COMPORTAMIENTO DE LA TOXOPLASMOSIS CONGENITA EN LA POBLACION NEONATAL DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA DURANTE EL PERIODO DE OCTUBRE DE 2004 A SEPTIEMBRE DE 2007

CHRISTIAN CAMILO GUZMAN PEREZ
FERNANDO ANTONIO CARDENAS BARRIOS
SERGIO ESTEBAN MORALES

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE CIENCI AS DE LA SALUD
MEDICINA
NEIVA
2007

COMPORTAMIENTO DE LA TOXOPLASMOSIS CONGENITA EN LA POBLACION NEONATAL DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE NEIVA DURANTE EL PERIODO DE OCTUBRE DE 2004 A SEPTIEMBRE DE 2007

Trabajo de investigación, presentado como requisito para obtener el titulo de Médico y Cirujano

CHRISTIAN CAMILO GUZMAN PEREZ
FERNANDO ANTONIO CARDENAS BARRIOS
SERGIO ESTEBAN MORALES

Asesores:
Dr. GILBERTO ASTAIZA
MEDICO EPIDEMIOLOGO

Dr. CARLOS FONSECA
MEDICO PEDIATRA

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
MEDICINA
NEIVA
2007

Nota de aceptación:

_____
_____
_____
_____
_____
_____

_____
Firma presidente del jurado

_____
Firma del jurado

_____
Firma del jurado

Neiva, 27 de Noviembre de 2007.

DEDICATORIA

Este trabajo esta dedicado a mis padres Toño y Elizabeth, a mi hermana Paula, a mi abuelita Pina, a mis tíos Alberto y Guillermo, a Natalia y a todos mis amigos, por estar siempre conmigo y enseñarme las cosa buenas que tiene la vida.

Fernando Antonio

Dedico este trabajo a mis padres, Augusto y Yolanda, mis hermanos Carlos y Jessika y a mi novia Julieth, por apoyarme en mi formación profesional.

Christian Camilo

Dedico este trabajo a mi madre Astrid, a mi hermana, a mi abuela, a mi tía y a mi novia Alejandra, y a todas aquellas personas que han estado junto a mí, brindándome el apoyo para cumplir con mi sueño de ser un profesional.

Sergio Esteban

AGRADECIMIENTOS

Al Doctor Carlos Fonseca, docente de la materia de pediatría, quien nos infundo y compartió su gran interés por este tema.

Al profesor Gilberto Astaiza por brindarnos sus conocimientos en la elaboración de documentos escritos e investigación.

Al Doctor Henry Ostos, quien amablemente nos facilito información para poder desarrollar la investigación.

A la profesora Dolly Castro por enseñarnos los primeros conocimientos asociados al arduo mundo de la investigación.

CONTENIDO

	pág.
INTRODUCCION	17
1. ANTECEDENTES	18
2. DESCRIPCION DEL PROBLEMA	20
3. JUSTIFICACION	23
4. OBJETIVOS	24
4.1 OBJETIVO GENERAL	24
4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS	24
5. MARCO TEORICO	25
5.1 PARASITOLOGÍA	25
5.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	26
5.2.1 Manifestaciones clínicas de la infección en el recién nacido	26
5.3 DIAGNÓSTICO POR LABORATORIO DE LAS INFECCION FETAL Y DEL RECIÉN NACIDO	27
5.3.1 Exámenes serológicos	28
5.3.2 Diagnóstico prenatal de la infección fetal	32
5.4 TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *T. gondii* EN LA EMBARAZADA.	35
5.4.1 Descripción breve de los medicamentos usados en el tratamiento materno de toxoplasmosis congénita	36
5.5 EVALUACIÓN DEL RECIÉN NACIDO CUYA MADRE HIZO SEROCONVERSIÓN DURANTE EL EMBARAZO	37

pág.

5.6 TRATAMIENTO DEL RECIÉN NACIDO 38

5.7 TOXOPLASMOIS CONGENITA EN EMBARAZADAS CON INFECCIÓN POR VIH 40

5.8 PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN CONGÉNITA POR *T. gondii*. 40

5.8.1 Prevención primaria. 40

5.8.2 Prevención secundaria. 42

6. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES 47

7. DISEÑO METODOLOGICO 49

7.1 TIPO DE ESTUDIO 49

7.2 AREA DE ESTUDIO 49

7.3 POBLACION 50

7.4 INSTRUMENTO Y ESTRATEGIA PARA LA RECOLECCION DE DATOS 51

7.5 PROCEDIMIENTOS SEGUIDOS EN LA RECOLECCION DE DATOS 51

7.6 PLAN DE TABULACION DE ANALISIS 52

7.7 FUENTES DE INFORMACION 52

7.8 CONSIDERACIONES ETICAS 52

8. RESULTADOS 53

9. DISCUSION 64

10. CONCLUSIONES 66

11. RECOMENDACIONES 67

BIBLIOGRAFIA 68

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA 69

pág.

ANEXOS 73

LISTA DE TABLAS

pág.

Tabla 1. Tamización serológica inicial con pruebas comerciales disponibles. 32

Tabla 2. Medidas para prevenir la infección primaria por *T.gondii* en mujeres embarazadas. 41

LISTA DE CUADROS

pág.

Cuadro 1. Tratamiento de infección por *T. gondii* en mujeres embarazadas. 35

Cuadro 2. Tratamiento en el recién nacido con diagnostico o sospecha de infección congénita por *T. gondii*. 39

Cuadro 3. Adaptación neonatal (APGAR) de los pacientes con diagnostico de toxoplasmosis congénita, nacidos en el HUN en el periodo de octubre de 2004 a septiembre de 2007. 59

Cuadro 4. Test para la detección de enfermedades infecciosas pertenecientes al TORCH, realizados a los neonatos, nacidos en el HUN, durante el periodo de octubre de 2004 a septiembre de 2007. 60

Cuadro 5. Fármacos utilizados en el periodo gestacional de los neonatos con toxoplasmosis congénita, nacidos en el HUN en el periodo de octubre de 2004 a septiembre de 2007. 62

LISTA DE FIGURAS

pág.

Figura 1. Estrategia de prevención segundaria de evaluación prenatal para la toxoplasmosis. Posible de establecer en Colombia. 44

LISTA DE GRAFICAS

pág.

Gráfica 1. Diagnostico prenatal de la toxoplasmosis congénita utilizando reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en liquido amniótico, según la edad gestacional al momento de la infección materna (semanas). 33

Gráfica 2. Test de anticuerpos tipo IgM de los neonatos con toxoplasmosis congénita, nacidos en el HUN en el periodo comprendió entre octubre de 2004 a septiembre de 2007. 53

Gráfica 3. Test de PCR (reacción en cadena de la polimerasa), en los neonatos con toxoplasmosis congénita, nacidos en el HUN en el periodo comprendido entre octubre de 2004 a septiembre de 2007. 54

Gráfica 4. Manifestaciones clínicas compatibles con toxoplasmosis congénita en los neonatos nacidos en le HUN durante el periodo comprendido entre octubre de 2004 a septiembre de 2007. 54

Gráfica 5. Manifestaciones clínicas seleccionadas por grupos de presentación, en los neonatos con toxoplasmosis congénita, nacidos en el HUN durante el periodo comprendido entre octubre de 2004 a septiembre de 2007. 55

Gráfica 6. Sintomatología encontrada en los neonatos con toxoplasmosis congénita, nacidos en el HUN durante el periodo comprendido entre octubre de 2004 a septiembre de 2007. 55

Gráfica 7. Procedencia de los neonatos con toxoplasmosis congénita, nacidos en el HUN en el periodo comprendido entre octubre de 2004 a septiembre de 2007. 56

Gráfica 8. Edad gestacional al nacimiento de los neonatos con toxoplasmosis congénita, nacidos en el HUN en el periodo comprendido entre octubre de 2004 a septiembre de 2007. 56

Gráfica 9. Método utilizado para establecer la edad gestacional de los neonatos, al momento del parto. 57

pág.

Gráfica 10. Vía del parto de los neonatos con toxoplasmosis congénita, que nacieron en el HUN durante el periodo comprendido entre octubre de 2004 a septiembre de 2007. 58

Gráfica 11. Edad de los recién nacidos al momento del diagnostico de toxoplasmosis congénita, nacidos en el HUN durante el periodo comprendido entre octubre de 2004 a septiembre de 2007. 58

Gráfica 12. Género de los recién nacidos con toxoplasmosis congénita, nacidos en el HUN, durante el periodo comprendido entre octubre de 2004 a septiembre de 2007. 59

Gráfica 13. Peso al nacer de los recién nacidos con toxoplasmosis congénita nacidos en el HUN, en el periodo de octubre de 2004 a septiembre de 2007. 60

Gráfica 14. Valoración de los neonatos por el oftalmólogo, nacidos en el HUN en el periodo comprendido de octubre de 2004 a septiembre de 2007. 61

Gráfica 15. Tratamiento anti toxoplasmosis durante el periodo gestacional de los neonatos con la infección congénita, nacidos en el HUN durante el periodo de octubre de 2004 a septiembre de 2007. 61

Gráfica 16. Tratamiento anti toxoplasma en los neonatos con la infección con la infección congénita, nacidos en el HUN en el periodo de octubre de 2004 a septiembre de 2007. 62

LISTA DE ANEXOS

pág.

Anexo A. Instrumento de recolección de información estudio de toxoplasmosis congénita en el HUN, durante el periodo de octubre de 2004 a septiembre de 2007. 74

Anexo B. Mapa conceptual 75

RESUMEN

OBJETIVOS:

Establecer cuál es el comportamiento de la Toxoplasmosis Congénita, en la población Neonatal, del Hospital Universitario de Neiva; en el periodo comprendido entre octubre de 2004 a septiembre de 2007.

MATERIALES Y METODOS

Se utilizo el registro de historias clínicas de neonatos atendidos en el hospital universitario de Neiva, dentro del periodo de estudio y se aplico un formato de recolección de información con criterios de inclusión: IgM antitoxoplasma positiva, PCR de líquido amniótico positivo durante la gestación o presencia e manifestaciones clínicas compatibles con toxoplasmosis congénita. Las historias que cumplían los criterios fueron incluidas en el estudio para determinar los objetivos de la investigación.

RESULTADOS:

Se tomaron 120 historias clínicas de las cuales 62 cumplían para los criterios de inclusión, 35 de neonatos. En la investigación se encontraron 35 casos nuevos de toxoplasmosis congénita, que ingresaron al estudio por cumplir con los criterios de inclusión, estimándose una incidencia de 5 afecciones por toxoplasmosis congénita por 1000 nacidos vivos en el HUN.

CONCLUSIONES

La incidencia de la enfermedad para el HUN, es similar a la de otros estudios elaborados en países con condiciones geográficas, sociodemográficas y culturales similares a las de Colombia. Los test para detectar la infección congénita en los neonatos utilizados en este estudio son métodos eficientes en el diagnostico de los recién nacidos con esta afección. Las manifestaciones clínicas mas frecuentemente encontradas son las que se presentan en el sistema nervioso central

Palabras Claves: Toxoplasmosis congénita, infección fetal, infección materna, títulos de anticuerpos.

ABSTRACT

OBJETIVE

To establish what is the behavior of Congenital Toxoplasmosis, in the Neonatal population of University Hospital of Neiva, in the period of October 2004 to September 2007.

MATERIALS AND METHODS:

It uses the registration of medical histories of infants treated at the University Hospital in Neiva, within the period of study and apply a format for collecting information with inclusion criteria: antitoxoplasma IgM positive, PCR positive in amniotic fluid during pregnancy or presence clinical manifestations and compatible with congenital toxoplasmosis. The stories that met the criteria were included in the study to identify the targets of the investigation.

