sup> minuto de vida	Escala ordinal	8 – 10 (Normal) 4 – 7 (Depresión leve a moderada) 0 – 3 (Depresión severa)

<b>VARIABLE</b>	<b>DEFINICION</b>	<b>INDICADOR</b>	<b>ESCALA DE VALORES</b>
Malformaciones congénitas	Alteraciones anatómicas que ocurren en la etapa intrauterina	Escala nominal	Sí No
Identificar la presencia de factores asociados en la población en estudio que contribuyen a la transmisión de la enfermedad			
Mascotas	Presencia en el hogar de reservorios domésticos (gatos, perros, aves)	Escala nominal	Ninguna Gatos Perros Roedores Aves de corral Otros
Consumo de carne cruda	Ingesta de carne cruda o mal cocinada como factor de riesgo para transmisión de toxoplasmosis	Escala nominal	Sí No
Uso de letrina	Deposición de excretas a través del uso de un cubículo con almacenamiento de las mismas en depósito excavado en el suelo	Escala nominal	Sí No

## **Métodos e Instrumentos para Recolección de Datos**

Para obtener la información de estudio se procedió a realizar las siguientes actividades:

1. Gestión de autorización por escrito del director docente del hospital para conseguir acceso a los expedientes clínicos de las pacientes de interés, atendidas en la consulta externa prenatal y de puerperio y posteriormente en consulta externa de pediatría para la primera atención ambulatoria neonatal, durante el periodo de estudio.
2. Se hizo uso del método empírico con la elaboración de una ficha de recolección de la información (anexo 1) en base a las variables planteadas.
3. Se realizó una prueba piloto con la ficha de recolección de la información durante la revisión de expedientes clínicos para valorar conveniencia y posibles modificaciones.
4. Se aplicó la ficha de recolección con las correcciones pertinentes para su llenado con la información de la muestra de estudio.
5. Se procesó la información para su análisis.

## **Métodos e Instrumentos para Análisis de Datos**

La información obtenida por las fichas de recolección fue tabulada a través del paquete estadístico IBM SPSS Statistics 24.0 64 bit edición y fue sometida a análisis de frecuencia y porcentaje.



Los sesgos de información fueron controlados mediante la capacitación de la investigadora sobre el uso del programa y la correcta lectura de la ficha de recolección de información.

Para el análisis de los datos se hizo uso de métodos computarizados a través del programa de cálculo Microsoft Excel 2010 y herramientas de análisis del paquete estadístico IBM SPSS Statistics 24.0, interpretando los resultados mediante tablas y gráficos de frecuencia.

La técnica estadística implementada fue de tipo descriptiva, con uso de distribuciones de frecuencias y porcentajes para la síntesis de datos.

### **Consideraciones Éticas**

De acuerdo a la declaración de Helsinki, de la asociación médica mundial, los principios éticos que deben regir toda investigación en humanos deben orientarse hacia la protección de la dignidad, integridad, intimidad y confidencialidad de la información personal de cada individuo en estudio.

Para el desarrollo de la investigación se solicitó con anticipación, mediante oficio, la autorización de la dirección docente y del jefe del área de Archivo clínico y Estadística para el acceso a los expedientes clínicos.

Se considera una investigación sin riesgo ya que es un estudio retrospectivo en el cual los datos obtenidos parten de fichas clínicas. No se reflejaron nombres ni datos personales que permitan la identificación de los pacientes en ningún documento.

Los resultados y conclusiones derivados de este estudio serán puestos a disposición del hospital para contribución académica y epidemiológica.

## Resultados

### **Enunciar las características sociodemográficas de las mujeres embarazadas que asistieron a control prenatal en el Hospital Carlos Roberto Huembes en el período enero a junio de 2017. (Ver anexo 2, tabla 1)**

El grupo etario predominante fue de 25 a 29 años con un 35.8% (n=93), seguido por el grupo de 30 a 34 años con un 31.5% (n=82), de 20 a 24 años con 21.2% (n=55), mayores o igual a 35 años de 10% (n=26) y finalmente menores de 20 años representado solo por el 1.5% (n=4).

La procedencia dominante fue urbana con un 86.5% (n=225) y rural en un 13.5% (n=35).

En cuanto a escolaridad el 43.8% (n=114) son universitarias, seguido cercanamente por la preparación secundaria con 43.5% (n=113), primaria con 10.4% (n=27), técnico medio con 1.5% (n=4) y analfabeta con 0.8% (n=2).

La ocupación sobresaliente fue operaria con 43.8% (n=114), seguido por profesionales con un 32.7% (n=85), ama de casa con 18.5% (n=48), comerciante con 2.7% (n=7) y finalmente estudiante con 2.3% (n=6).

### **Caracterizar los principales antecedentes gineco-obstétricos de las mujeres embarazadas que asistieron a control prenatal en el Hospital Carlos Roberto Huembes en el período enero a junio de 2017. (Ver anexo 2, tabla 2)**

Las gestas previas fueron predominantemente una gesta anterior (bigesta) con 38.8% (n=101), seguido por primer embarazo (primigesta) con 27.3% (n=71), dos embarazos previos (trigesta) con 20.8% (n=54) y tres o más embarazos previos (multigesta) representado por el 13.1% (n=34).

El 81.2% (n=211) de las embarazadas no tiene antecedentes de abortos, 15.3% (n=40) presentó un aborto anterior y sólo el 3.5% (n=9) reportó más de un aborto previo. El 100% de las mujeres no tuvo antecedentes de muertes fetales.

En cuanto a vías de finalización de embarazos anteriores por vía vaginal, el 55% (n=143) no tuvo ningún parto vía vaginal, el 26.2% (n=68) presentó un parto vaginal anterior y el 18.8% (n=49) dos o más. El 73.8% (n=192) no presentó ningún parto anterior por vía cesárea, el 20.8% (n=54) una cesárea anterior y el 5.4% (n=14) dos o más cesáreas anteriores.

En cuanto a las semanas de gestación a la captación del embarazo fue sobresaliente el primer trimestre con 67.7% (n=176), seguido por el segundo trimestre con 26.5% (n=69) y finalmente tercer trimestre con 5.8% (n=15).

El total de controles prenatales realizados durante el embarazo actual fue predominantemente más de cinco con 77.3% (n=201), de tres a cuatro por 18.5% (n=48) y de uno a dos por el 4.2% (n=11).

**Señalar la seroprevalencia de infección por *Toxoplasma* previo al embarazo actual de las mujeres embarazadas que asistieron a control prenatal en el Hospital Carlos Roberto Huembes en el período enero a junio de 2017. (Ver anexo 2, tabla 3)**

El 85.8% (n=223) de las gestantes no se realizaron toxotest cualitativo previo a embarazo actual, el 7.7% (n=20) resultaron seropositivas y sólo el 6.5% (n=17) obtuvo resultado no reactivo.

**Analizar los resultados serológicos y su interpretación durante los controles prenatales de las mujeres embarazadas que asistieron a control prenatal en el Hospital Carlos Roberto Huembes en el período enero a junio de 2017.**

El 66.1% (n=172) de las mujeres embarazadas se realizó 2 o más pruebas de toxoplasmosis durante control prenatal, y el 33.9% (n=88) se realizaron solo una. (Ver anexo 2, tabla 4)

El 97.3% (n=253) de las gestantes se realizaron toxotest cualitativo durante el período de captación del embarazo. El 76.9% (n=200) obtuvo resultado seropositivo, el 20.4% (n=53) obtuvo resultado negativo y el 2.7% (n=7) no se realizó toxotest cualitativo a la captación. (Ver anexo 2, tabla 5)

De las mujeres embarazadas que se realizaron toxotest cualitativo (n= 253), resultaron positivas el 48.2% (n=122) en el I trimestre, el 23.7% (n=60) en el II trimestre y el 7.1% (n=18) en el III trimestre. Los resultados seronegativos fueron predominantemente en el I trimestre con 12.6% (n=32), seguido por el II trimestre por 5.5% (n=14) y del 2.9% (n=7) en III trimestre. (Ver anexo 2, tabla 6)

En cuanto a toxoplasma IgG realizado durante control prenatal, el 67.3% (n=175) se realizó la prueba y el 32.7% (n=85) no se lo realizó. El 64% (n=112) tuvo resultado positivo, siendo el 18.9% (n=33) en el I trimestre, el 31.4% (n=55) en el II trimestre y el 13.7% (n=24) en el III trimestre. El 33.7% (n=59) tuvo resultado negativo, siendo el 15.4% (n=27) en el I trimestre, el 12% (n=21) en el II trimestre y el 6.3% (n=11) en el III trimestre. Y solo el 2.3% (n=4) obtuvo resultado indeterminado, siendo el 1.7% (n=3) en el I trimestre, 0 casos en el II trimestre y el 0.6% (n=1) en el III trimestre. (Ver anexo 2, tabla 7 y 8)

En cuanto a toxoplasma IgM realizado durante control prenatal, el 67.3% (n=175) se realizó el test y el 32.7% (n=85) no se lo realizó. El 9.1% (n=16) tuvo resultado positivo, siendo el 4.6% (n=8) en el I trimestre, el 2.8% (n=5) en el II trimestre y el 1.7% (n=3) en el III trimestre. El 71.4% (n=125) tuvo resultado negativo, siendo el 17.1% (n=30) en el I trimestre, el 36.6% (n=64) en el II trimestre y el 17.7% (n=31) en el III trimestre. Y el 19.5% (n=34) obtuvo resultado indeterminado, siendo el 13.7% (n=24) en el I trimestre, 4.6% (n=8) en el II trimestre y el 1.2% (n=2) en el III trimestre. (Ver anexo 2, tabla 9, 10 y 11)

En relación a los resultados serológicos IgM/IgG, en el 54.9% (n=96) de las gestantes se observó el patrón IgG positiva/ IgM negativa ( $IgG \geq 1 / IgM \leq 0.90$ ), siendo el 12.6% (n=22) en el I trimestre, 29.7% (n=52) en el II trimestre y el 12.6% (n=22) en el III trimestre. Un 16.6% (n=29) de las mujeres presentó el patrón IgG negativa/ IgM negativa ( $IgG \leq 0.90 / IgM \leq 0.90$ ), con el 4.6% (n=8) en el I trimestre, 6.9% (n=12) en el II trimestre y el 5.1% (n=9) en el III trimestre. El patrón IgG negativa/ IgM positiva ( $IgG \leq 0.90 / IgM \geq 1$ ) resultó en el 5.1% (n=9) de las mujeres, con el 3.4% (n=6) en el I trimestre, 1.1% (n=2) en el II trimestre y 0.6% (n=1) en el III trimestre. IgG positiva/ IgM positiva ( $IgG \geq 1 / IgM \geq 1$ ) se observó en el 3.4% (n=6) de los casos, con el 0.6% (n=1) en el I trimestre, 1.7% (n=3) en el II trimestre y 1.1% (n=2) en el III trimestre. Los títulos con valor indeterminado para IgG ( $IgG 0.91 - 0.99$ ) se observaron en un 2.3% (n=4), 1.7% (n=3) en el I trimestre, ningún caso en el II trimestre y 0.6% (n=1) en el III trimestre. Para IgM ( $IgM 0.91 - 0.99$ ) se presentaron en el 19.5% (n=34) de las embarazadas, con el 13.7% (n=24) en el I trimestre, 4.6% (n=8) en el II trimestre y 1.1% (n=2) en el III trimestre. (Ver tabla 11)