RESULTS

It took 120 medical records of which 62 met the inclusion criteria, 35 of hatchlings. The investigation found 35 new cases of congenital toxoplasmosis, which entered the study to meet the inclusion criteria, estimated an incidence of 5 affections for congenital toxoplasmosis per 1000 live births in HUN.

CONCLUSION

The incidence of disease for HUN is similar to that of other studies carried out in countries with geographic, socio-demographic and cultural rights similar to those of Colombia. The tests for detecting congenital infection in infants used in this study are efficient methods in the diagnosis of infants with the condition. Clinical manifestations are most frequently found to be present in the central nervous system.

Key Words: Congenital toxoplasmosis, fetal infection, maternal infection, antibodies.

INTRODUCCION

La toxoplasmosis congénita es una enfermedad perinatal infecciosa, en la cual, durante el embarazo la mujer adquiere la infección por el parasito tisular *Toxoplasma gondii*, evolucionando al traspaso del microorganismo hacia el feto, por vía transplacentaria, el cual puede verse seriamente afectado por los efectos que tiene el *T. gondii* en órganos como el cerebro, la retina, pulmones e hígado, entre otros.

Durante la practica cotidiana en los servicios de atención de neonatos del Hospital Universitario de Neiva, la infección perinatal mas reportada es la causada por el *T. gondii*, por ello la investigación de ésta enfermedad es relevante; puesto que conocer la patología permitirá prevenir el daño que produce en los neonatos en caso de primo-infección materna durante la gestación, debido a que el 75% de estos pacientes son asintomáticos, se hace difícil su intervención oportuna, y por lo tanto puede ocasionar secuelas que afectan el desarrollo normal y disminuye la calidad de vida de personas que podrían ser útiles a la sociedad.

Este trabajo investigativo científico, describe el comportamiento de la toxoplasmosis congénita en los neonatos que fueron atendidos en le Hospital Universitario de Neiva durante el periodo de octubre de 2004 a septiembre de 2007, haciendo énfasis en las características sociodemográficas, clínicas y paraclínicas de la enfermedad en los neonatos.

Este informe de investigación comprende varias partes, se inicia con el reconocimiento de los antecedentes del problema, prosiguiendo con la descripción del problema, la justificación de la investigación, el planteamiento de los objetivos a desarrollar, la consecución del marco teórico con las ultimas actualizaciones sobre el tema, la operacionalización de la variables a estudiar, la organización de la metodología, la obtención de los resultados, el planteamiento de la discusión comparando los resultados del estudio con los obtenidos por otros autores, la elaboración de las conclusiones de la investigación, y la creación de las recomendaciones que se creyeron pertinentes.

1. ANTECEDENTES

Con base en la información de la National Health and Nutrition Examination Survey durante 1989-1994, la incidencia de infección primaria de mujeres embarazadas seronegativas fue 0.27%. Con 4 millones de nacimientos por año y una transmisión general del 33%, aproximadamente 3500 niños infectados podrían nacer en los Estados Unidos cada año.[1]

La estimación directa de infección congénita puede ser derivada cuantificando IgM anti-Toxoplasma sérico en recién nacidos. Sin embargo, esto puede estar subestimando la verdadera incidencia por que los niños con toxoplasmosis pueden no tener IgM demostrable en el 20% de los casos. En Alabama, EUA, la incidencia fue de 0.1 por 1000 nacimientos. Los trabajadores de la salud en Massachusetts comenzaron el screening sérico en 1986. De 1986-1998, un total de 99 casos fueron detectados (incidencia de 1 en 10,000 nacimientos) en Massachusetts, pero por lo menos 6 casos se perdieron en el screening. [8]

Internacionalmente el reporte de la incidencia de la toxoplasmosis congénita esta disminuyendo. La prevalencia de anticuerpos positivos en mujeres embarazadas es a menudo alta fuera de Estados Unidos. La proporción de positividad es del 81% en África, 48% en Tanzania, 23% en Zambia, 53-58% en Argentina, 36% en Austria, 46% en Bélgica, 59% en Chile, 60% en Colombia, mas del 75% en Etiopia, 52% en Francia, y 46% en Guatemala. La estimación de incidencia de la toxoplasmosis congénita es 6 por 1000 nacimientos en Francia, 2 por 1000 nacimientos en Polonia, 7-10 por 1000 nacimientos en Colombia, y 3 por 1000 nacimientos en Eslovenia.[15]

En Colombia, un estudio en el que se evaluó la prevalencia de la enfermedad, y fue publicado en 1988, por la Asociación Colombiana de Facultades de Medicina y el Ministerio de Salud, arrojando un resultado de seropositividad del 47.1% de la población, valor que aumenta con la edad.[4]

El primer estudio nacional sobre toxoplasmosis adquirida durante el embarazo tuvo lugar en 1976 en Medellín con una muestra de 120 gestantes mediante la prueba del colorante (dye test), donde se encontró una tasa de seroconversión (paso de seronegativas a seropositivas), inusitadamente alta si se compara con otros estudios a nivel mundial. Luego, en 1988 los mismos investigadores con la inmunofluorescencia indirecta para IgG (IFI-IgG) encontraron una tasa de 1.7% (IC95%: 0.9-2.5) en 960 madres; aunque en el trabajo no se indicó el criterio utilizado, los autores consideraron que la primera tasa hallada se debió a un brote epidémico en el momento de realizar el estudio. [25]

En la Clínica David Restrepo, Bogotá, Colombia, entre 1978 y 1980 en 1.320 pacientes se encontró una incidencia de 1.3% (IC95%:0.7-1.9)(los autores tampoco señalaron el criterio utilizado) por medio de la técnica IFI-IgG.[6]

En un estudio de Armenia también con IFI-IgG en 896 gestantes hubo 1.3% (IC95%: 0.5-2). En este estudio se utilizó el criterio de aumento en más de 2 títulos en pruebas reactivas para IFI-IgG, entre 2 muestras consecutivas tomadas con un intervalo de 4 semanas. [17]

En un estudio sobre una muestra representativa de todas las gestantes del Quindío, Colombia, con base en un doble criterio de títulos altos y presencia de IgM y de acuerdo con una fórmula aconsejada por Ades, que corrige la mayor duración de la IgM descubierta por las nuevas técnicas de inmunocaptura, se encontró 1.9% (IC95%: 1.2 a 2.8) por 100 susceptibles (seronegativas). [28]

Para hacer los cálculos sobre el número de casos de toxoplasmosis congénita, los autores se han basado en los estudios de Medellín, Bogotá y Armenia. En todos se utilizó la técnica IFI-IgG; el tamaño de la muestra fue similar, así como la tasa de incidencia obtenida. Además, esta tasa se calculó sobre el total del grupo de gestantes (susceptibles y no susceptibles); por ello no se incluyó el último estudio hecho en el Quindío pues la tasa se calculó sólo sobre el número de gestantes susceptibles.[19]

Si se toman en conjunto estos estudios, realizados en diferentes regiones, la tasa de adquisición de la toxoplasmosis en mujeres de población urbana en estado de gestación, de acuerdo con los intervalos de confianza más alto y más bajo, se ubica ente 0.5% y 2.5%[10]. Si se cuenta que no hay programas de salud pública destinados a encontrar casos y ofrecer tratamiento durante el embarazo, 40% de estas madres transmitirán las infecciones a sus niños. Esta cifra de transmisión se ha determinado en varios estudios prospectivos cuando no existe tratamiento antenatal. [11]

Se podría asumir entonces, que por lo menos de 2 a 10 por cada 1.000 nacidos vivos en Colombia tendrían toxoplasmosis congénita. Como se sabe que cada año se presentan 300,000 nuevos nacimientos en el país, entonces entre 600 y 3.000 niños nacerían con la infección congénita, la mayor parte totalmente asintomáticos (450 a 2.250), mientras sólo 150 a 750 presentarían las manifestaciones características en los primeros meses de vida. [12]

2. DESCRIPCION DEL PROBLEMA

La infección por *T. gondii* es una zoonosis que se encuentra mundialmente distribuida y esto la distingue de otras parasitosis que afectan sobre todo a los países tropicales, y no son endémicas en los países desarrollados. Sin embargo, hay variaciones en la prevalencia entre las diversas regiones geográficas del mundo. Estas variaciones parecen correlacionarse con la alimentación y los hábitos higiénicos de las personas, lo cual soporta la ruta oral como el mecanismo más importante de transmisión. Por esto, las diferencias existentes entre los sistemas de crianza de animales para consumo humano, los sistemas de riego de aguas en los cultivos, las costumbres alimentarias de los grupos humanos, y las condiciones higiénicas generales, juegan un papel fundamental en la transmisión de las infecciones por *T. gondii* en cada zona geográfica [16, 17]. Ciertas temperaturas y humedades favorecen la maduración y la supervivencia de los ooquistes. Los climas muy fríos o muy calientes o secos son adversos para el parásito. No existen diferencias en la seroprevalencia de la infección entre ambos géneros, pero aumenta con la edad por el riesgo acumulado de exposición.

Esta infección afecta a los seres humanos, que se pueden infectar generalmente por dos rutas:

- Por ingestión o manipulación de carne cruda o mal cocida (en especial cerdo y cordero) que contienen quistes tisulares y,

- Por ingerir agua, vegetales, frutas o también otros elementos (tierra o arena) contaminados con ooquistes que se excretan en las heces de felinos con la infección.

Casi todas las infecciones pasan inadvertidas en la clínica, lo que hace difícil establecer la ruta específica de transmisión. Recientemente se han descrito en seres humanos varios brotes epidémicos asociados con el consumo de agua no filtrada, y parece que este modo de transmisión es más común de lo que se estima [23, 30].

La transmisión en la lactancia o transmisión directa de humano a humano no se ha descrito, excepto la que ocurre de la madre al feto en el curso de la infección aguda durante el embarazo. En esta infección, la placenta puede ser infectada, y de allí puede infectar al feto. Se cree que cuando ocurre la infección placentaria, puede persistir durante toda la gestación, lo cual pone a riesgo al feto en el resto del embarazo [13].

La infección materna antes del embarazo no supone riesgo para el feto; sin embargo se han descrito excepcionalmente transmisiones en mujeres que se infectaron por lo menos dentro de 3 meses antes de la concepción [14].

El comportamiento de la infección en las mujeres gestantes del mundo es bastante complejo, en Europa diferentes estudios han mostrado variaciones en la incidencia de la infección por *T. gondii* entre países. Así, en Dinamarca, la cifra es 2.9; en Holanda, 3.4; y en Francia, 8.1 por cada 1,000 mujeres embarazadas susceptibles (seronegativas para *T. gondii*), respectivamente. Se ha estimado de modo global una tasa de incidencia (ajustada para un embarazo de nueve meses) de 3 a 10 por cada 1,000 mujeres embarazadas susceptibles [8,12-16].

Considerando que los neonatos son la población que se ve seriamente afectada por la enfermedad, se plantea que el riesgo de que esta población se afecte se relaciona directamente con tres factores:

- La incidencia de la infección aguda en las mujeres durante el embarazo,
- La edad gestacional en la que la mujer embarazada adquirió la infección,
- Los programas de salud pública instituidos para prevenir, diagnosticar y tratar la infección durante el embarazo [3].

Asociándose a una prevalencia mundial de la toxoplasmosis congénita en los recién nacidos que puede variar de 1 a 10 por 10.000 nacidos vivos (NV), sin embargo varía según el área geográfica: Suecia: 1/10000 NV, Brasil: 3/10000 NV, Francia: 10/10000 NV. [16, 23, 30].

En Colombia se estima que podría estar entre 2 y 10 por cada 1.000 NV, lo que representa de 600 a 3000 niños que nacen cada año con infección congénita [15].

Recientemente un estudio en Armenia, Quindío, demostró una alta prevalencia entre 0.2% y 0.8% [7]. En Neiva no se tienen datos puntuales sobre el comportamiento de la enfermedad en los neonatos, sin embargo se esta llevando a cabo en el Hospital Universitario de Neiva, un estudio encaminado a detectar cual es la incidencia de la infección neonatal, utilizando el test de PCR aplicado a sangre del cordón umbilical obtenida luego del corte de este.

El riesgo de manifestaciones clínicas y de secuelas en el feto se relacionan de modo inverso con la edad del embarazo. Las infecciones tempranas de la madre en la primera mitad, tienen menor riesgo de transmisión materno-fetal, pero si se contamina el feto, podrá resultar en infección congénita severa, muerte fetal in útero o aborto espontáneo. Por el contrario, en las infecciones maternas tardías en el embarazo, si el feto se infecta, por lo general resulta en neonatos que parecen

normales. La frecuencia de infección subclínica en neonatos puede ser tan alta como 85%. Esta infección por rareza se descubre, y si no se trata a tiempo, algunos de ellos desarrollarán coriorretinitis en la segunda o tercera décadas de la vida.

El riesgo de desarrollar por lo menos uno de los signos clínicos clásicos (calcificaciones intracraneales, coriorretinitis y/o hidrocefalia) antes de los tres años de edad en el niño congénitamente infectado, tiene una asociación muy fuerte con el momento de la infección materna [28, 29]. Este riesgo es del 61% si la infección ocurrió entre las semanas 13 a 25, y del 9% si la infección ocurrió en la semana 36. [18]

Teniendo en cuenta la historia natural de la enfermedad, el comportamiento de esta a nivel mundial, las consecuencias que tiene en la población de recién nacidos, se decide que el principal problema que se pretende describir es **¿Cuál es el comportamiento de la Toxoplasmosis congénita en la población neonatal del Hospital Universitario de Neiva (HUN), durante el periodo comprendido entre octubre de 2004 a septiembre de 2007?**

3. JUSTIFICACION

Debido a que las infecciones perinatales, son entidades de alta incidencia en el municipio de Neiva, que afectan a los recién nacidos y delimitan su potencial desarrollo, y que además su presencia se relaciona con el hecho de que la salud de toda una población se ve amenazada por el efecto que tienen una inadecuada investigación de las enfermedades prevalentes, bajos niveles de educación, una pobre promoción y prevención, las bajas coberturas del sistema de salud, los malos hábitos ambientales y socioculturales de la población; que directamente van a repercutir en la salud de una comunidad; todos estos factores unidos influyen sobre la incidencia de las enfermedades y el grado de severidad de sus secuelas. El espectro de manifestaciones clínicas de la Toxoplasmosis congénita puede ir desde un 25% de pacientes sintomáticos, a un 75% de pacientes asintomáticos, pero que en un futuro podrían desarrollar lesiones que limiten su calidad de vida. Con el estudio podríamos identificar la incidencia de la toxoplasmosis congénita y se podría dilucidar el comportamiento de la enfermedad durante el periodo de estudio, e implementar algunas bases para el control de la patología y el fomento de posteriores investigaciones que generen avances locales en el tema.

El estudio también hace énfasis en la inclusión de algunos factores presentes en el neonato, que pueden estar involucrados en el desarrollo de la infección y sus posteriores consecuencias, generándose secuelas en distintos sistemas funcionales y generando un detrimento en la adaptación del individuo al entorno. Con la identificación de estos factores, se podrían implementar estrategias tendientes a reconocer a las gestantes que los presenten, y por lo tanto evitar la infección fetal, y además lograr que se instauren tratamientos oportunos para evitar la progresión de la enfermedad y sus secuelas.

Por lo tanto esta investigación permitirá un importante planteamiento teórico, que nos orientara una postura clínica en procura de prevenir las alteraciones propias de la enfermedad. Se pretende resolver un problema real, ya que la infección se da nuestro hospital y se procura dar a conocer la frecuencia del problema en este último. Es importante conocer la historia natural de la Toxoplasmosis Congénita, debido a que se pueden prevenir las secuelas severas e irreversibles diagnosticando tempranamente a la madre gestante que sufre una primoinfección y brindándole un tratamiento oportuno. Además el reconocimiento del padecimiento en cuestión, en el recién nacido también nos da la oportunidad de tratar efectivamente a los pacientes afectados.

4. OBJETIVOS

4.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar el comportamiento de la Toxoplasmosis Congénita, en la población Neonatal, del Hospital Universitario de Neiva; en el periodo comprendido entre octubre de 2004 a septiembre de 2007.

4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS

- Describir las características sociodemográficas reconocidas habitualmente en la población neonatal con toxoplasmosis congénita del Hospital Universitario de Neiva, durante el periodo comprendido entre octubre de 2004 a septiembre de 2007.

- Identificar las características clínicas mas frecuentes en los neonatos con toxoplasmosis congénita nacidos en el Hospital Universitario de Neiva, durante el tiempo delimitado para el estudio.

- Especificar los exámenes paraclínicos más utilizados en la detección de la infección por *T. gondii,* en la población neonatal incluida en el estudio, durante el periodo de octubre de 2004 a septiembre de 2007.

- Reconocer la sintomatología mas frecuente en los neonatos que padecen Toxoplasmosis Congénita, y que nacieron en el Hospital Universitario de Neiva durante el periodo del estudio.

5. MARCO TEORICO

5.1 PARASITOLOGÍA

El Toxoplasma gondii es un protozoario intracelular obligatorio perteneciente a la familia Apicomplexa, subclase Coccidia. Puede adquirir diferentes formas o estadíos como el ooquiste, el taquizoíto, y el quiste. La fase sexuada del parásito tiene lugar en la mucosa intestinal de los felinos (el gato es hospedero definitivo del *T. gondii*), donde los gametocitos dan origen a los ooquistes. Durante la infección aguda, millones de ooquistes son excretados en las heces del gato durante 7 a 21 días. Los gatitos y gatos jóvenes emiten más ooquistes que los gatos maduros durante la infección aguda. Estos ooquistes no son infectantes de inmediato sino luego de la esporulación, que ocurre durante los primeros 20 días después de emitidos los ooquistes. Éstos liberan esporozoitos que son infectivos al ser ingeridos por diferentes mamíferos, incluido el hombre. Posteriormente en el intestino delgado del mamífero ocurre la conversión al estado de taquizoíto. Estos taquizoítos invaden las células epiteliales de la mucosa y se diseminan por vía hematógena y/o linfática a varios órganos del cuerpo entre ellos cerebro, ojos, corazón, músculo esquelético, placenta y al feto.

La replicación del parásito lleva a muerte celular y rápida invasión a células vecinas, lo que provoca una fuerte respuesta inflamatoria y destrucción tisular con las manifestaciones de la enfermedad. Posteriormente estos taquizoítos se transforman en bradizoítos por la presión del sistema inmune y se convierten en quistes tisulares. Cada quiste puede tener de cientos a miles de bradizoítos, los cuales son morfológicamente idénticos a los taquizoítos, pero de multiplicación lenta. Estos bradizoítos persisten en los quistes tisulares de por vida en el hospedero. Sin embargo, en pacientes inmunocomprometidos (v.g. enfermedad avanzada por VIH) pueden liberarse bradizoítos de los quistes que se transforman de nuevo en taquizoítos y causan recrudescencias de la enfermedad [16, 17].

De igual forma, los quistes tisulares son infectivos para los hospederos definitivos (felinos), como para los intermediarios (incluido el hombre) al ingerir carnes provenientes de otro mamífero infectado. Después de su ingestión, en el intestino se liberan los bradizoítos del quiste y se transforman en taquizoítos que provocan la infección aguda. A su vez, los felinos emiten ooquistes en sus heces y así se perpetúa la infección en el medio [18].

Con el avance de las pruebas moleculares se han descrito tres genotipos del parásito, tipos I, II y III, los cuales aparentemente difieren en su virulencia, comportamiento biológico y patrones epidemiológicos de ocurrencia [19-21]. Se han encontrado cepas genotipo I y II en enfermos con toxoplasmosis congénita, y el

tipo III en infección de animales. La recombinación sexual entre dos líneas clonales distintas y competitivas del parásito ha conducido a la evolución natural de la virulencia. En modelos murinos, se ha encontrado mayor virulencia en el genotipo I, que en los II y III. Estas cepas distintas parecen tener una distribución geográfica diferente. Los estudios mundiales en aves de corral, han encontrado grandes diferencias en la distribución de estos genotipos. En Norteamérica y en Francia hay predominio del genotipo II [22], en India y Egipto II y III, en África existen los tres genotipos [23], pero con predominio del III. En Sudamérica, en México y Argentina se han encontrado los tres genotipos [24, 25]. Sin embargo en Brasil, Colombia y Perú no se encontró genotipo II, y el predominio es del genotipo I [26-29]. Es de especial interés, que las cepas tipo I de Brasil y Colombia fueron letales en los modelos murinos, mientras las cepas II de Norteamérica no lo fueron [29,30]. Esto podría indicar que existen diversidades en la virulencia, lo que podría explicar la variación en la frecuencia y las manifestaciones de la enfermedad entre distintas poblaciones. Los estudios futuros aclararán lo significativo para la clínica de estas diferencias genotípicas en cuanto al riesgo de transmisión y el riesgo de enfermedad, así como la respuesta al tratamiento médico.

5.2 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

5.2.1 Manifestaciones clínicas de la infección en el recién nacido. La toxoplasmosis congénita tiene una amplia variedad de presentaciones clínicas; sin embargo, se podría condensar en estos cuatro grupos:

- Una enfermedad neonatal manifiesta en el momento de nacer.
- Una enfermedad leve o severa que se evidencia durante los primeros meses de vida del niño.
- Una secuela o una recaída de una infección no diagnosticada, que puede aparecer durante la infancia o la adolescencia.
- Una infección subclínica, con una prueba serológica que confirma o demuestra la infección.

En el primer grupo son indudables la infección y sus consecuencias, pero en los otros grupos, las secuelas definitivas de la infección, presentes después en la vida, pueden ser muy inciertas, en especial si estos niños no se han diagnosticado y tratado a tiempo [30]. En diferentes estudios la frecuencia de la presentación clínica de cada grupo es muy variable, pues depende del tiempo de seguimiento que se le haya ofrecido a los niños.

Es probable que si los niños infectados sólo se evalúan en el momento de nacer, la mayoría estarán asintomáticos, pero si se hace una evaluación en edades mayores, esta probabilidad cambie. Este fenómeno es fundamental para entender y calcular el verdadero impacto de la infección congénita en una población.

Aproximadamente 85% de los recién nacidos con toxoplasmosis congénita son subclínicos al nacer. Sin embargo, esta información se deriva de países donde se trata a las mujeres que tengan infección aguda. En estudios de seguimiento a largo plazo se ha demostrado que sin terapia adecuada 75% de ellos desarrollarán coriorretinitis y 50% sufrirán daños neurológicos años o décadas despué [3, 5, 13].

Algunos niños (15%) nacen con manifestaciones clínicas, que pueden variar de acuerdo con el compromiso o severidad de la infección como: coriorretinitis, estrabismo, ceguera, anemia, ictericia, petequias debidas a la trombocitopenia, hepato-esplenomegalia, urticaria, neumonitis, diarrea, hipotermia, entre otras.