En el 100% de la muestra estudiada no se realizó el test de avidez de IgG durante el control prenatal. (Ver anexo 2, tabla 12)

**Describir los resultados perinatales presentados en las mujeres embarazadas que asistieron a control prenatal en el Hospital Carlos Roberto Huembes en el período enero a junio de 2017.**

La vía de finalización del embarazo actual fue en un 56.9% (n=148) por cesárea y un 43.1% (n= 112) vía vaginal. (Ver anexo 2, tabla 13)

La edad gestacional alcanzada fue predominantemente a término con un 90% (n=234), seguido por pretérmino en un 9.6% (n=25) de los embarazos y finalmente postérmino con un embarazo (0.4%). (Ver anexo 2, tabla 14)

No se encontraron signos ecográficos en el 94.6% (n=246) de las gestantes, seguido de otros signos en el 5.4% (n=14), que se correspondieron con alteraciones del líquido amniótico (oligoamnios moderado a severo) en un 3.4% (n=9), 1 caso de anencefalia, 1 caso de restricción de crecimiento intrauterino, 1 caso de ausencia de arteria umbilical izquierda (0.4% respectivamente) y un 0.8% (n= 2) con agenesia renal unilateral. (Ver anexo 2, tabla 15)

El peso al nacer predominante fue mayor o igual a 2,500 gramos en el 88.1% (n= 229) de los recién nacidos, seguido por la misma frecuencia para mayor o igual a 4,000 gramos y menor de 2,500 gramos con el 5% (n=13) respectivamente, menor de 1,500 gramos en 4 casos (1.5%) y un caso (0.4%) menor de 1,000 gramos. (Ver anexo 2, tabla 16)

El APGAR alcanzado fue sobresaliente en la puntuación 8/9 con el 90.4% (n=235), 9/9 en un 6.1% (n=16), seguido por 1.9% (n=5) con 7/9, 1.2% (n=3) con menor a 7/8 y un caso (0.4%) con puntuación 7/8. (Ver anexo 2, tabla 17)

El 98.5% (n=256) de los recién nacidos no presentaron malformaciones congénitas y en el 1.5% (n=4) se presentaron anomalías congénitas. Agenesia renal unilateral (2 casos, 0.8%), anencefalia (1 caso, 0.4%) y ausencia de arteria umbilical izquierda (1 caso, 0.4%). (Ver anexo 2, tabla 18)

**Identificar factores asociados a la seroprevalencia de la enfermedad en las mujeres embarazadas que asistieron a control prenatal en el Hospital Carlos Roberto Huembes en el período enero a junio de 2017.**

El 29.6% (n= 77) de las mujeres en estudio reportaron presencia de perros en sus hogares, seguido de gatos en un 25.4% (n=66), aves de corral en 10.4% (n=27), roedores en 10.4%

(n=27), otros tipos de mascotas en un 28% (n=10.8%) y en un 21.5% (n=56) de las gestantes no se contó con este dato. (Ver anexo 2, tabla 19)

No se encontró información en el 100% de las mujeres embarazadas sobre el consumo de carne cruda. (Ver anexo 2, tabla 20)

El 28.5% (n=74) se registró como usuarias de letrinas y el 45% (n=117) no. En un 26.5% (n=69) de las gestantes no se contó con esta información. (Ver anexo 2, tabla 21)

## Discusión

En nuestro país no se dispone de estudios lo suficientemente amplios que permitan conocer la situación actual de la infección por *Toxoplasma gondii* en embarazadas. Al comparar resultados obtenidos en este estudio con los de otras publicaciones nacionales e internacionales citadas a lo largo de este escrito se constata que se trata de una prevalencia en ascenso, sin embargo, esto no implica que el número de gestantes susceptibles a infectarse durante el embarazo debe ser menospreciado. Se estudiaron un total de 260 de mujeres embarazadas que acudieron a control prenatal en el periodo de estudio cuyos resultados se discuten a continuación.

Se identificó como grupo etario predominante el de 25 a 29 años (35.8%) así como la procedencia urbana en un 86%, similar a los resultados de Ruiz Salgado (2015) y López Talavera (2015), ambos con grupos de edad de predominio entre los 20-34 años y procedencia urbana destacada. En cuanto a escolaridad, universitaria y secundaria fueron las más frecuentes con 43.8% y 43.5%, respectivamente y la ocupación operaria prevaleció con un 43.8%, datos que difieren con estudios similares tales como Ruiz Salgado (2015) y Ruíz Flores (2013), donde la escolaridad predominante fue primaria y secundaria y la ocupación amas de casa. Estas discrepancias se pueden ligar al estrato socio económico usualmente asociado a los usuarios de los hospitales en los que se desarrollaron las investigaciones citadas.

Respecto a los antecedentes gineco-obstétricos las bigestas, sin antecedentes de abortos ni muertes fetales fueron predominantes, con un 38.8%, 81.2% y 100%, respectivamente. La relación entre partos vía vaginal y vía cesárea fue similar, con antecedentes entre las gestantes de al menos un parto vía vaginal en el 68% de las embarazadas y una cesárea anterior en el 54%.

El 67.7% de los embarazos en estudio fueron captados en el I trimestre, coincidiendo con la captación precoz promovida por la normativa nacional de atención prenatal (Ministerio de Salud, 2008), con un total de controles prenatales realizados durante el embarazo de más de 5 en el 77.3% de las embarazadas.

En el 85.8% de las gestantes no se contó con prueba cualitativa para determinar exposición previa a toxoplasmosis. El 6.5% de las mujeres se encontraron seronegativas, considerándose población susceptible a seroconversión durante el embarazo. La seroprevalencia previo embarazo fue de 7.7%, sin embargo, la seroconversión preconcepcional no descarta el

riesgo de toxoplasmosis congénita tal como lo manifiesta Chemla, et al., (2002) al describir dos casos de toxoplasmosis congénita en mujeres inmunocompetentes con infección previa documentada así como reinfección en el último trimestre del embarazo. Esta teoría es reforzada por Maldelbrot, L. (2014) al referirse a casos de madres inmunocompetentes o bajo tratamiento inmunosupresor que condicionan una reactivación de la toxoplasmosis. Además, Mandelbrot, L. (2014) recomienda que posterior a un resultado positivo para anticuerpos anti-toxoplasma se debe determinar la avidez de las inmunoglobulinas IgG y establecer si la infección es antigua (avidez fuerte) o aguda (avidez baja o intermedia, según comportamiento de títulos de IgG en controles posteriores), datos no disponibles en la población de estudio.

Se observó que la edad materna de 25 a 29 años y la procedencia urbana presentaron la mayor seroprevalencia (ver gráfico 1 y gráfico 2), así como la presencia de gatos en el hogar y el uso de letrina (gráfico 3 y gráfico 4). Sin embargo, este análisis es limitado por el alto porcentaje de casos en los cuales no se contó con toxotest cualitativo previo documentado así como datos de factores asociados ausentes, restringiendo el alcance de este análisis.

Al momento de la captación del embarazo en el 97.3% de los casos se realizó toxotest cualitativo, resultando seronegativas el 20.4% y seropositivas el 76.9%, estas últimas con predominio en las edades de 25 a 29 años –mismo grupo etario de seroprevalencia previo a embarazo- y 30 a 34 años (ver gráfico 5), grupos etarios similares a los expuestos por Sroka, et al., (2010) en el estudio de seroprevalencia de *Toxoplasma gondii* entre mujeres embarazadas estratificadas por edad, Ruiz Salgado (2015) y Castro, Góngora, & González (2008). Estos datos son sugestivos de una correlación positiva con los grupos de edades, que se corresponden también con el periodo fértil de la mujer.

Las mujeres con resultado negativo fueron predominantemente del I trimestre con 12.6% en la edad materna de 25 a 29 años (ver gráfico 6), etapa de transmisión con mayor peso sobre los resultados perinatales asociados, como lo manifiesta Baquero-Artigao, et al., (2013), Robert-Gangneux & Dardé (2012), entre otros autores.

Al relacionar las mujeres seronegativas previo al embarazo con el resultado serológico cualitativo realizado en el período de captación se observó que el 82.4% (n=14) se habían seroconvertido. El 79% de estos casos se identificaron en el I trimestre (ver gráfico 7 y 8).



En el 32.7% de las mujeres embarazadas en estudio no se encontró documentado en el expediente clínico serología para IgG e IgM, siendo manejadas en base al resultado del toxotest cualitativo realizado en la captación. La serología para toxoplasma IgG “debe realizarse (...) desde la primera atención prenatal y la IgM implica una infección aguda actual por *Toxoplasma gondii* (...)” (Ministerio de Salud, 2013, p.29), hallazgo que plantea una oportunidad de mejora en el seguimiento de toxoplasmosis dentro los controles prenatales.

El diagnóstico diferencial entre seroconversión temprana y falsos positivos en casos de test cualitativo positivo e IgG negativa resulta desconcertante debido a la alta sensibilidad de las nuevas pruebas automatizadas (Genco, Lanzarini, Chiaretto, Prestia, & Meroni, 2015) y puede ser interpretado erróneamente como patrón asociado a posible infección aguda.

La seroprevalencia para IgG fue del 64% y para IgM del 9.1%, cifras similares a las encontradas por Castro, Góngora y González (2008) y Salgado Almario, et al., (2015), en donde predominó la serología positiva para IgG, comportamiento que indica una alta prevalencia de contacto con toxoplasmosis en la población.

En el 54.9% de las gestantes se observó IgG positiva/ IgM negativa, patrón compatible con posible infección antigua, sin embargo, la recomendación es de repetir la serología en 15 días (Ministerio de Salud, 2013). El 12.6% se encontraron en el I trimestre, el 29.7% en el II trimestre y el 12.6% en el III trimestre. Se debe notar la prevalencia significativa en el I trimestre. En estos casos el test de avidez de IgG resultaría útil para la determinación de etapa crónica (avidez alta, infección al menos >2 meses preconcepcional), subaguda (avidez alta/límite, no se puede excluir preconcepcional) o aguda (avidez baja, se considera periconcepcional) (Stajner, T., 2016) (ver anexo 2, tabla 11 y anexo 3, gráfico 9 y 10).