Las más frecuentes y conspicuas son las del sistema nervioso central y las oculares. La tríada clásica de Sabin es hidrocefalia, calcificaciones cerebrales y coriorretinitis; sin embargo, tener las tres al mismo tiempo es raro (10%) [23, 25, 28].

La hidrocefalia puede ser clínicamente obvia si lleva a macrocefalia o se puede detectar con métodos de imagenología como la ecografía o la escanografía [13, 23]. Pueden aparecer convulsiones y otros signos neurológicos asociados. La coriorretinitis se puede manifestar como estrabismo o nistagmus. La toxoplasmosis congénita se debe diferenciar de otras infecciones que pueden ocurrir durante el embarazo, a saber:

- Infecciones virales, por ejemplo, rubéola, CMV y herpes simple.
- Infecciones bacterianas como sífilis y listeriosis. Además, encefalopatías infecciosas, eritroblastosis fetal y sepsis.
- Ciertos virus (herpes simple, CMV y rubéola), también pueden causar coriorretinitis [17, 30].

5.3 DIAGNÓSTICO POR LABORATORIO DE LA INFECCION FETAL Y DEL RECIÉN NACIDO

Las herramientas disponibles en el laboratorio para el diagnóstico de la toxoplasmosis son múltiples e incluyen exámenes serológicos, amplificación de secuencias de ácidos nucleicos específicos (por ejemplo reacción en cadena de polimerasa-PCR), hallazgos histológicos del parásito o de sus antígenos (por

ejemplo, tinción inmunoperoxidasa) o por aislamiento del organismo en cultivos tisulares o en la cavidad peritoneal de ratón [15].

5.3.1 Exámenes serológicos. Existen varias pruebas serológicas que miden distintos tipos de anticuerpos. Los anticuerpos específicos anti *T. gondii* que se pueden medir incluyen: IgG, IgM, IgA, y la IgE. Cada uno de estos anticuerpos tiene un comportamiento en el tiempo y en los diversos escenarios clínicos. Además, hay distintas técnicas para su medición [14, 16]. Conocer este comportamiento en los diferentes anticuerpos permite determinar si ha ocurrido la infección y más o menos cuándo. El diagnóstico serológico de infección aguda se basa en la seroconversión (el paso de seronegativa a seropositiva en una paciente a riesgo). Cuando se dispone tan sólo de una muestra de sangre por lo general se requiere una combinación de pruebas serológicas para determinar si la mujer se infectó hace poco o en un pasado distante [15, 16].

- Tipos de anticuerpos medidos para el diagnóstico serológico. Los siguientes son los tipos de anticuerpos que se utilizan en el diagnostico de la toxoplasmosis congénita:

- Anticuerpos IgG. Las técnicas que más se usan para cuantificar los anticuerpos IgG son las pruebas de Sabin y Feldman (Dye test o prueba del colorante), ELISA (inmunoensayo enzimático); IFA (inmunofluorescencia indirecta) y la prueba de aglutinación directa modificada. En estos métodos, los anticuerpos específicos IgG aparecen de modo habitual dentro de las primeras 2 semanas de la infección, con un pico en 1-2 meses, luego disminuyen y persisten casi siempre durante toda la vida. Si no se encuentran, lo más probable es que la paciente no haya tenido la infección y no se pueden atribuir a ella las manifestaciones clínicas de la madre o del feto. Sin embargo, a veces se puede descubrir una infección tan temprana que la IgG puede ser negativa al principio, y una muestra subsiguiente revela la seroconversión. Las deficiencias en la respuesta inmune humoral pueden dar pruebas IgG negativas. El aumento de los títulos entre un suero agudo y uno convaleciente tres semanas después indica una infección reciente aguda. Si los títulos previos eran negativos y los actuales son positivos, hubo una seroconversión, y es diagnóstica de que la infección ocurrió en algún momento entre la toma de las dos muestras [14, 25].

La IgG materna atraviesa la placenta y por tanto la presencia de IgG en el recién nacido puede ser por paso a través de la placenta y no necesariamente por infección intrauterina [23]. En consecuencia, el diagnóstico de la infección del neonato no se puede basar en una IgG positiva.

- Anticuerpos IgM. Estos anticuerpos se demuestran sobre todo con IFA, ELISA, o ISAGA (immunosorbent agglutination assay). Los anticuerpos IgM suelen

aparecer y declinar con más rapidez que los anticuerpos IgG. La medición de la IgM se utiliza en la mayoría de los laboratorios para determinar si las infecciones son recientes o del pasado. Los títulos se elevan en la primera o segunda semana de la infección [14, 15]. Es tan rápido el aumento que casi siempre cuando se detectan ya está en su valor máximo y, es muy raro ver el aumento entre el suero agudo y el convaleciente (lo que sí se logra algunas veces con la IgG). En casi todas las pacientes, la IgM se hace negativa al año de la infección, pero casi nunca antes de los 5 meses. En algunos casos los títulos de anticuerpos IgM pueden persistir elevados por más de un año (se han descrito hasta 12 años), pero por lo general con títulos bajos [54]. Aquí también influye la técnica que se siga. Se sabe que la IFA se puede demorar más que ELISA en tornarse negativa. La persistencia de los anticuerpos en el tiempo parece no tener ninguna importancia clínica y a estos enfermos se les debe considerar como crónicamente infectados [14, 15].

Por su alta sensibilidad, la gran utilidad de la IgM está en determinar que la embarazada no se infectó recientemente. Los valores negativos de esta prueba durante las primeras 24 semanas del embarazo descartan de modo esencial una infección adquirida durante la gestación (sobre todo con títulos bajos de IgG). Los valores negativos después de 24 semanas de gravidez son más difíciles de interpretar; en estos casos no se puede descartar la infección temprana en el embarazo y que la IgM se tornó negativa pocos meses después [3, 4, 7].

Una prueba de IgM positiva puede reflejar tres de las siguientes situaciones:

- IgM verdadera positiva en una mujer con infección aguda reciente.
- IgM verdadera positiva en una mujer con infección crónica en la que la IgM ha persistido positiva por meses o aun años.
- IgM falsamente positiva. En este caso es negativa cuando se mide por otros métodos en laboratorios de referencia.

Por tanto, en mujeres embarazadas con IgM positiva se deben hacer siempre pruebas confirmatorias como la IgM por ELISA de doble captura [8, 16], y otras pruebas adicionales como: IgA, IgE, prueba de avidez para IgG, o la aglutinación diferencial de IgG para determinar el posible tiempo de la infección. Nunca se debe hacer el diagnóstico de infección aguda durante el embarazo con una sola prueba positiva de IgM. Sin embargo, una sola prueba negativa sirve para descartarla [15].

Varios estudios [15, 18, 20] han encontrado IgM falsos positivos en laboratorios comerciales de los EEUU hasta en 60%, por ese motivo la FDA recomienda que

todo título positivo IgM, se debe confirmar en un laboratorio de referencia. Esta confirmación es muy importante, pues reduce el número de análisis incorrectos del resultado y evita intervenciones innecesarias a la embarazada, como abortos entre otras [20].

La IgM es útil también en el diagnóstico de infección congénita. Por su alto peso molecular, la IgM producida por la mujer no pasa la barrera placentaria y algunos fetos la producen cuando están infectados. Por esta razón encontrar una IgM específica en un recién nacido es diagnóstico de infección intrauterina (a menos que al bebé se le hayan transfundido hemoderivados en los días anteriores a la prueba) [30]. Sin embargo, no todos los recién nacidos con T. gondii la producen, por eso sólo a 50% ó 75% de los recién nacidos con TC se les detecta la IgM al nacer. Esto limita la utilidad de medir la IgM en el recién nacido para tamización de la TC. Por tanto, se recomienda evaluar la IgM en los recién nacidos por ISAGA (preferible) o por ELISA de doble captura, pues los otros métodos pueden tener aun falsos negativos más altos. El método por ISAGA parece ser ligeramente más sensible que el de ELISA por doble captura.

Ocasionalmente la IgM medida al recién nacido puede ser falsamente positiva por transfusión materno fetal durante el parto, o transfusión temprana después del nacimiento. La IgM que es de origen materno debe desaparecer a los 10 días (tiene una vida media corta); por tanto en el recién nacido una IgM que persista en el tiempo confirma la infección neonatal. Si la madre tiene una IgM negativa en el momento del parto, no hay duda que el recién nacido está infectado (a menos que el bebé haya sido transfundido con hemoderivados).

Recientemente se ha hecho el análisis de muestras pareadas de la madre y el niño, IgG e IgM por Western blot. Esta técnica sirve para reconocer la disparidad de bandas que se pueden encontrar entre los anticuerpos maternos y los del recién nacido. Si hay disparidad en las bandas de IgM, es diagnóstico de infección en el recién nacido, pues el bebé elabora sus propios anticuerpos IgM que difieren de los de la madre [62]. Se han encontrado algunas dificultades técnicas en el desarrollo de esta prueba, por lo cual no se ha introducido en la práctica clínica rutinaria, en espera de una prueba mejor.

- Anticuerpos IgA. Los anticuerpos IgA específicos se pueden demostrar por ISAGA y ELISA en suero de adultos con infección aguda y en recién nacidos con infección congénita [11, 21]. En los adultos la cinética para producir anticuerpos IgA específicos después de una infección aguda, parece seguir un curso similar al de la producción de anticuerpos IgM descubiertos por ISAGA y ELISA. No se ha demostrado la confiabilidad de los kits comerciales. La detección de IgA parece ser más sensible que la de IgM para el diagnóstico de TC, tanto en fetos como en recién nacidos. En algunos casos de recién nacidos con TC y anticuerpos IgM negativos, el diagnóstico serológico se ha establecido por la presencia de

anticuerpos IgA y la persistencia de IgG hasta el año de vida postnatal [33, 62]. Cuando los títulos de un recién nacido son positivos en una mujer con IgA positiva se recomienda repetirle los títulos al recién nacido a los 10 días. Si persisten positivos se confirma la infección neonatal [3, 6].

- Anticuerpos IgE. Los anticuerpos IgE son detectables por ELISA en el suero de adultos infectados, en niños con infección congénita y en niños con coriorretinitis por toxoplasma. Su cuantificación no parece ser particularmente útil para el diagnóstico de infección por *T. gondii* en el feto o en el recién nacido cuando se compara con la prueba de IgA. La duración de la seropositividad es más corta que con los IgA o IgM. Cuando se utiliza junto con la medición de IgA e IgM, es de gran ayuda para determinar si un adulto adquirió la infección en fecha cercana. Es poco sensible, pero muy específica. No está disponible comercialmente sino en centros de referencia [3, 6].

- Prueba de aglutinación diferencial (AC/HS) de IgG. En esta prueba, los taquizoítos vivos se someten a formalina a fin de obtener el antígeno HS, y otros taquizoítos se someten a la acción de acetona para conseguir el antígeno AC. Los tratados con formalina (HS) tienen preferencia por anticuerpos presentes cuando la infección lleva ya varios meses; y los tratados con acetona-metanol (AC) reaccionan de modo principal con anticuerpos producidos en la infección aguda. Así, esta prueba ayuda a determinar el tiempo de evolución de las infecciones. Según la presencia de estos anticuerpos se puede definir un patrón agudo, y un patrón no agudo. Casi siempre esta transición habla de una infección que ocurrió varios meses atrás. Es especialmente útil cuando el resultado es compatible con cronicidad y cuando se usa en conjunto con otras pruebas [23]. No está disponible en el comercio para su uso, y sólo la hacen laboratorios de referencia (Palo Alto Medical Foundation, Toxoplasmosis Serology laboratory).