El 5.1% de las mujeres presentó IgG negativa/ IgM positiva y el 3.4% resultó con IgG positiva/ IgM positiva, ambos patrones en los cuales se debe considerar posible infección actual (Ministerio de Salud, 2013). La clasificación dentro de etapa aguda o subaguda resulta desafiante y el uso de otras herramientas serológicas diagnósticas como la titulación cuantitativa de anticuerpos IgM y la determinación de la avidez de IgG resultan fundamentales para la estadificación de la infección y plantea la necesidad de implementar estas pruebas como rutinarias. Del 5.1% de casos IgG negativa/ IgM positiva el 3.4% fue en el I trimestre, el 1.1% en el II trimestre y el 0.6% en el III trimestre. En cuanto a las gestantes IgG positiva/ IgM positiva,

el 0.6% fue en el I trimestre, el 1.7% en el II trimestre y 1.1% en el III trimestre. Nuevamente, la determinación del tiempo de infección respecto al momento de la concepción resulta importante para el manejo y toma de decisiones durante el embarazo. La asociación entre el trimestre en el cual se realizó la prueba y el resultado de test de avidéz supone una herramienta útil para establecer a partir de estos patrones de IgG/ IgM si la infección tuvo lugar en el I, II o III trimestre (ver tabla 4 adaptada de Satjner, T., et al., 2016, página 3).

El 16.6% de las gestantes tuvieron resultados IgG negativa/ IgM negativa, lo cual refleja ausencia de anticuerpos, compatible con el patrón de seronegatividad. Esta es la población susceptible de primoinfección durante el embarazo y se debe someter a tamizaje de IgG e IgM cada trimestre, aunque algunos autores recomiendan incluso serodiagnóstico mensual hasta el parto (Maldelbrot, L., 2014). El 4.6% de las mujeres seronegativas se realizaron la prueba en el I trimestre, el 6.9% en el II trimestre y el 5.1% en el III trimestre. (Ver anexo 2, tabla 11 y anexo 3, gráfico 9 y 10).

Se observaron titulaciones con valores indeterminados para ambos anticuerpos. En el caso de IgG, el 2.3% de las gestantes presentó resultados indeterminados, el 1.7% en el I trimestre, 0.6% en el III trimestre, sin casos en el II trimestre. En el caso de IgM el 19.5% de las gestantes presentaron resultados indeterminados, correspondiendo el 13.7% al I trimestre, 4.6% en el II trimestre y el 1.1% en el III trimestre. Cuando se obtiene este resultado se recomienda la repetición de las pruebas para obtener un valor negativo o positivo (Diagnóstica Internacional S.A. de C.V.). Estos hallazgos plantean la valoración de esta técnica diagnóstica y presentan una oportunidad de modificación del seguimiento encontrado en las gestantes estudiadas. (Ver anexo 2, tabla 11 y anexo 3, gráfico 9 y 10).

No se realizó test de avidéz IgG en ninguna de las gestantes en estudio. Para datar la infección materna se requiere un refinamiento adicional de los criterios diagnósticos, basados en la cinética esperada de la IgM, IgG pero también de la maduración de la avidéz de la IgG específica a lo largo del tiempo (Stajner, T., et al., 2016). La determinación de la avidéz de los anticuerpos anti-toxoplasma IgG permite estadificar la etapa en la cual se encuentra la enfermedad –subaguda, aguda o crónica-. Ante un resultado positivo de IgG/IgM el paso recomendado es la determinación de la avidéz de IgG. Una vez establecida una avidéz alta se considera que puede clasificarse como infección antigua de al menos 4 meses de evolución

previa (Mandelbrot, L., 2012), sin embargo, ante un resultado de avidéz baja o intermedia, se debe hacer seguimiento de la titulación de IgG y evaluar si permanece estable (infección >2 meses muy probable) o aumenta (infección <2 meses) (Mandelbrot, L., 2012, Stajner, T., et al., 2016). (Ver anexo 2, tabla 11 y anexo 3, gráfico 9 y 10).

En cuanto a la vía de finalización del embarazo no se observó diferencia significativa entre vía vaginal (43.1%) y vía cesárea (56.9%). El 90% de los neonatos nacieron a término con un peso  $\geq$  2,500 gramos en el 88.1% de los nacimientos. No se observaron signos ecográficos característicos de toxoplasmosis congénita. El APGAR predominante en un 90.4% fue de 8/9, seguido por 9/9 en 6.1%, ambas cifras dentro del rango normal, denotando buen pronóstico de función neurológica (Ministerio de Salud, 2008). En el 4% de los casos se observaron malformaciones congénitas al nacimiento, no características de toxoplasmosis congénita, como anencefalia (0.4%), agenesia renal unilateral (0.8%) y ausencia de arteria umbilical izquierda (0.4%). Al comparar la frecuencia de estas malformaciones en nuestro país con otros estudios como el de Benavente (2016) se observa que las anomalías del sistema nervioso central y sistema circulatorio se encuentran entre los principales órganos afectados sin asociación a enfermedades de base maternas.

La evaluación de factores asociados a la transmisión y seroprevalencia de toxoplasmosis resultó limitada y el análisis tiene un impacto reservado por la ausencia de estos datos en los expedientes clínicos. El 29.6% de las gestantes indicó tener perros y un 25.4% reportó gatos en sus hogares, observándose una relación entre exposición a toxoplasmosis previa y presencia de estas mascotas en un 4.2%, sin embargo, en el 46.5% de las gestantes dentro de la categoría de este tipo de mascotas no contaba con toxotest cualitativo previo, así como en el 21.5% de las mujeres embarazadas no se registró datos sobre mascotas. (Ver gráfico 3) Este fenómeno se observó de manera similar en el uso de letrina, donde en el 26.5% de los casos no se contó con información y al realizar el análisis bivariado de uso de letrina y seroprevalencia, en el 23.1% de los casos seropositivos no se contaba con información sobre el uso de este medio de desecho de excretas. (Ver gráfico 4). No se obtuvo información sobre los hábitos de consumo de carne en el 100% de los casos. El estudio de estos factores asociados a la transmisión de toxoplasmosis y la ausencia de datos constituye una limitante para el análisis, la alta seroprevalencia encontrada en esta investigación confirma la circulación frecuente del parásito en nuestro país. Se ha

documentado que el riesgo de infección aumenta con la manipulación y consumo de carne cruda (Salgado Almario, et al., 2015), la presencia de mascotas en el hogar (Ruíz Flores, 2013) y admisión de gatos callejeros o de los vecinos en las casas (Castro, Góngora, & González, 2008).

## Conclusiones

1. El grupo etario más frecuente fue de 25 a 29 años, procedente de zona urbana, escolaridad universitaria y secundaria.
2. Prevalcieron las mujeres con un embarazo anterior (bigesta), sin antecedente de abortos y ninguna muerte fetal. El 55% de las embarazadas tenían al menos un parto vía vaginal anterior y el 73.8% al menos una cesárea anterior. La captación precoz (I trimestre) fue la más frecuente y se realizó en un 77.3% más de 5 controles prenatales por gestante.
3. El 85.8% de la población estudiada no presentaba toxotest previo a embarazo. Se registró un 7.7% de seroprevalencia previa a embarazo y 6.5% seronegativas.
4. Las gestantes se realizaron de 1 a 2 toxotest durante los controles prenatales. La seroprevalencia de las gestantes a la captación por toxotest cualitativo por método aglutinación de látex fue de 76.9%. Se encontró al 20.4% como población con riesgo de seroconversión durante el embarazo por resultado seronegativo.
5. Los resultados serológicos de toxoplasma IgG/IgM indicaron que:
  - La prevalencia de anticuerpos IgG fue de 65%.
  - La prevalencia de anticuerpos IgM fue de 9.1%.
  - 54.9% de las gestantes resultó con patrón asociado a sospecha de etapa crónica.
  - 16.6% de las gestantes resultó con patrón de seronegatividad.
  - 5.1% de las gestantes presentó patrón asociado a sospecha de etapa aguda/subaguda.
  - 3.4% de las gestantes presentó patrón asociado a sospecha de infección actual/subaguda.
  - El 2.3% de las mujeres presentaron valores de IgG indeterminados y el 19.5% presentaron valores de IgM indeterminados.
  - El 32.7% de la población en estudio no se realizó serología para IgM/IgG.

6. Ninguna mujer embarazada se realizó test de avidez IgG.
7. La vía de finalización del embarazo fue en un 56.9% por vía cesárea, con mayor frecuencia de nacimientos a término, peso  $\geq 2,500$  gramos y APGAR 8/9. No se observaron signos ecográficos característicos de toxoplasmosis y las malformaciones congénitas ocurrieron en el 1.5% de las gestantes.
8. La presencia de gatos y perros en los hogares presentó una frecuencia similar, y el 45% de las gestantes no eran usuarias de letrinas. No se obtuvo información sobre los hábitos de consumo de carne en ninguna de las mujeres embarazadas. El análisis de estas variables fue limitado por la ausencia de información para las 3 categorías (sin información para mascotas, consumo de carne cruda y uso de letrinas en un 21.5%, 100% y 26.5%, respectivamente) y el tipo investigación de este estudio.

## **Recomendaciones**

### **Al Ministerio de Salud**

Ampliación del abordaje de toxoplasmosis en el embarazo contemplado en la normativa de atención prenatal para el establecimiento de pautas que indiquen las pruebas mandatorias y flujograma de seguimiento durante los controles prenatales.

Elaboración de un flujograma estandarizado y de acceso a nivel nacional para el manejo del embarazo ante la sospecha y/o confirmación de toxoplasmosis materna toxoplasmosis congénita, así como la elaboración de una guía de interpretación de los estudios serológicos de acuerdo a los títulos serológicos obtenidos y trimestre en el cual se realiza.

Aplicación de los métodos de vigilancia epidemiológica en el tamizaje de toxoplasmosis durante el embarazo, con registros disponibles a nivel nacional.

### **Al Hospital Carlos Roberto Huembes**

Elaboración de una guía hospitalaria en base a la técnica de laboratorio disponible que establezca el orden e interpretación de los resultados serológicos para toxoplasmosis.

Capacitación sobre la correcta interpretación y seguimiento de los resultados serológicos IgM/IgG y la evolución de los títulos de las mismas en los diferentes trimestres de embarazo.

Implementación como prueba serológica de rutina la cuantificación de anticuerpos IgG/IgM para una mejor evaluación de los cambios en los títulos serológicos a lo largo del embarazo.