- Prueba de avidez de IgG. Hace poco se desarrollaron pruebas de avidez de anticuerpos IgG para ayudar a diferenciar las infecciones adquiridas recientemente de las crónicas [5]. Se realiza al medir la afinidad (avidez) de la IgG por su antígeno. Durante la fase inicial de la infección, la producción de estos anticuerpos muestra una afinidad baja por su antígeno, pero a medida que transcurre el tiempo aumenta en forma progresiva. Los estudios sobre la cinética de la avidez de los anticuerpos IgG en mujeres gestantes en quienes la seroconversión ocurrió durante el embarazo mostraron, que aquellas con resultados de avidez alta habían sido infectadas hacía de 3 a 5 meses. Debido a que una avidez baja puede permanecer por varios meses, la baja avidez no indica de necesidad una infección reciente.

Esta prueba se utiliza en mujeres con IgG e IgM positivas durante la primera mitad del embarazo. Como se desea conocer si la infección sucedió antes o durante el

embarazo, una prueba de avidez alta (>30%) puede sugerir que la infección aguda ocurrió mínimo 3 ó 5 meses atrás [4, 6] lo que descarta la posibilidad de infección durante el embarazo. Una prueba de avidez baja (<20%) por el contrario podría sugerir una infección reciente. Sin embargo, hay pacientes que pueden persistir con avidez baja durante muchos meses.

Resumiendo el resultado de la prueba de avidez: si es alta (>30) descarta una infección prenatal reciente (<16 semanas), pero una baja avidez no confirma siempre una infección aguda. En la Tabla 1 se resumen de las pruebas disponibles comercialmente en Colombia.

Tabla 1: Tamización serológica inicial con pruebas comerciales disponibles.

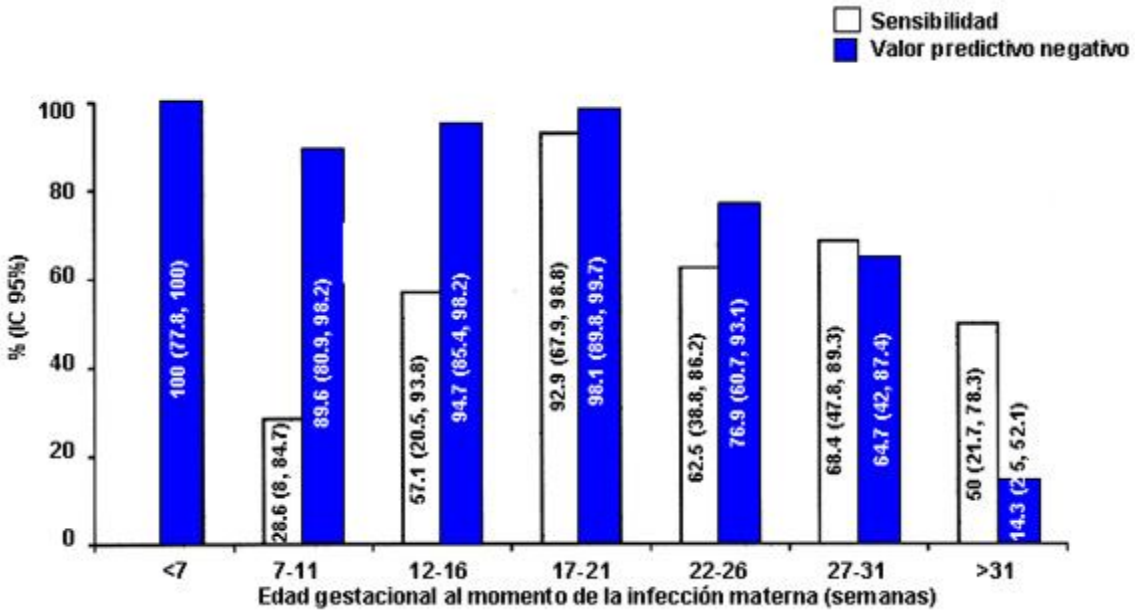
Resultados	Comentarios
IgG (-) / IgM (-)	La madre no se ha expuesto al parasito. El feto no esta a riesgo de infección congénita a menos que la madre se exponga al parasito durante el embarazo. Reforzar medidas de educación sobre como evitar la exposición a T. Gongii o infección primaria. Repetir si es necesario IgG/IgM cada mes o trimestre.
IgG (+) / IgM (-)	La madre se expuso al parasito antes del embarazo (infección crónica adquirida antes de la gestación), si las pruebas se obtuvieron en las primeras 24 semanas de gravidez. La interpretación de estos resultados en el tercer trimestre es un poco mas difícil pues la IgM pudo haber sido positiva inicialmente y hacerse negativa hacia el final del embarazo el feto no esta a riesgo de TC a menos que la madre este inmunosuprimida (por ejemplo, SIDA)
IgG (+) / IgM (+)	Infección aguda vs infección crónica. Por consiguiente se sugiere una prueba de avidez. Avidez alta (>30% o 50% según el fabricante de la prueba): infección crónica adquirida antes de la gestación. (Si la prueba se obtuvo durante el periodo inicial de la gestación para el cual el kit de avidez puede excluir infección aguda).Avidez baja o equivoca: Hay la posibilidad de infección aguda. El feto podría estar a riesgo de TC. Requiere evaluación fetal.
IgG (-) / IgM (+)	Hay dos posibilidades: la infección es muy temprana, o la IgM es un falso positivo. Repetir IgG/IgM en tres a cuatro semanas después de la primera muestra. Si la IgG se vuelve positiva probablemente infección aguda-seroconversión. Si la IgG permanece negativa lo más probable es un falso positivo.

5.3.2 Diagnóstico prenatal de la infección fetal. Una vez establecido el diagnóstico de infección aguda adquirida durante el embarazo, se deben realizar

esfuerzos diagnósticos con el fin de establecer si el feto está infectado. Existen diferentes métodos para alcanzar este diagnóstico.

- Reacción en cadena de polimerasa (PCR). Esta técnica molecular ha revolucionado el diagnóstico prenatal de la toxoplasmosis al permitir un diagnóstico temprano [6, 7, 17]. Se efectúa en el líquido amniótico obtenido por amniocentesis casi siempre después de la semana 18 de gestación. La PCR en el líquido amniótico tiene una sensibilidad alrededor de 64% (IC 95% 53.1%-74.9%) y un valor predictivo negativo de 87.8% (IC 95% 83.5%-92.1%), mientras que su especificidad y valor predictivo positivo es de casi 100% (IC 95% 98%-100%) respectivamente. La sensibilidad de esta prueba varía según la edad gestacional en la que la madre adquiere la infección. La sensibilidad es baja si la infección aguda sucede entre las semanas 4 a 16 (42.9%, IC 95%: 17%-68%), aumenta si ocurre entre las semanas 17 a 21 (92.9% IC 95% 67.9%-98.8%), y disminuye si tiene lugar después de la semana 22 de gravidez (61.7% IC 95%: 47.8%-75.6%).

Gráfica 1. Diagnostico prenatal de la toxoplasmosis congénita utilizando reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en liquido amniótico, según la edad gestacional al momento de la infección materna (semanas). Adaptado de Romand [23].



La baja sensibilidad de PCR durante la infección en el primer trimestre podría explicarse por las limitaciones para obtener suficientes células fetales que albergan el parásito (situación semejante acontece con el cariotipo del líquido amniótico). Las explicaciones adicionales podrían relacionarse con el momento de la amniocentesis: si se hace muy temprano (poco tiempo después de la infección

materna) todavía no ha ocurrido la infección fetal, o por el contrario si es muy tardía (por ejemplo: seroconversión a la semana 8, y la amniocentesis hasta la semana 22 ó después), es posible ya no encontrar el parásito en el líquido amniótico por el tiempo trascurrido.

En las infecciones agudas durante el tercer trimestre, la baja sensibilidad se puede explicar porque el feto se defiende mejor y limita las cantidades de parásitos que llegan al líquido amniótico, y por tanto podrían no ser detectados. Los estudios recientes parecen demostrar la utilidad de PCR cuantitativa para determinar el pronóstico de la severidad en la infección fetal.

En un estudio de fetos con infección antes de la semana 20, una concentración mayor de 100 parásitos/ml predecía infección severa en todos los fetos. Si la concentración era menor 100/ml, el riesgo de compromiso era muy bajo. Este efecto de la concentración del parásito parece ser independiente de la edad gestacional cuando se infectó la gestante [18]. En resumen, una PCR positiva confirma la infección fetal a cualquier edad gestacional pero una PCR negativa no la descarta, en especial en infecciones agudas adquiridas en la segunda mitad del embarazo donde el riesgo de transmisión materno-fetal es mayor.

- Aislamiento del *T. gondii*. El líquido amniótico se debe usar también para intentar el aislamiento del parásito. Se inyecta el líquido en la cavidad peritoneal de ratones o se siembra en cultivos celulares. Cualquiera de las dos pruebas positiva es diagnóstica de infección fetal [15].

- Diagnóstico histológico. La demostración de quistes tisulares o raramente de taquizoítos en tejido o extendido de fluidos corporales fetales o placentarios establece el diagnóstico de una infección congénita. Usualmente es difícil demostrar los taquizoítos en piezas de tejido con tinción convencional. La técnica de inmunoperoxidasa, ha probado ser sensible y específica para demostrar los quistes titulares [15].

- Otras anormalidades de laboratorio. Otras anormalidades encontradas en fetos y recién nacidos con TC son la elevación de g-glutamiltransferasa, el aumento de la concentración total de IgM, eosinofilia y trombocitopenia, sin embargo no son específicas.

- Ecografía fetal. El hallazgo más común es la dilatación de los ventrículos laterales, casi siempre bilateral y simétrica [1, 2]. La hidrocefalia se puede desarrollar con rapidez, por esto en Francia las autoridades recomiendan exámenes ecográficos mensuales en caso que la ecografía inicial no revele alteración alguna. Otras anormalidades en la ecografía son aumento del grosor placentario, hepatomegalia y ascitis. La hidrocefalia con calcificaciones intracraneanas es característica, pero no patognomónica de TC, por lo que se requiere complementar este hallazgo con exámenes serológicos a la madre.

La hidrocefalia en un feto cuya madre tiene una toxoplasmosis aguda es un signo de mal pronóstico. Las calcificaciones sin hidrocefalia no son un signo tan ominoso pero implicarían un seguimiento ecográfico estricto con el ánimo de descubrir la hidrocefalia precoz [1].

5.4 TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *T. gondii* EN LA EMBARAZADA.

El tratamiento de la infección en la mujer embarazada no es necesario para ella. Se administra para prevenir y/o tratar la infección por T. gondii del feto. Este tratamiento a la mujer embarazada con infección por toxoplasma podría reducir la incidencia y severidad de la infección fetal [17].

Cuando la infección materna ocurre antes de las semanas 18-24 se inicia espiramicina por vía oral. Esta terapia se debe continuar hasta que se obtengan los resultados serológicos que confirman infección aguda y los resultados de la PCR en líquido amniótico [30].

Si existe una alta sospecha de infección aguda en la madre y la PCR es negativa, se recomienda continuar el tratamiento con espiramicina durante todo el embarazo combinada con seguimiento de ecografía fetal, así como seguimiento postnatal del niño. La explicación es que puede ser un falso negativo de PCR, o el feto no haberse infectado aun, pero estaría a riesgo de infectarse durante el resto del embarazo (por infección de la placenta) [30.]