Incorporación del test de avidéz de IgG para los casos que presenten un diagnóstico diferencial entre infección aguda y crónica retardador.

### **A la Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua y Áreas Docentes**

Promoción de investigaciones científicas que permitan ampliar el conocimiento sobre el comportamiento de la toxoplasmosis en las mujeres embarazadas de nuestro país, para una temprana identificación de los factores de riesgo presentes en las gestantes, de la población susceptible y los casos de infección aguda por seroconversión y reinfección que tienen lugar durante el embarazo.

Divulgación de resultados de estudios clínicos y otras investigaciones médicas nacionales sobre la toxoplasmosis en el embarazo y la toxoplasmosis congénita para contribuir a la mejoría de la calidad de atención y disminución de las seroconversiones que pasan desapercibidas.



## Referencias

- Aguayo Escobar, A. A. (2013). *“PREVALENCIA DE TOXOPLASMOSIS Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN EMBARAZADAS QUE ACUDEN AL PRIMER CONTROL PRENATAL EN EL CENTRO DE SALUD DE QUERO, PROVINCIA TUNGURAHUA.* Ambato, Ecuador: Universidad Técnica de Ambato.
- Alava Cantos, F. E., & Flores Gilces, F. F. (2011). *TOXOPLASMOSIS DIAGNOSTICADA POR EL MÉTODO DE ELISA EN MUJERES EMBARAZADAS QUE ASISTEN AL HOSPITAL DE EL EMPALME EN EL PERIODO COMPRENDIDO DE ENERO A JUNIO DEL 2011.* Babahoyo, Los Ríos, Ecuador: Universidad Técnica de Babahoyo.
- Alvarado-Esquivel, C., Terrones-Saldívar, M., Hernández-Tinoco, J., Muñoz-Terrones, M. E., Gallegos-González, R. O., Sánchez-Anguiano, L. F., . . . Estrada-Martínez, S. (07 de June de 2016). Seroepidemiology of *Toxoplasma gondii* in pregnant women in Aguascalientes City, Mexico: a cross-sectional study. *BMJ Open*, pág. e012409.
- Andiappan, H., Nissapatorn, V., Sawangjaroen, N., Chemoh, W., Lau, Y. L., Kumar, T., . . . Chandeying, V. (2014). Toxoplasma infection in pregnant women: a current status in Songklanagarind hospital, southern Thailand. *Parasites & Vectors | BioMed Central*, pág. 7:239.
- Andiappan, H., Nissapatorn, V., Sawangjaroen, N., Htut Nyunt, M., Lau, Y.-L., Khaing, S. L., . . . bin Mat Adenan, N. A. (2014). Comparative study on Toxoplasma infection between Malaysian and Myanmar pregnant women. *Parasites & Vectors | BioMed Central*, pág. 7:564.
- Aragón Jerez, C. M. (2014). *UTILIDAD DE CLINDAMICINA Y AZITROMICINA EN EL MANEJO DE TOXOPLASMOSIS EN PACIENTES EMBARAZADAS, SERVICIO DE GINECO-OBSTETRICIA, HOSPITAL MILITAR. JULIO 2012 A JULIO 2014.* Managua, Nicaragua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua.
- Baquero-Artigao, F., del Castillo Martín, F., Fuentes Corripio, I., Goncé Mellgren, A., Fortuny Guasch, C., de la Calle Fernández-Miranda, M., . . . Ramos Amador, J. (23 de Enero de 2013). Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita. *ANALES DE PEDIATRÍA*, págs. 116.e1-116.e16.
- Benavente, E. M. (2016). *Comportamiento de las malformaciones congénitas en la sala de neonatología del Hospital Alemán Nicaraguense, durante julio 2015 a enero 2016.* Managua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua.
- Bessieres, M., Berrebi, A., Cassaing, S., Fillaux, J., Cambus, J., Berry, A., . . . Magnaval, J. (March de 2009). Diagnosis of congenital toxoplasmosis: prenatal and neonatal evaluation of methods used in Toulouse University Hospital and incidence of congenital toxoplasmosis. *Mem Inst Oswaldo Cruz*, págs. Vol. 104(2): 389-392.

- Botero, D., Restrepo, M., Ángel, R., Parra, G. J., & Restrepo, A. (2012). *Parasitosis humanas*. Medellín, Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas.
- Brooks, G. F., Carroll, K. C., Butel, J. S., Morse, S. A., & Mietzner, T. A. (2011). *JAWETZ, MELNICK Y ADELBERG. Microbiología médica* (25 ed.). México D.F.: McGraw Hill.
- Campello Porto, L., & Duarte, E. C. (13 de January de 2012). Association between the risk of congenital toxoplasmosis and the classification of toxoplasmosis in pregnant women and prenatal treatment in Brazil, 1994–2009. *International Journal of Infectious Diseases*, págs. e480-e486.
- Castro, A., Góngora, A., & González, M. (23 de Mayo de 2008). Seroprevalencia de anticuerpos a *Toxoplasma gondii* en mujeres embarazadas de Villavicencio, Colombia. *Revista ORINOQUIA*, pág. Volumen 12.
- Chaudrhy, S. A., Gad, N., & Koren, G. (Abril de 2014). Toxoplasmosis and pregnancy. *Canadian Family Physician / Motherisk Update*, págs. Vol. 60 pp. 3634-336.
- Chemla, C., Villena, I., Aubert, D., Hornoy, P., Dupouy, D., Leroux, B., . . . Pinon, J. (Marzo de 2002). Preconception Seroconversion and Maternal Seronegativity at Delivery Do Not Rule Out the Risk of Congenital Toxoplasmosis. *CLINICAL AND DIAGNOSTIC LABORATORY IMMUNOLOGY*, 9(2), págs. p. 489-490.
- CODENI. (2012). *Embarazos en Adolescentes*. Obtenido de Federación Coordinadora Nicaraguense de ONG que Trabaja con la Niñez y la Adolescencia: <http://www.codeni.org.ni/proteccion-especial/embarazos-en-adolescentes/embarazos-en-adolescentes/>
- Comité de Expertos de la Organización Mundial de la Salud. (1996). *Modelo OMS de información sobre prescripción de medicamentos*. Ginebra: OMS.
- Cong, W., Dong, X.-Y., Meng, Q.-F., Zhou, N., Wang, X.-Y., Huang, S.-Y., . . . Qian, A.-D. (2015). *Toxoplasma gondii* Infection in Pregnant Women: A Seroprevalence and Case-Control Study in Eastern China. *Hindawi Publishing Corporation / BioMed Research Internationa*, págs. Volume 2015, article ID 170278, 6 pages.
- da Silva, M. G., Vinaud, M. C., & de Castro, A. M. (11 de November de 2015). Prevalence of toxoplasmosis in pregnant women and vertical transmission of *Toxoplasma gondii* in patients from basic units of health from Gurupi, Tocantins, Brazil, from 2012 to 2014. *PLoS ONE*, pág. e0141700.
- Diagnóstica Internacional S.A. de C.V. (s.f.). *Toxoplasma IgM, Toxoplasma IgG*. California: International Immuno-Diagnostics.
- Díaz, L., Zambrano, B., Chacón, G., Rocha, A., & Díaz, S. (Septiembre de 2010). Toxoplasmosis y embarazo. *Revista de Obstetricia y Ginecología de Venezuela*, 70(3), págs. 190-205. Obtenido de

[http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0048-77322010000300006&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322010000300006&lng=es&tlng=es).

- Dirección General de Extensión de la Calidad de la Atención. (Enero de 2013). *Normativa - 106 Manual para el Llenado de la Historia Clínica Perinatal (HCP)*. Managua: Ministerio de Salud. Obtenido de Ministerio de Salud:  
<http://www.minsa.gob.ni/index.php/repository/Descargas-MINSA/Direcci%C3%B3n-General-de-Regulaci%C3%B3n-Sanitaria/Normas-Protocolos-y-Manuales/Normas-2013/>
- Dupouy-Camet, J. (1997). Immunopathogenesis of Toxoplasmosis in Pregnancy. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 121-127.
- Findal, G., Helbig, A., Haugen, G., Jennum, P. A., & Stray-Pederson, B. (2017). Management of suspected primary *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women in Norway: twenty years of experience of amniocentesis in a low-prevalence population. *BMC Pregnancy and Childbirth*, pág. 17:127.
- Flegr, J., Prandota, J., Sovickova, M., & Israili, Z. H. (24 de Marzo de 2014). Toxoplasmosis – A Global Threat. Correlation of Latent Toxoplasmosis with Specific Disease Burden in a Set of 88 Countries. *PLoS ONE*, pág. Volume 9 | e90203.
- Gelaye, W., Kebede, T., & Hailu, A. (03 de March de 2015). High prevalence of anti-toxoplasma antibodies and absence of *Toxoplasma gondii* infection risk factors among pregnant women attending routine antenatal care in two Hospitals of Addis Ababa, Ethiopia . *International Journal of Infectious Diseases*, págs. 41-45.
- Genco, F., Lanzarini, P., Chiaretto, M., Prestia, M., & Meroni, V. (2015). *Early diagnosis of acute toxoplasmosis in IgG negative IgM positive pregnant women*. Pavia, Italy: SC Micobiologia e Virologia Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo Pavia.
- Liu, Q., Ze-Dong, W., Si-Yang, H., & Xing-Quan, Z. (2015). Diagnosis of toxoplasmosis and typing of *toxoplasma gondii*. *Parasites & Vectors*, pág. 8:292. Obtenido de Parasites and Vectors.
- López Talavera, V. J. (2015). *ALTERACIONES HISTOPATOLÓGICAS PLACENTARIAS EN NACIMIENTOS DE GESTANTES CON TOXOPLASMOSIS EN HOSPITAL BERTHA CALDERÓN ROQUE MANAGUA, MAYO A DICIEMBRE 2014*. Managua, Nicaragua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua.
- Mandelbrot, L. (Diciembre de 2012). Toxoplasmosis y embarazo. *EMC - Ginecología y Obstetricia*, 50(4), págs. 1-12. Obtenido de [http://dx.doi.org/10.1016/S1283-081X\(14\)69287-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1283-081X(14)69287-0)
- Martínez Méndez, D., Martínez Leal, E., Oberto, L., & Navas Yamarte, P. (Junio de 2009). Seroprevalencia de la toxoplasmosis en mujeres que asistieron al Hospital Dr. Rafael Gallardo. Coro, estado Falcón. *Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología*, 29(1), 49-51. Obtenido de Revista de la Sociedad Venezolana de Microbiología:  
[http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1315-25562009000100010](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1315-25562009000100010)

- Martínez Vilela, M. E., & Palomeque Cabrera, K. I. (2015). *SEROPREVALENCIA ANTI TOXOPLASMA GONDII Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS EN EMBARAZADAS ATENDIDAS EN EL CENTRO DE SALUD PUMAPUNGO – CUENCA, 2015*. Cuenca, Ecuador: Universidad de Cuenca.
- Ministerio de Salud. (2008). *Normativa 011: Normas y Protocolos para la atención prenatal, parto, recién nacido/a y puerperio de bajo riesgo*. Managua: Gobierno de Reconciliación y Unidad Nacional.
- Ministerio de Salud. (2013). *Normativa 108: Guía Clínica para la Atención del Neonato*. Managua: Gobierno de Reconciliación y Unidad Nacional.
- Muñoz Batet, C., Guardia Llobet, C., Juncosa Morros, T., Viñas Domenech, L., Sierra Soler, M., Sanfeliu Safa, I., . . . Barranco Romeu, M. (11 de Marzo de 2004). Toxoplasmosis y embarazo. Estudio multicéntrico realizado en 16.362 gestantes de Barcelona. *Med Clin (Barc)*, págs. 26-30.
- Ortiz Zavala, A. L. (2016). *Comportamiento clínico de la toxoplasmosis en pacientes que asisten a control prenatal en el Hospital Carlos Roberto Huembes - Policía Nacional en el período del 1 enero 2015 - 31 Dic 2016*. Managua, Nicaragua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua.
- Paternina Vivero, C. (24 de Octubre de 2013). *Guía de manejo de toxoplasmosis en el embarazo*. (A. B. (Asbog), Ed.) Obtenido de Secretaría Distrital de Salud de Bogotá, D.C.: <http://www.saludcapital.gov.co/DDS/Paginas/GuiasAtencion.aspx>
- Robert-Gangneux, F., & Dardé, M.-L. (2012). Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. *Clinical Microbiology Reviews*, págs. p. 265 - 296.
- Rosso, F., T. Les, J., Agudelo, A., Villalobos, C., Chavez, J., Tunubala, G. A., . . . Montoya, J. (2008). Prevalence of Infection with *Toxoplasma gondii* among Pregnant Women in Cali, Colombia, South America. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, págs. pp. 504-508.
- Ruíz Flores, A. I. (2013). *FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A TOXOPLASMOSIS EN MUJERES EMBARAZADAS ATENDIDAS EN LA UNIDAD DE CONTROL PRENATAL DEL CENTRO DE SALUD LUIS LAZO, CIUDAD DE EL PARAÍSO, HONDURAS, PRIMER TRIMESTRE 2013*. Nueva Segovia, Nicaragua: Universidad Nacional de Nicaragua.
- Ruiz Salgado, K. P. (2015). *SEROPREVALENCIA DE TOXOPLASMOSIS EN PACIENTES EMBARAZADAS ATENDIDAS EN EL HOSPITAL BERTHA CALDERÓN ROQUE. MANAGUA, NICARAGUA, 1° DE ENERO 2014 AL 31 DE DICIEMBRE DEL 2015*. Managua, Nicaragua: Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua.
- Salgado Almario, J., Montero Pérez, Y., Orozco Méndez, K., Mercado, Y. A., Blanco Tuiran, P., & VertelMorinson, M. (2015). *Seroprevalencia y Factores de Riesgo de la*

*Toxoplasmosis en Gestantes de Sincelejo - Sucre, Colombia.* Armenia, Colombia: XXV Simposio Internacional de Estadística 2015.

- Sroka, S., Barterlheimer, N., Winter, A., Heukelbach, J., Ariza, L., Ribeiro, H., . . . Liesenfeld, O. (2010). Prevalence and Risk Factors of Toxoplasmosis among Pregnant Women in Fortaleza, Northeastern Brazil. *The American Society of Tropical Medicine and Hygiene*, págs. pp. 528-533.
- Stajner, T., Bobic, B., Klun, I., Nikolic, A., Srbljanovic, J., Uzelac, A., . . . Djurkovic-Djakovic, O. (March de 2016). Prenatal and Early Postnatal Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis in a Setting With No Systematic Screening in Pregnancy. *Medicine / Institute for Medical Research, University of Belgrade*, págs. Volume 95, Number 9, pp. 1-8.
- Torgerson, P. R., & Mastroiacovo, P. (Julio de 2013). La carga global de la toxoplasmosis congénita: una revisión sistemática. *Boletín de la Organización Mundial de la Salud*, 91(7), págs. 465-544. Obtenido de Organización Mundial de la Salud: <http://www.who.int/bulletin/volumes/91/7/12-111732-ab/es/>
- Torgerson, P. R., & Mastroiacovo, P. (03 de Mayo de 2013). *The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review*. Obtenido de World Health Organization: <http://www.who.int/bulletin/volumes/91/7/12-111732/en/#>
- Winking, H., Thamm, M., Stark, K., Aebischer, T., & Seeber, F. (03 de March de 2016). Prevalence, incidence estimations, and risk factors of *Toxoplasma gondii* infection in Germany: a representative, cross-sectional, serological study. *SCIENTIFIC REPORTS*, pág. doi: 10.1038/srep22551.

## Anexos

### Anexo 1

Seroprevalencia de infección por *Toxoplasma gondii* en mujeres embarazadas que asisten al control prenatal en el Hospital Carlos Roberto Huembes en el período enero a junio de 2017.

#### 1. Datos generales

Edad: \_\_\_\_\_ años  
 Procedencia:  Rural  Urbana  
 Escolaridad: \_\_\_\_\_  
 Ocupación: \_\_\_\_\_

#### 2. Antecedentes gineco-obstétricos

Gestas previas:  Primer embarazo  2  3  4 o más  
 Abortos:  No  1  Más de 1  
 Muertes fetales:  No  1  Más de 1  
 Parto vía vaginal:  No  1  2 o más  
 Parto vía cesárea:  No  1 cesárea anterior  2 o más  
 Edad gestacional a la captación:  I trimestre  II trimestre  III trimestre  
 Número de controles prenatales : \_\_\_\_\_

#### 3. Serología y tamizaje prenatal

Toxotest previo a embarazo:  No  Sí, resultado:  Negativo  Positivo  
 Toxotest realizados durante embarazo:  Ninguno  1  2  3 o más  
 Test de avidéz durante embarazo:  No realizado  Realizado

Toxotest cualitativo:
<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> Positivo
<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> Negativo

	Toxotest IgG:	Toxotest IgM:
	<input type="checkbox"/> No	<input type="checkbox"/> No
<input type="checkbox"/> I trimestre	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> ≤ 0.90	<input type="checkbox"/> Sí <input type="checkbox"/> ≤ 0.90
<input type="checkbox"/> II trimestre	<input type="checkbox"/> 0.91 –	<input type="checkbox"/> 0.91 –
<input type="checkbox"/> III trimestre	<input type="checkbox"/> 0.99	<input type="checkbox"/> 0.99
	<input type="checkbox"/> ≥ 1	<input type="checkbox"/> ≥ 1

#### 4. Resultados perinatales

Vía de finalización del embarazo:  Vía vaginal  Vía cesárea  
 Edad gestacional al nacimiento: \_\_\_\_\_ semanas de gestación  
 Signos ecográficos prenatales:  Ninguno  Sí, especifique: \_\_\_\_\_  
 Peso al nacer:  ≥4,000 gr  ≥2,500 gr  <2,500 gr  <1,500 gr  <1,000 gr  
 APGAR: 1 minuto: \_\_\_/10 5 minutos: \_\_\_/10  
 Malformaciones congénitas:  No  Sí, especifique: \_\_\_\_\_

#### 5. Factores asociados presentes

Mascotas:  No  Sí, especifique: \_\_\_\_\_  
 Consumo de carne cruda:  No  Sí  
 Uso de letrina:  No  Sí

## Anexo 2 Tablas de resultados

Tabla 1

*Características sociodemográficas de las mujeres embarazadas que asistieron a control prenatal en el periodo enero a junio de 2017*

Características sociodemográficas	Frecuencia (n=260)	Porcentaje
<b>Edad</b>		
Menor de 20 años	4	1.5%
20 a 24 años	55	21.2%
25 a 29 años	93	35.8%
30 a 34 años	82	31.5%
Mayor o igual a 35 años	26	10%
<b>Procedencia</b>		
Rural	35	13.5%
Urbano	225	86.5%
<b>Escolaridad</b>		
Analfabeta	2	0.8%
Primaria	27	10.4%
Secundaria	113	43.5%
Universitaria	114	43.8%
Técnico medio	4	1.5%
<b>Ocupación</b>		
Ama de casa	48	18.5%
Estudiante	6	2.3%
Operaria	114	43.8%
Comerciante	7	2.7%
Profesional	85	32.7%

*Fuente:* Expediente clínico de pacientes en estudio.

Tabla 2

*Antecedentes gineco-obstétricos de las mujeres embarazadas que asistieron a control prenatal en el periodo enero a junio de 2017*

Antecedentes gineco-obstétricos	Frecuencia (n=260)	Porcentaje
<b>Gestas previas</b>		
Pimigesta	71	27.3%
Bigesta	101	38.8%
Trigesta	54	20.8%
Multigesta	34	13.1%
<b>Abortos</b>		
Ninguno	211	81.2%
Uno	40	15.3%
Más de uno	9	3.5%
<b>Muertes fetales</b>		
Ninguno	260	100%
Uno	0	0%
Más de uno	0	0%
<b>Partos vía vaginal</b>		
Ninguno	143	55%
Uno	68	26.2%
Dos o más	49	18.8%
<b>Partos vía cesárea</b>		
Ninguno	192	73.8%
Una cesárea anterior	54	20.8%
Dos o más cesáreas anteriores	14	5.4%
<b>Semanas de gestación a la captación</b>		
I trimestre	176	67.7%
II trimestre	69	26.5%
III trimestre	15	5.8%
<b>Número de controles prenatales realizados</b>		
1 a 2	11	4.2%
3 a 4	48	18.5%
Más de 5	201	77.3%

*Fuente:* Expediente clínico de pacientes en estudio.



Tabla 3

*Antecedente de exposición a toxoplasmosis por toxotest cualitativo previo al embarazo de las mujeres que asistieron a control prenatal en el periodo enero a junio de 2017*

Toxotest cualitativo	Frecuencia	Porcentaje
Reactivo	20	7.7%
No reactivo	17	6.5%
No se realizó	223	85.8%
<b>Total</b>	260	100%

*Fuente:* Expediente clínico de pacientes en estudio.

Tabla 4

*Total de toxotest realizados durante período gestacional en las mujeres embarazadas que asistieron a control prenatal en el periodo enero a junio de 2017*

	Frecuencia	Porcentaje
1	88	33.9%
2 o más	172	66.1%
<b>Total</b>	260	100%

*Fuente:* Expediente clínico de pacientes en estudio.