Si el feto esta infectado (PCR positiva) se cambia el tratamiento a pirimetamina/sulfadiazina más ácido folínico. Los estudios en Francia han establecido que el tratamiento con pirimetamina/sulfadiazina es más efectivo que la espiramicina en los casos de infección confirmada en el feto. Este manejo se debe seguir hasta el término del embarazo (Cuadro 1). Se recomienda el uso de ácido folínico para reducir la supresión de médula ósea asociada con la terapia pirimetamina/sulfadiazina. No se debe usar ácido fólico, porque interfiere con la efectividad de la primetamina [30]. Cuando la infección materna ocurre después de la semana 24 se recomienda iniciar pirimetamina/sulfadiazina.

Cuadro 1. Tratamiento de infección por *T. gondii* en mujeres embarazadas.

Indicación	Medicamento	Dosis	Duración de la terapia
Embarazada infectada durante las primeras 18 semanas de gestación o hasta el termino si el feto no se encuentra infectado al examen	Espiramicina tabletas por 1g (=3000000 UI)	1g cada 8 horas No dar con comidas	a. Si se desconoce la infección fetal, continuar durante todo el embarazo. b. Si la infección fetal se documenta o se sospecha cambiar a Pirimetamina/Suladiazina y

de amniocentesis o por ecografía a la semana 18.			acido folinico después de la semana 18 de gestación. c. Si se excluyo la infección fetal por PCR de LA, continuar la espiramicina hasta el parto.
Embarazada donde la infección fetal se confirme después de las 18 semanas de gestación y en todas las embarazadas infectadas después de la semana 24 de gestación	Pirimetamina (tableta x 25mg) + Sulfadiazina (tableta x 500mg) + Acido Folinico (tab. X 5,10,15,25 mg)	Dosis de carga:100 mg/día dividido en dos dosis por 2 días y luego 50mg día Dosis de carga: 75mg/kg por día dividido en dos dosis (máximo 4 g/d) por 2 días y luego 100mg/día dividido en dos dosis (máximo 4 g/d) 10 – 20mg al día	Si la infección fetal se sospecha o se confirma, continuar con pirimetamina/sulfadiazina/acido folinico hasta el parto Si la infección fetal se excluye por PCR en LA y el seguimiento de ultrasonido es negativo, considerar el paso a espiramicina. Durante y por una semana después de la terapia de pirimetamina

5.4.1 Descripción breve de los medicamentos usados en el tratamiento materno de toxoplasmosis congénita. Los siguientes son los fármacos utilizados, su dosificación y los esquemas, usados en el tratamiento de la toxoplasmosis congénita.

- Espiramicina. Antibiótico que pertenece al grupo de los macrólidos, se obtienen sus concentraciones mayores en tejidos que en suero. En la placenta, los niveles son varias veces mayores que en suero materno o fetal. En general durante la gestación se tolera bien. Las indicaciones de la espiramicina durante el embarazo son:

- Alta sospecha de infección o infección materna antes de la semana 18, cuando está contraindicado el uso de pirimetamina.

- Alta sospecha de infección o infecciones ocurridas en la primera mitad del embarazo y cuando el diagnóstico prenatal con PCR ha sido negativo. La dosis usual es 1g (3 millones UI) cada 8 horas (dosis por día: 3 g/día ó 9 millones UI/día). Se debe administrar con estómago vacío para mejor su absorción.

- Pirimetamina. Es un inhibidor de la síntesis del ácido fólico; que también se usa como antimalárico contra *Plasmodium falciparum*. Tiene una vida media plasmática de 100 horas. Actúa en sinergia con la sulfadiazina contra el

toxoplasma. Puede producir una depresión gradual y reversible de la médula ósea, con neutropenia pero también anemia y trombocitopenia. El ácido folínico (5-15 mg/día) previene estos efectos tóxicos sin inhibir la acción sobre el parásito. Contrariamente, el ácido fólico, sí inhibe la acción sobre el parásito, razón por la cual se recomienda no administrarlo. Se debe vigilar la posible hematotoxicidad, y solicitar hemogramas seriados. Se ha descrito como teratogénico en ratas, y podría serlo potencialmente en seres humanos. Por esta razón no se debe utilizar durante el primer trimestre de la gestación [30]. Dosis de carga: 50 mg cada 12 horas por dos días, y luego dosis de mantenimiento de 50 mg/día.

- Sulfadiazina. Es la más estudiada de las sulfas en el tratamiento de la toxoplasmosis. Se han demostrado su efectividad y seguridad en el tratamiento de la infección durante el embarazo, la niñez, y en pacientes inmunocomprometidos. La efectividad de otras sulfas es variable. La sulfadoxina que acompaña a la pirimetamina en el Falcidar® (que se usa como antimalárico), se ha utilizado para el tratamiento de toxoplasmosis. Sin embargo, no se tiene mucha experiencia con su uso, en el especial durante el embarazo. Por las dosis altas en las tabletas y por la vida media larga de la sulfadozina, de haber efectos adversos, éstos serían de mayor duración. Se puede presentar toxicidad hematológica, hepática, y dermatológica (se ha descrito necrólisis epidérmica tóxica). En algunas regiones del mundo se utiliza cada 7 ó 15 días. Se considera que no hay suficiente evidencia con respecto a su seguridad para el uso prolongado durante el embarazo [30].

Dosis de sulfadiazina: carga 75 mg/kg/día por dos días y, luego dosis de mantenimiento de100 mg/kg/día, sin excederse de un máximo 4 g/día).

Las indicaciones de la combinación de pirimetamina/sulfadiazina son:

- Sospecha o confirmación de infección aguda materna ocurrida en la segunda mitad del embarazo (por mayor riesgo de transmisión y mayor efectividad que espiramicina).

- Embarazadas en quienes la ecografía fetal es altamente sugestiva de TC y las pruebas serológicas confirman la sospecha de infección adquirida durante el embarazo.

- Embarazadas con líquido amniótico positivo para PCR. Es importante recordar que se debe administrar esta combinación después de la semana 18 de gestación.

5.5 EVALUACIÓN DEL RECIÉN NACIDO CUYA MADRE HIZO SEROCONVERSIÓN DURANTE EL EMBARAZO.

Se debe evaluar a todo recién nacido de madre que haya hecho infección aguda en el embarazo, independientemente de la edad gestacional de la infección materna, del manejo terapéutico que se haya seguido durante el embarazo, o de la edad gestacional al nacimiento [30].

Una prueba de IgG positiva aislada no se ha de considerar como diagnóstica, pues puede serlo debido al paso pasivo de anticuerpos maternos. Si unas pruebas IgM o IgA son positivas al nacer, sugieren mucho una infección congénita. Sin embargo, se deben repetir a los 10-15 días para descartar falsos positivos (debidos a transfusiones). El resultado positivo continuo de estas pruebas es diagnóstico de infección congénita.

Si se aísla el parásito de la placenta, esto podría sugerir altamente la posibilidad que el recién nacido ha sido infectado. Se pueden hacer diversas pruebas como PCR en sangre, LCR y orina que son diagnósticas de infección fetal. Otras pruebas más complejas o especializadas como cultivo de sangre de cordón y de placenta, ya sea con inoculación en ratón o en cultivos tisulares están disponibles en laboratorios de referencia.

Se debe siempre descartar compromiso del sistema nervioso central con examen del líquido cefalorraquídeo y con imágenes como tomografía computadorizada del cerebro. La valoración oftalmológica se debe efectuar precozmente para eliminar la posibilidad de daños oculares.

El seguimiento serológico se debe hacer con IgG cada 6 semanas hasta que se vuelva negativo o hasta el año. El tipo más aceptado de diagnóstico de infección congénita es la persistencia de títulos positivos de IgG después del año de vida. Si no hay infección la IgG es negativa al año de edad (casi siempre se hace negativa hacia los 6 meses) [30].

5.6 TRATAMIENTO DEL RECIÉN NACIDO

Para decidir el tratamiento o no de los recién nacidos, se debe establecer en cuál de las siguientes categorías está el neonato:

- Recién nacido con TC, con hallazgos clínicos y de laboratorio que la confirman. Estos niños requieren tratamiento.

- Recién nacido cuya madre sufrió infección aguda durante el embarazo, y recibió tratamiento desde el momento del diagnóstico, y no presenta signos clínicos de infección y los exámenes no demostraron infección fetal (PCR negativa en líquido amniótico). Esto es, sin hallazgos al examen físico (incluye examen oftalmológico hecho por un oftalmólogo pediatra con experiencia), ni de

laboratorio (IgM, IgA, cultivo de placenta, cultivo de sangre de cordón, PCR en sangre periférica, ecografía o escanografía de SNC, etc.). Probablemente no requiere tratamiento. Debe hacerse seguimiento cuidadoso de la IgG y clínico hasta que desaparezca para confirmar la ausencia de infección.

- Recién nacido cuya madre sufrió infección aguda durante el embarazo. No se hizo amniocentesis. Con o sin tratamiento durante el embarazo. Exámenes neonatales todos negativos. Es probable que no necesite terapia, pero es imperioso el seguimiento de la IgG.

- Recién nacido cuya madre sufrió infección aguda durante el embarazo y los exámenes mostraron infección fetal. La madre recibió tratamiento. Está sin signos clínicos ni paraclínicos de la infección (cultivo de placenta, IgM del recién nacido, etc., todos negativos). Conducta recomendada. Podría ser que el tratamiento fue efectivo, y lo curó in útero, o que los exámenes que mostraron infección fetal fueron falsamente positivos (raro), o que la infección neonatal existe pero no se puede demostrar porque es leve, subclínica y el tratamiento reduce la respuesta de anticuerpos. Además, la capacidad de aislar el parásito es relativamente baja. El riesgo de no tratarlo es que se reactive una infección que el tratamiento in útero la volvió latente. Se requiere seguimiento de la IgG.

Se debe tratar al recién nacido con toxoplasmosis congénita durante un año, así sea la infección subclínica. El tratamiento más utilizado es la combinación de pirimetamina y sulfadiazina, más el ácido folínico para evitar los efectos tóxicos de la pirimetamina [30]. En el Cuadro 2 se resume el tratamiento al niño con infección congénita.

Cuadro 2. Tratamiento en el recién nacido con diagnostico o sospecha de infección congénita por *T. gondii*.

Medicamento	Dosis	Duración
Pirimetamin +	Dosis de carga 2mg/kg/d por 2 días, y luego 1mg/kg/d por 2 o 6 meses, después esta misma dosis tres veces por semana.	1 año.
Sulfadiazina + Acido Folínico	100mg/kg/d dividida en 2 dosis. 100mg tres veces por semana.	1 año Durante y por una semana después de la terapia de pirimetamina.

Corticosteroides cuando las proteínas en el líquido cefalorraquídeo son mayores de 1g/dL, y cuando la coriorretinitis activa amenaza la visión.	Prednisona 1mg/kg/d dividido en dos dosis.	Hasta resolución de los niveles de proteínas en el líquido cefalorraquídeo o la coriorretinitis activa.

En algunos estudios se pudo demostrar que el daño neurológico y las secuelas oculares son menos severos en los niños a quienes se trató por un año, en comparación con los que no recibieron ningún tratamiento o fueron tratados sólo por un mes después de nacer [30].