Tabla 5

*Resultado serológico de toxotest cualitativo realizado en el período de captación del embarazo actual de las mujeres que asistieron a control prenatal en el periodo enero a junio de 2017*

	Frecuencia	Porcentaje
Reactivo	200	76.9%
No reactivo	53	20.4%
No se realizó	7	2.7%
<b>Total</b>	260	100%

*Fuente:* Expediente clínico de pacientes en estudio.

Tabla 6

*Resultado serológico de toxotest cualitativo según trimestre de gestación realizado en período de captación en las mujeres que asistieron a control prenatal en el periodo enero a junio de 2017*

		<b>Trimestre (n = 253)</b>							
		<b>I trimestre</b>		<b>II trimestre</b>		<b>III trimestre</b>		<b>Total</b>	
		<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Test cualitativo</b>	Reactivo	122	48.2%	60	23.7%	18	7.1%	200	79
	No reactivo	32	12.6%	14	5.5%	7	2.9%	53	21
<b>Total</b>		154	60.8%	74	29.2%	25	10%	253	100

*Fuente:* Expediente clínico de pacientes en estudio.

Tabla 7

*Resultado serológico de anticuerpo anti-toxoplasma IgG realizado durante período gestacional de las mujeres que asistieron a control prenatal en el periodo enero a junio de 2017*

	Frecuencia	Porcentaje
Si se realizó		
Positivo	112	43.1%
Indeterminado	4	1.5%
Negativo	59	22.7%
	<b>175</b>	<b>67.3%</b>
No se realizó	<b>85</b>	<b>32.7%</b>
<b>Total</b>	<b>260</b>	<b>100%</b>

*Fuente:* Expediente clínico de pacientes en estudio.

Tabla 8

*Resultado serológico de anticuerpo anti-toxoplasma IgG según trimestre de realización en las mujeres que asistieron a control prenatal en el periodo enero a junio de 2017*

**Trimestre (n = 175)**

	<b>I trimestre</b>		<b>II trimestre</b>		<b>III trimestre</b>		<b>Total</b>	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Positivo	33	18.9%	55	31.4%	24	13.7%	112	64%
Indeterminado	3	1.7%	0	0%	1	0.6%	4	2.3%
Negativo	27	15.4%	21	12%	11	6.3%	59	33.7%
<b>Total</b>	<b>63</b>	<b>36%</b>	<b>76</b>	<b>43.4%</b>	<b>36</b>	<b>20.6%</b>	<b>175</b>	<b>100%</b>

*Fuente:* Expediente clínico de pacientes en estudio.

Tabla 9

*Resultado serológico de toxoplasma IgM realizado en las mujeres embarazadas que asistieron a control prenatal en el periodo enero a junio de 2017*

	Frecuencia	Porcentaje
Sí se realizó		
Positivo	16	6.2%
Indeterminado	34	13.1%
Negativo	125	48%
	<b>175</b>	<b>64.3</b>
No se realizó	<b>85</b>	<b>32.7%</b>
<b>Total</b>	<b>260</b>	<b>100%</b>

*Fuente:* Expediente clínico de pacientes en estudio.

Tabla 10

*Resultado serológico de toxoplasma IgM según trimestre realizado en las mujeres embarazadas que asistieron a control prenatal en el periodo enero a junio de 2017*

	<b>I trimestre</b>		<b>II trimestre</b>		<b>III trimestre</b>		<b>Total</b>	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Positivo	8	4.6%	5	2.8%	3	1.7%	16	9.1%
Indeterminado	24	13.7%	8	4.6%	2	1.2%	34	19.5%
Negativo	30	17.1%	64	36.6%	31	17.7%	125	71.4%
<b>Total</b>	<b>62</b>	<b>35.4%</b>	<b>77</b>	<b>44%</b>	<b>36</b>	<b>20.6%</b>	<b>175</b>	<b>100%</b>

*Fuente:* Expediente clínico de pacientes en estudio.



Tabla 11

Resultados serológicos IgM/IgG realizados durante tamizaje prenatal en las mujeres embarazadas que acudieron a control prenatal en el periodo enero a junio de 2017

IgG (n= 175)		IgM (n = 175)															Total IgG				
		I trimestre						II trimestre						III trimestre							
		≤0.90		0.91 – 0.99		≥1		≤0.90		0.91 – 0.99		≥1		≤0.90		0.91 – 0.99			≥1		
n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%				
I trimestre	≤ 0.90	8	4.6	13	7.4	6	3.4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	27	15.4	
	0.91 – 0.99	0	0	2	1.1	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3	1.7	
	≥1	22	12.6	9	5.1	1	0.6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	32	18.3	
II trimestre	≤ 0.90	0	0	0	0	0	0	12	6.9	7	4	2	1.1	0	0	0	0	0	21	12	
	0.91 – 0.99	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
	≥1	0	0	0	0	0	0	52	29.7	1	0.6	3	1.7	0	0	0	0	0	56	32	
III trimestre	≤ 0.90	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	9	5.1	1	0.6	1	0.6	11	6.3
	0.91 – 0.99	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0.6	0	0	1	0.6
	≥1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	22	12.6	0	0	2	1.1	24	13.7
<b>Total IgM</b>		30	17.1	24	13.7	8	4.6	64	36.6	8	4.6	5	2.8	31	17.7	2	1.2	3	1.7	175	100

Nota. Interpretación de títulos de corte: índice para toxo M y toxo G ≤.90 seronegativo, 0.91 – 0.99 indeterminado, ≥1 seropositivo.

Verde: casos IgM negativa/ IgG negativa

Azul: casos negativa/ IgG positiva

Rojo: casos IgM positiva/ IgG negativa e IgM positiva/ IgG positiva

Fuente: Expediente clínico de pacientes en estudio.

Tabla 12

*Test de avidez realizado durante período gestacional en las mujeres embarazadas que asistieron a control prenatal en el periodo enero a junio de 2017*

	Frecuencia	Porcentaje
Realizado	0	0%
No realizado	260	100%
<b>Total</b>	260	100%

*Fuente:* Expediente clínico de pacientes en estudio.

Tabla 13

*Vía de finalización del embarazo de las mujeres que asistieron a control prenatal en el periodo enero a junio de 2017*

	Frecuencia	Porcentaje
Vía vaginal	112	43.1%
Vía cesárea	148	56.9%
<b>Total</b>	<b>260</b>	<b>100%</b>

*Fuente:* Expediente clínico de pacientes en estudio.

Tabla 14

*Edad gestacional alcanzada al nacimiento en las mujeres embarazadas que asistieron a control prenatal en el periodo enero a junio de 2017*

	Frecuencia	Porcentaje
Pretérmino	25	9.6%
A término	234	90%
Postérmino	1	0.4%
<b>Total</b>	<b>260</b>	<b>100%</b>

*Fuente:* Expediente clínico de pacientes en estudio.

Tabla 15

*Signos ecográficos encontrados en ultrasonido obstétrico en las mujeres embarazadas que asistieron a control prenatal en el periodo enero a junio de 2017*

	Frecuencia	Porcentaje
Dilatación ventricular	0	0%
Lesiones densas intracerebrales	0	0%
Signos extracerebrales	0	0%
Otros	14	5.4%
Ningún signo	246	94.6%
<b>Total</b>	<b>260</b>	<b>100%</b>

*Nota.* 3.4% (n=9) oligoamnios moderado a severo, 0.4% (n=1) anencefalia, 0.4% (n=1) restricción del crecimiento intrauterino, 0.4% (n=1) ausencia de arteria umbilical izquierda, 0.8% (n=2) agenesia renal unilateral.

*Fuente:* Expediente clínico de pacientes en estudio.

Tabla 16

*Peso al nacer de los neonatos nacidos de las mujeres embarazadas que asistieron a control prenatal en el periodo enero a junio de 2017*

	Frecuencia	Porcentaje
< 1,000 gramos	1	0.4%
< 1,500 gramos	4	1.5%
< 2,5000 gramos	13	5%
≥ 2,500 gramos	229	88.1%
≥ 4,000 gramos	13	5%
<b>Total</b>	<b>260</b>	<b>100%</b>

*Fuente:* Expediente clínico de pacientes en estudio.

Tabla 17

*APGAR de los recién nacidos de las mujeres embarazadas que asistieron a control prenatal en el periodo enero a junio de 2017*

	Frecuencia	Porcentaje
< 7/8	3	1.2%
7/9	5	1.9%
7/8	1	0.4%
8/9	235	90.4%
9/9	16	6.1%
<b>Total</b>	<b>260</b>	<b>100%</b>

*Fuente:* Expediente clínico de pacientes en estudio.

Tabla 18

*Malformaciones congénitas en los neonatos nacidos de las mujeres embarazadas que asistieron a control prenatal en el periodo enero a junio de 2017*

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	4	1.5%
No	256	98.5%
<b>Total</b>	260	100%

*Fuente:* Expediente clínico de pacientes en estudio.



Tabla 19

*Presencia de mascotas en los hogares de las mujeres embarazadas que asistieron a control prenatal en el periodo enero a junio de 2017*

	Frecuencia	Porcentaje
Gatos	66	25.4%
Perros	77	29.6%
Roedores	6	2.3%
Aves de corral	27	10.4%
Otros	28	10.8%
Sin información	56	21.5%
<b>Total</b>	<b>260</b>	<b>100%</b>

*Fuente:* Expediente clínico de pacientes en estudio.

Tabla 20

*Consumo de carne cruda de las mujeres embarazadas que asistieron a control prenatal en el periodo enero a junio de 2017*

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	0	0%
No	0	0%
Sin información	260	100%
<b>Total</b>	260	100%

*Fuente:* Expediente clínico de pacientes en estudio.

Tabla 21

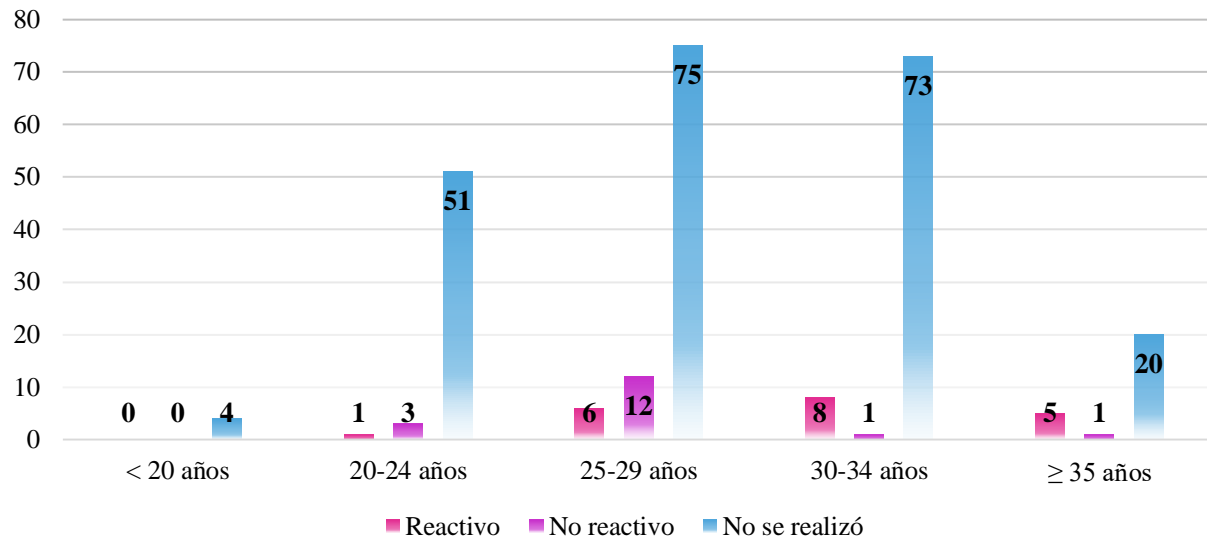
*Uso de letrina en los hogares de las mujeres embarazadas que asistieron a control prenatal en el periodo enero a junio de 2017*

	Frecuencia	Porcentaje
Sí	74	28.5%
No	117	45%
Sin información	69	26.5%
<b>Total</b>	<b>260</b>	<b>100%</b>

*Fuente:* Expediente clínico de pacientes en estudio.

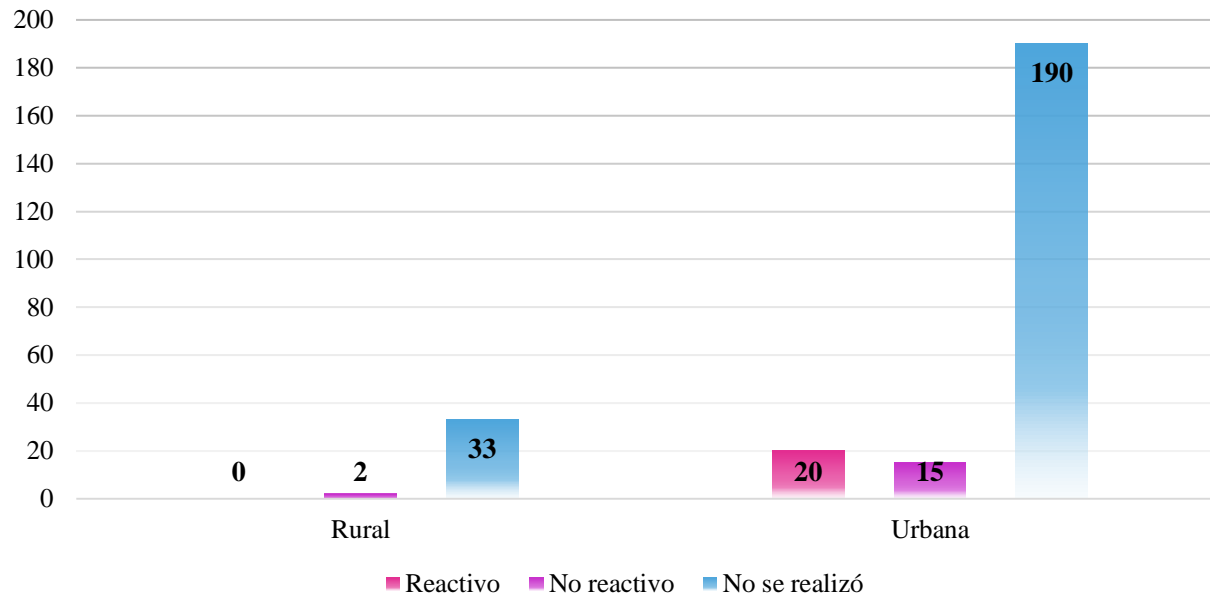
### Anexo 3 Gráficos

#### EDAD MATERNA Y EXPOSICIÓN PREVIA A TOXOPLASMOSIS



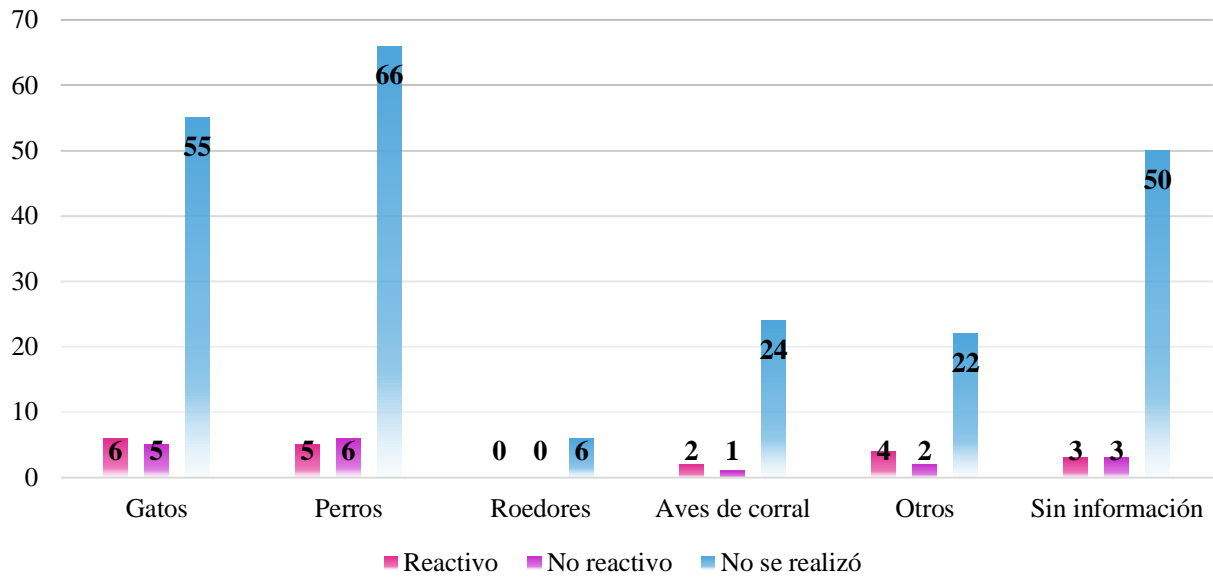
**Gráfico 1** Relación entre edad materna y exposición previa a toxoplasmosis por toxotest cualitativo realizado previo a embarazo. Adaptado de tabla 1 y tabla 3.

## PROCEDENCIA MATERNA Y EXPOSICIÓN PREVIA A TOXOPLASMOSIS



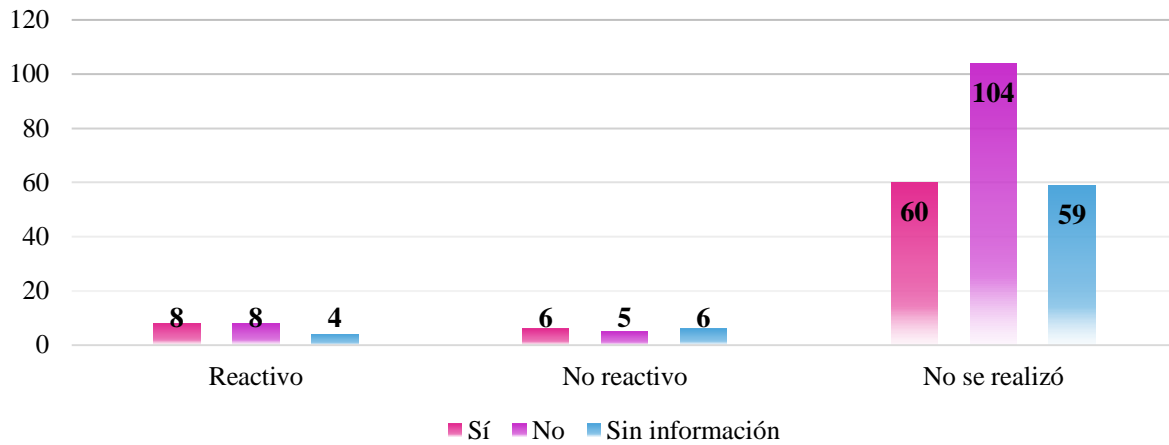
**Gráfico 2** Relación entre procedencia materna y exposición previa a toxoplasmosis por toxotest cualitativo realizado previo a embarazo. Adaptado de tabla 1 y tabla 3.

### PRESENCIA DE MASCOTAS Y EXPOSICIÓN PREVIA A TOXOPLASMOSIS



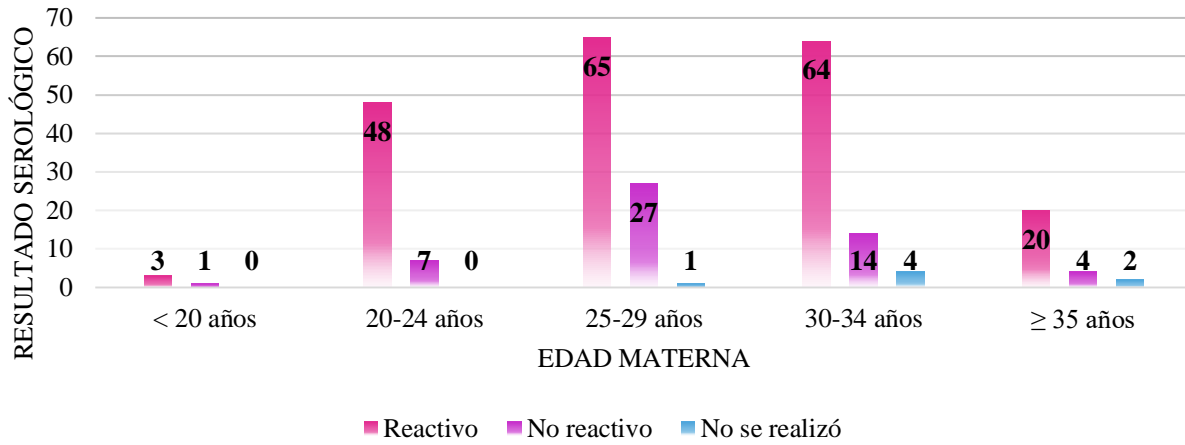
**Gráfico 3** Relación entre presencia de mascotas en el hogar y exposición previa a toxoplasmosis por toxotest cualitativo realizado previo a embarazo. Adaptado de tabla 18 y tabla 3.