5.7 TOXOPLASMOSIS CONGENITA EN EMBARAZADAS CON INFECCIÓN POR VIH

La toxoplasmosis congénita en el infante VIH (+) parece presentar un curso mucho más rápido en comparación con los niños sin infección por VIH, pues hay falla en el crecimiento, fiebre, hepatoesplenomegalia, coriorretinitis y convulsiones. La mayoría de estos niños padece alteraciones multiorgánicas, incluyendo SNC, enfermedades cardíacas y pulmonares [14]. La infección con *T. gondii* adquirida antes del embarazo no ofrece riesgo cuando la madre es inmunocompetente. En contraste, debido a las profundas deficiencias inmunológicas, la infección crónica por *T. gondii* (latente) de una mujer embarazada y coinfectada con VIH (sobre todo si ha desarrollado SIDA) puede reactivarse. Puede resultar en un estado que comprometa la vida de la mujer, o en la transmisión de la infección por *T. gondii* y/o VIH al feto. Si la madre es seronegativa para *T. gondii*, el riesgo está en la infección aguda, con sus consecuencias en el feto. Si es seropositiva para *T. gondii*, entonces el riesgo está en la reactivación de la infección y su transmisión congénita [14].

La PCR en líquido amniótico para hacer el diagnóstico prenatal de toxoplasmosis congénita no se recomienda en estas pacientes por el posible riesgo de facilitar la transmisión del virus del VIH al feto por el procedimiento.

5.8 PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN CONGÉNITA POR *T. gondii*

5.8.1. Prevención primaria. Se han hecho pequeños esfuerzos para estudiar la prevención primaria durante el embarazo. El desconocimiento de los factores de riesgo de transmisión para la embarazada es común y lo puede ser aun para el equipo de salud [14, 15].

La prevención primaria consiste en evitar la infección en la gestante seronegativa.

Se debe educar a la embarazada sobre los modos de adquisición de la enfermedad y cómo prevenirlos. Se debe recomendar evitar el consumo de carnes crudas o curadas o mal cocidas de animales infectados. Se debe advertir que la manipulación de la carne cruda también puede aumentar el riesgo de infección y mientras se cocina se debe evitar comer. Se deben lavar las superficies y utensilios que estuvieron en contacto con los alimentos crudos. Se debe tener cuidado con alimentos crudos (como frutas y verduras) que puedan estar contaminados con tierra o lavados con aguas no tratadas, que pudiesen tener ooquistes. La ingestión de aguas no tratadas también es un importante factor de riesgo para adquirir la infección [11, 12]. El ser vegetariano tampoco elimina el riesgo, porque sólo se elimina el riesgo atribuible a la carne, mas no los otros factores de riesgo. Probablemente alimentarse con pollo y pescado sea menos riesgoso que hacerlo con carnes rojas. Si tiene contacto con tierra o con arena (por ejemplo cuando se hace jardinería) se deben usar guantes, abstenerse de comer mientras lo hacen y lavarse las manos después. Si hay contacto con gatos se debe evitar el contacto con sus heces; de ser necesario se deben usar guantes y lavarse las manos después. El sitio donde los gatos hacen sus deposiciones se debe lavar a diario con agua hirviente (Tabla 2).

Tabla 2. Medidas para prevenir la infección primaria por *T. gondii* en mujeres embarazadas.

Solo consumo de agua potable. Evitar el contacto con alimentos o agua que pudiese estar potencialmente contaminados por las heces del gato. Desinfectar la caja de la cama del gato con agua casi hirviendo por 5 minutos antes de manipularla.
Cocinar la carne a 66°C o hasta que quede bien cocida o hasta que desaparezca el tono rosado en el centro de la carne (La carne curada o ahumada puede ser infecciosa).
Lavarse las manos profusamente luego de manipular la carne cruda. Lavar las superficies y los utensilios que hayan estado en contacto con la carne cruda. Evitar el contacto con las mucosas mientas este manipulando al carne cruda.
Lavar muy bien las frutas y verduras antes de consumirlas. Evitar la exposición con tierra potencialmente contaminada con heces del gato (por ejemplo en la jardinería, manipulación de la cama del gato).
Usar guantes para la jardinería o para manipular la cama del gato. Lavarse muy bien las manos antes e comer.

En un estudio belga, la estrategia educativa de promoción fue efectiva. Sin embargo, esta estrategia no recaía solamente en el médico, sino en guías que eran repetidas en las clases antenatales y en la información escrita.

En un reciente estudio sobre percepción del riesgo en embarazadas en Cali, Colombia, el grupo encontró que 50% de las mujeres no habían oído sobre la toxoplasmosis. De las mujeres restantes que sí habían escuchado, sólo 45% pudieron nombrar por lo menos una forma válida de prevenir la infección durante el embarazo [9]. Los trabajadores de la salud deben responsabilizarse de la educación a la madre gestante para prevenir la infección.

5.8.2. Prevención secundaria. La prevención secundaria consiste en la estrategia de hacer diagnóstico temprano a la madre y al feto, dar un tratamiento adecuado para disminuir incidencia, severidad y secuelas de la infección fetal y neonatal.

No existe consenso con respecto a las estrategias de prevención de la TC en el mundo [9]. Hay dos estrategias vigentes en la prevención secundaria: la prenatal y la post natal.

- Estrategia prenatal. La estrategia prenatal se basa en hacer una tamización inicial a las embarazadas susceptibles y buscar un diagnóstico temprano de infección aguda durante el embarazo. Si se descubre temprano la infección, se puede iniciar una terapia precoz en las gestantes infectadas para evitar la transmisión y el posible daño al feto (Figura 1).

- Excepto en inmunocomprometidos (por ejemplo SIDA/VIH) donde pueden reactivarla.

- Es preferible cada mes, para descubrir la seroconversión temprana. Si esto no es posible, cada trimestre y cada vez cuando se tenga sospecha clínica de toxoplasmosis.

- Cada vez que se tenga una IgG negativa y una IgM positiva, puede existir la posibilidad de un falso positivo. Sin embargo no se puede descartar una infección muy reciente por tanto debe volver a tomar IgG para comprobar una seroconversión.

- Idealmente correr varios sueros al mismo tiempo para confirmar la seroconversión.

- Si la seroconversión se documenta después de la semana 18 de gestación debe empezar tratamiento con Pirimetamina/Sulfadiaziana y deberá recibirla hasta el parto.

- La prueba de avidez es mucho más útil por debajo de la semana 16. Como hay diferentes pruebas comerciales, utilizar valores de referencia de cada kit.

En programa de tamización prenatal casi siempre funciona de la siguiente manera:

- Evaluación preconcepcional. Se solicita IgG para conocer el estado de inmunidad (infección pasada), o susceptibilidad (seronegativas) a la infección por *T. gondii.*

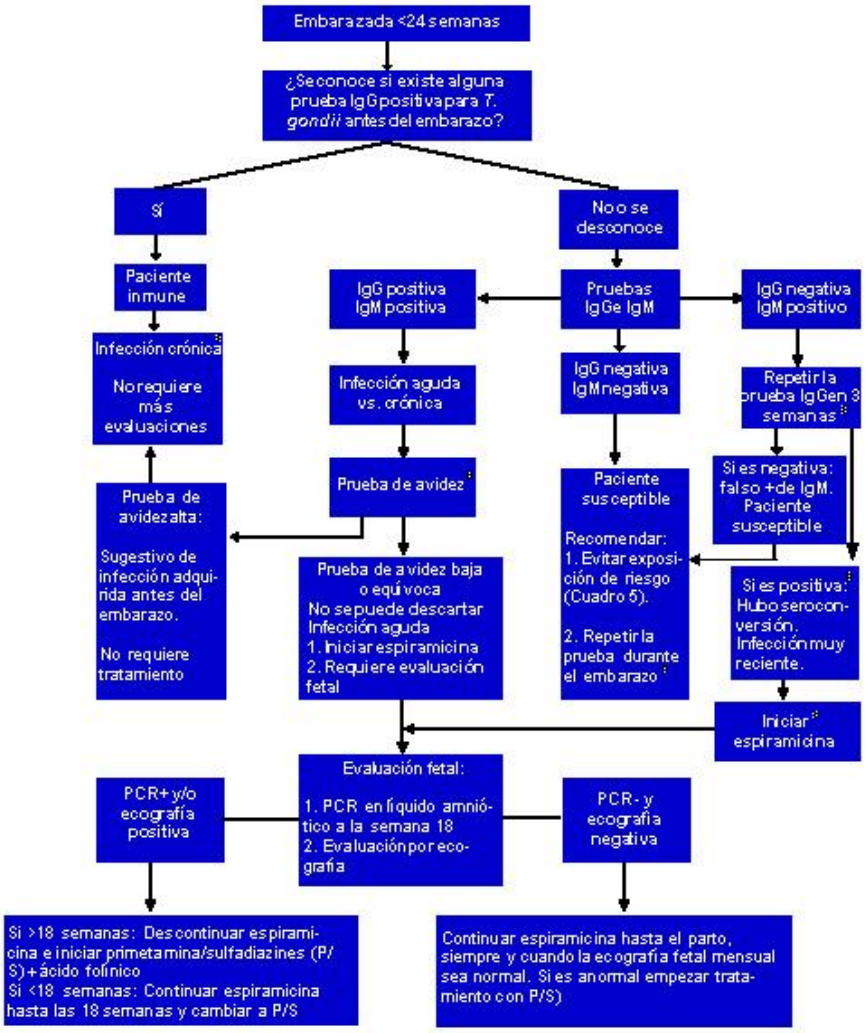
- Durante el embarazo. Se inicia el filtro serológico con IgG e IgM, de forma temprana (antes de la semana 20). Si una mujer susceptible (IgG negativa) seroconvierte (IgG positiva) es indicativo de infección aguda. Si la IgM es negativa indica que la infección ocurrió antes de la concepción. Si la IgM es positiva, orienta a una infección reciente, pero es difícil saber si ocurrió antes o después de la concepción. Por tanto se requieren pruebas complementarias en un laboratorio de referencia.

Estas pruebas son: avidez, aglutinación diferencial (AC/HS), IgA, IgM-ISAGA (inmunoensayo más específico). Con ellas se seleccionan a qué pacientes no se les puede descartar una infección aguda y cuáles necesitan exámenes para evaluar la posible infección fetal. Tener un laboratorio de referencia para el estudio de sueros positivos con IgM es básico para esta estrategia preventiva, y no poder disponer de las pruebas complementarias, hace menos viable la estrategia prenatal.

Un escenario auxiliar, es tener en el momento de la tamización unas pruebas IgG negativa e IgM positiva. Las posibilidades para explicar este hallazgo son, falso negativo, o infección muy temprana, donde todavía no hay una respuesta IgG. Para descartar estas opciones, se debe repetir la prueba de IgG a las tres semanas. Si la IgG continúa negativa, se trataba de un falso positivo de la IgM, y si se vuelve positiva es una seroconversión aguda que indica una infección muy reciente. En este último caso no se requieren pruebas serológicas complementarias, y estaría indicado iniciar los estudios para descartar una infección fetal.

En Francia, se practica tamización mensual a las embarazadas seronegativas para demostrar infecciones agudas por la seroconversión. Se inicia tratamiento con espiramicina en caso de que ocurra, se realiza amniocentesis para el diagnóstico de infección fetal. Si ésta se confirma, se cambia a pirimetamina/sulfadiazina [3]. Los estudios de las observaciones muestran descenso en la incidencia de la infección congénita, y sobre todo de la severidad de la toxoplasmosis congénita. Países como Austria, también tienen estos programas, pero la tamización serológica varía, pues se hace por trimestre.

Figura 1. Estrategia de prevención segundaria de evaluación prenatal para la toxoplasmosis. Posible de establecer en Colombia. **



** Este flujograma se aplica solo en casos de embarazada antes de las 24 semanas de gestación. Para casos después de 24 semanas es más compleja la interpretación de las pruebas. Siempre se requiere de evaluación de un especialista.