### USO DE LETRINA Y EXPOSICIÓN PREVIA A TOXOPLASMOSIS



**Gráfico 4** Relación entre uso de letrina y exposición previa a toxoplasmosis por toxotest cualitativo realizado previo a embarazo. Adaptado de tabla 20 y tabla 3.

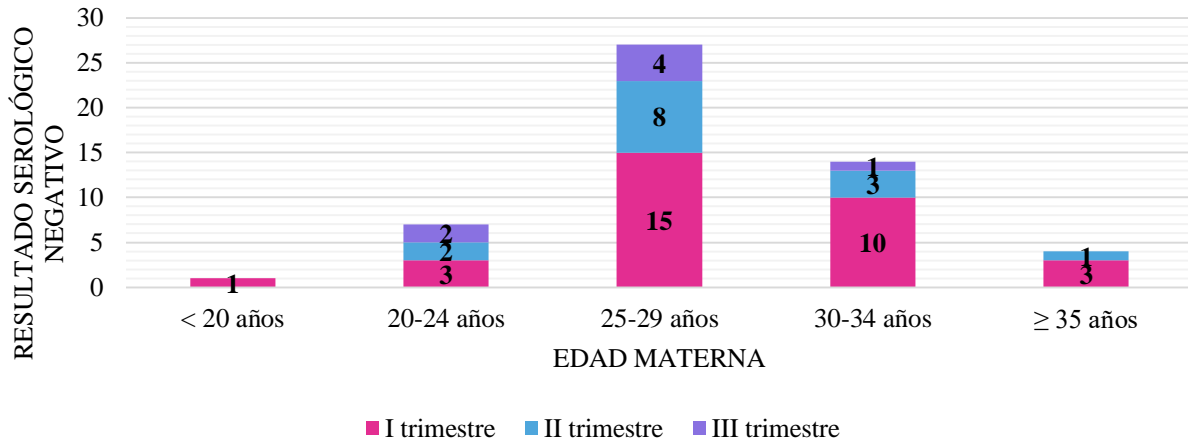
### EDAD Y TAMIZAJE PRENATAL POR TOXOTEST CUALITATIVO A LA CAPTACIÓN



**Gráfico 5** Relación entre edad materna y resultado serológico de toxotest cualitativo realizado a la captación de embarazo durante tamizaje prenatal. Adaptado de tabla 1 y tabla 6.

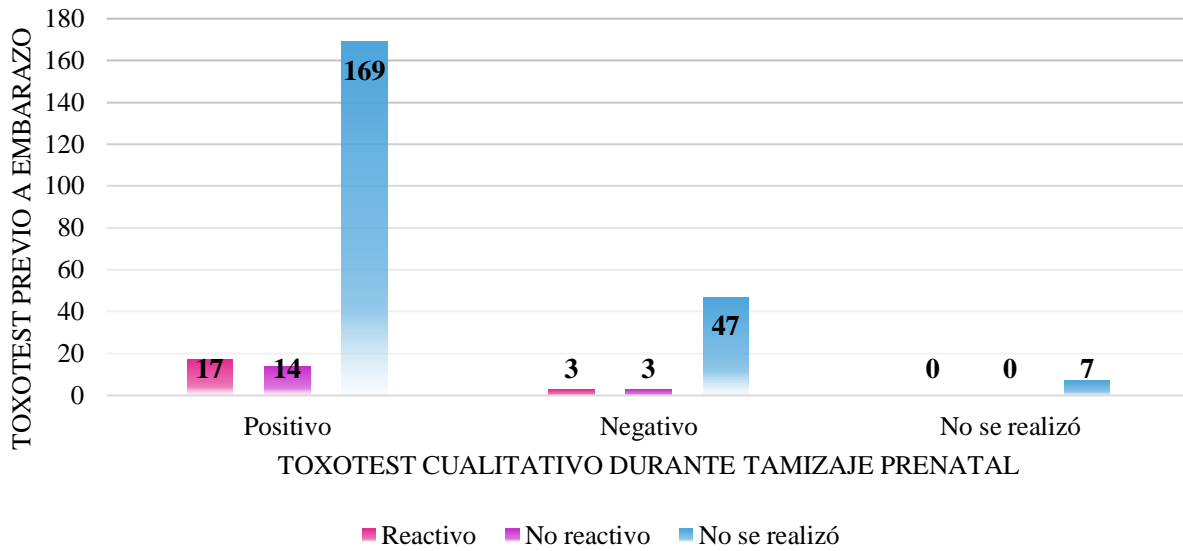


### EDAD MATERNA Y RESULTADO SEROLÓGICO NEGATIVO EN TAMIZAJE PRENATAL



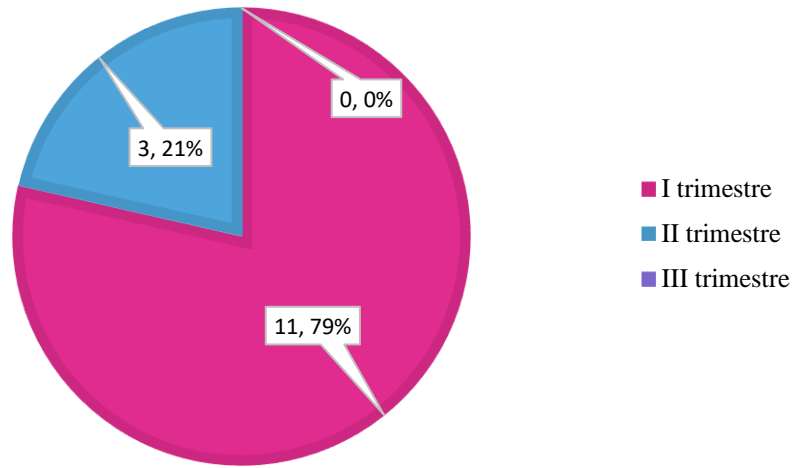
**Gráfico 6** Relación edad de mujeres embarazadas y resultado serológico negativo en toxotest cualitativo realizado a la captación de embarazo. Adaptado de tabla 1 y tabla 6.

## EXPOSICIÓN A TOXOPLASMOSIS PREVIO A EMBARAZO Y RESULTADO SEROLÓGICO CUALITATIVO DE CONTROL DURANTE TAMIZAJE PRENATAL



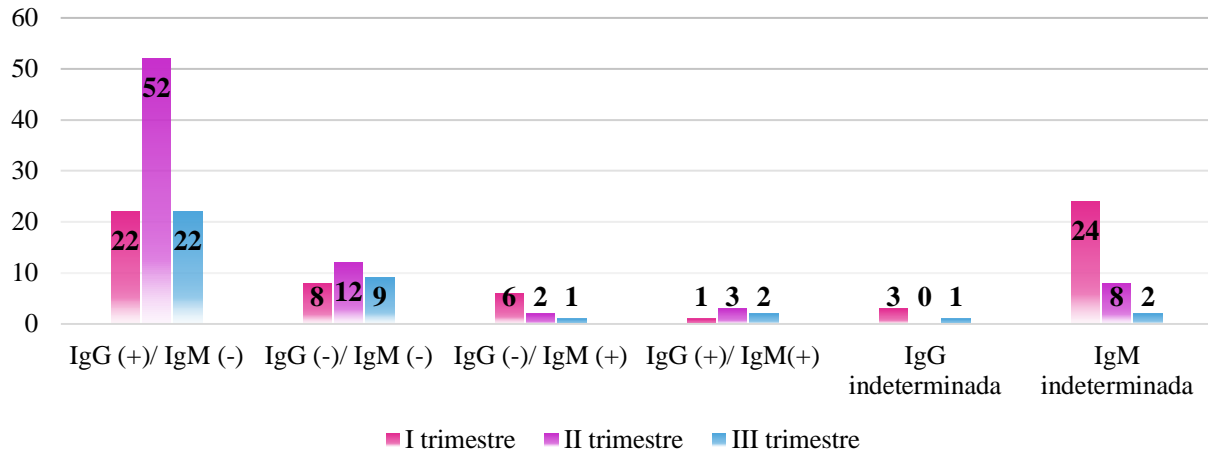
**Gráfico 7** Relación entre la exposición previa a toxoplasmosis por realización de toxotest cualitativo y el resultado de toxotest cualitativo realizado durante tamizaje prenatal para evaluación de seroconversión materna. Adaptado de tabla 3 y tabla 6.

## SEROCONVERSIÓN MATERNA



**Gráfico 8** Seroconversión de toxotest negativos realizado previo a embarazo respecto a toxotest cualitativo realizado durante tamizaje prenatal, según trimestre en el que se realizó. Adaptado de tabla 3 y tabla 6.

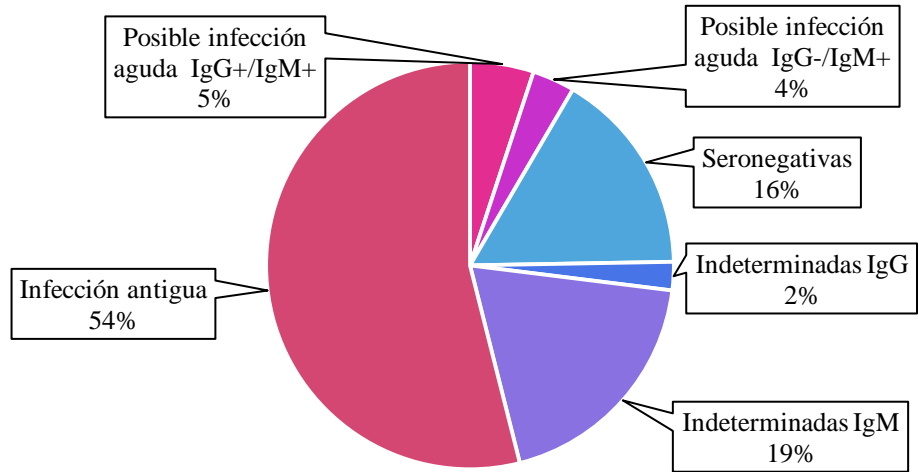
## RESULTADOS SEROLÓGICOS DE TAMIZAJE PRENATAL IGG/IGM



**Gráfico 9** Resultados serológicos de toxoplasma IgM e IgG en relación a patrones de infección manifestados. Adaptado de tabla 11.

*Nota.* Los resultados de toxoplasma IgM, IgG o ambos que resultaron dentro del rango 0.91 – 0.99 se clasificaron dentro de la categoría índice indeterminado.

### ESTADIFICACIÓN DE INFECCIÓN SEGÚN RESULTADO SEROLÓGICO IGG/IGM



**Gráfico 10** Estadificación de infección según resultado serológico de anticuerpo anti.-toxoplasma IgG/IgM realizado durante control prenatal.

avidez