En otros países del mundo, incluyendo a EEUU y Colombia, no se ha adoptado como estrategia universal por diferentes razones. Muchos países no han evaluado el verdadero impacto de la enfermedad en la población, y no han decidido ninguna acción al respecto. En los países desarrollados (como EEUU) la prevalencia de toxoplasmosis ha disminuido, y establecer un programa para descubrir la enfermedad, podría carecer de efectividad por el costo. En los países en vías de

desarrollo, con tal vez una mayor prevalencia, no se conoce el impacto de la infección en los habitantes. Ciertas naciones no tienen el presupuesto para ejecutar el programa, o hay otras enfermedades más comunes, o con intervenciones más costo-efectivas sin resolver. En ausencia de estas políticas de salud pública, las soluciones se dejan a la libre decisión de los médicos y las embarazadas. Este es el caso de Colombia, donde se sospecha que el impacto de la enfermedad es grande, pero no se ha tomado ninguna estrategia de salud pública para su control [5].

En los últimos años, el grupo de estudio europeo EMSCOT (European Multicenter Study on Congenital Toxoplasmosis) ha publicado algunos artículos de observaciones y sugiere que el tratamiento con espiramicina durante el embarazo, no tiene la suficiente efectividad para disminuir la transmisión vertical [8, 9]. Sin embargo, estos investigadores aceptan que tampoco se puede descartar por completo el beneficio del tratamiento, en especial de la pirimetamina-sulfadiazina.
Estos estudios tienen limitaciones en su diseño, por ejemplo, bajo poder en el tamaño de la muestra para encontrar diferencias significativas, sesgos al seleccionar las mujeres embarazadas, variabilidad en los métodos diagnósticos de la infección aguda, dificultad para determinar el tiempo de seroconversión materna, fallas en monitorizar la adherencia al tratamiento, entre otras. Además, errores de clasificación diferencial de los niños al nacer, el corto tiempo de seguimiento y la pérdida de seguimiento de estos niños también influyen en los resultados en cuanto a la infección congénita de los niños. Hace poco, este mismo grupo EMSCOT publica un estudio para informar una disminución significativa del riesgo (72%) de lesiones intracraneales en los casos donde el tratamiento prenatal se inició temprano (en las primeras 4 semanas de la seroconversión) al ser comparado con los que no recibieron tratamiento. Un reciente meta-análisis de estos estudios observacionales sugieren que el tratamiento temprano durante el embarazo (en las primeras 3 semanas de la servoconversión materna) reducen la transmisión materno fetal.

A pesar de los problemas metodológicos en el diseño y análisis de los resultados, estos estudios crean dudas que dificultan adoptar estrategias para otras regiones del mundo. La limitación que tienen los estudios de observaciones existentes y la falta de ensayos clínicos controlados, hacen imposible modificar las recomendaciones actuales. Las revisiones sistemáticas al respecto tampoco han podido resolver este dilema [8]. La clara demostración del efecto del tratamiento prenatal parece que sólo es posible a través de un ensayo clínico aleatorio multicéntrico [8, 9].

- Estrategia postnatal. Países como Dinamarca, Suecia y ciertas provincias como Poznam en Polonia, y el estado de Massachussets en EEUU, hacen tamización al recién nacido. Argumentan que vista la baja incidencia de la infección y como la mayoría de los niños que nacen tienen infección subclínica, es más costo efectivo la estrategia de tamizaje y el tratamiento postnatal. Pero

argumentan también que no hacer el diagnóstico al recién nacido y dejarlo sin tratamiento lo llevaría a la aparición tardía de secuelas oculares o neurológicas.

Es importante anotar que pese a una baja incidencia, la toxoplasmosis es igual o más frecuente que otras enfermedades que se tamizan en los recién nacidos como la fenilcetonuria o el hipotiroidismo congénito [8].
El seguimiento de estos niños con infección congénita asintomática o leve (con cualquiera de las estrategias) ha sido favorable, pues parece que a los tres años de edad el desarrollo neurológico es semejante al de los niños sin esta infección [9].

En niños más sintomáticos, el tratamiento postnatal por un año disminuye las secuelas neurológicas, sensoriales y la recurrencia de enfermedad ocular [9]. Estos hallazgos refuerzan la importancia de descubrir y tratar a los niños con toxoplasmosis congénita.

Por todo lo anterior, en sitios donde en la actualidad no hay una política de salud pública al respecto, la escogencia de una u otra estrategia debe hacerse en el contexto de estudios de investigación. Los presentes autores consideran que Colombia tiene que efectuar estudios para evaluar el verdadero impacto de esta enfermedad, y con esa base, decidir qué estrategias favorecerían más a su población.

6. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	SUBVARIABLES	INDICADORES O CATEGORIAS	NIVEL DE MEDICION
CARACTERISTICAS SOCIODEMOGRAFICAS DE LOS NEONATOS	Condiciones inherentes a una población, relacionadas con los ámbitos geográficos, culturales, económicos, etc	Procedencia del neonato	-Municipios	Nominal
		Genero del neonato	-Masculino -Femenino	Nominal
		Edad del neonato	-Temprana < 7 días. -Tardía > 7 días.	Ordinal
		Edad gestacional al nacer	- # de semanas	Nominal
CARACTERISTICAS CLINICAS DE LOS NEONATOS	Condiciones relacionadas con los actos médicos que se le practican a los neonatos.	Vía de nacimiento	- Vaginal - Cesárea	Nominal
		Determinación de la edad gestacional	- FUR -Cesárea	Nominal
		APGAR	Al minuto A los 5 minutos A los 10 minutos	Ordinal
		Peso al nacimiento	Bajo Adecuado Alto	Ordinal
		Valoración por oftalmólogo	SI NO	Nominal
		Tto durante la gestación	SI NO ¿Cual?	Nominal
		Tto del RN	SI NO ¿Cual?	Nominal
EXAMENES PARACLÍNICOS REALIZADOS A LOS NEONATOS	Test de laboratorio que se realizan para ayudar a diagnosticar una enfermedad.	Anticuerpos IgM contra *T. gondii*	Positivo Negativo No posee	Nominal
		PCR del neonato	Positivo Negativo No posee	Nominal
		Ac anti HB	Positivo Negativo No posee	Nominal
		VDRL	Positivo Negativo No posee	Nominal
		VIH	Positivo Negativo No posee	Nominal

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LOS RN	Espectro de manifestaciones que presenta una enfermedad determinada	ENFERMEDAD GENERALIZADA	- Adenopatías - Rash Maculopapulares - Fiebre	Nominal
		FORMAS CLÍNICAS ESPECÍFICAS	- Linfadenopatía generalizada - Ictericia -Trombocitopenia - Exantema maculopapular - Hepatoespleno-megalia -Hipoacusia -Neumonitis	Nominal
		FORMAS CLÍNICAS NEUROLÓGICAS	- Microcefalia - Hidrocefalia -Convulsiones - Corioretinitis - Síndrome tembloroso - Calcificaciones Intracerebrales - Retardo psicomotor.	Nominal

7. DISEÑO METODOLÓGICO

7.1 TIPO DE ESTUDIO

Este es un estudio de tipo observacional, descriptivo, de serie de casos y transversal. Es *observacional* por ser un estudio en el cual se llevo a cabo la caracterización de una enfermedad o problema de salud, donde se tiene diferentes grados de participación en la forma como se estudia el problema, además se utilizaron unos criterios observacionales para describir la forma en que ocurre la enfermedad, las características de los afectados y la participación de factores y circunstancias relacionadas. En una investigación observacional basamos el que hacer en la observación de eventos sin mayor participación en cuanto a la forma, cantidad y oportunidad en que las personas se relacionan o exponen a estos factores. Además se subclasifica dentro de este grupo como *descriptivo* por estudiar situaciones que ocurren en condiciones naturales, más que aquellas que se basan en situaciones experimentales. Por esta razón esta diseñado para describir la distribución de variables, sin considerar hipótesis causales o de otro tipo. Se mide en el eje transversal, es decir, se asume que la medición se efectuará con la intención de medir el número existente de casos, independientemente cuando éstos se hayan iniciado. Por ultimo es un *estudio de casos o de series clínicas* por que tiene como finalidad acotar el análisis a un grupo particular de sujetos caracterizados por ser portadores de una enfermedad o condición particular. Ellos pueden ser un conjunto de enfermos diagnosticados recientemente (casos incidentes) o constituir un conjunto de casos considerando aquellos ya enfermos más los nuevos casos (casos prevalentes). Estos estudios pretenden delimitar la historia natural y cuadro clínico de entidades nuevas en la comunidad o que han cambiado su modalidad de presentación. Además por que el análisis de una serie de casos permite la identificación de eventuales factores etiológicos detectados en la caracterización de los sujetos de acuerdo a las variables personales, temporales y geográficas tenidas en cuenta en esta investigación.

7.2 ÁREA DE ESTUDIO

El lugar de realización del estudio comprende el Hospital Universitario de Neiva. Es una entidad de tercer nivel, que presta servicios de múltiples especialidades, con sus respectivas áreas de hospitalización, urgencias, laboratorios, imagenología, consulta externa. Se localiza en la carrera 15 # 9-75 de la ciudad de Neiva.

Por ser la institución estatal con mayor nivel de complejidad de la región surcolombiana es el centro de referencia de los entes territoriales ubicados en dicha región. La recolección de datos se realizo directamente en el área de archivo del Hospital Universitario de Neiva.

7.3 POBLACIÓN

La población del estudio son las historias clínicas de los neonatos con diagnostico confirmado de toxoplasmosis congénita, atendidos en el HUN, durante el periodo comprendido entre octubre de 2004 a septiembre de 2007. Ingresaron al estudio las historias clínicas de los pacientes neonatos que cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- IgM antitoxoplasma positiva.
- PCR de líquido amniótico positivo durante la gestación.
- Manifestaciones clínicas compatibles con toxoplasmosis congénita.

La selección de historias clínicas fue basada en los códigos CIE 10 correspondientes ha:

- Toxoplasmosis congénita. P371.
- Oculopatía debida a Toxoplasma. B580.
- Meningo-encefalitis debida a Toxoplasma. B582.
- Toxoplasmosis Pulmonar. B583.
- Toxoplasmosis con otro órgano afectado. B588.
- Toxoplasmosis, no especificada. B589.

Encontrándose un total de 120 historias clínicas, como los códigos B580, B582, B583, B588, B589, no son específicos de afección congénita, fue necesario realizar la exclusión de todos los pacientes que no cumplieran los criterios de selección, es decir varones y mujeres fuera de la etapa neonatal. Encontrándose así un total de 35 historias clínicas de pacientes que cumplían los criterios de inclusión.

En esta investigación se controlo el sesgo de respuesta o de realización, ya que no se llevó a cabo ningún tipo de intervención directa con los pacientes, con lo cual evitamos el manejo de información subjetiva que pueda generar errores en los resultados, debido a que se tomo como fuente de datos las Historias Clínicas de los pacientes que cumplían los criterios de selección, las cuales se encontraban en la sección de archivo del HUN.

El sesgo de medición se controlo con la aplicación de la prueba piloto, y con la previa valoración del instrumento de recolección de datos por el docente tutor, el

cual aprobó la utilización de este para la recolección de la información compilada en las Historias Clínicas de los pacientes que cumplían con los criterios de inclusión de la investigación.

7.4. INSTRUMENTO Y ESTRATEGIA PARA LA RECOLECCION DE DATOS

En la elaboración del instrumento de recolección de datos, se utilizó como primera herramienta el proceso de operacionalización de las variables, complementándose posteriormente con un documento base suministrado por el docente tutor, con el cual se logro completar el instrumento de recolección final. La estrategia empleada es la revisión documental, en la cual valiéndose del instrumento de recolección de datos, se obtuvo la información relevante para la investigación, a partir de las historias clínicas de los neonatos que cumplían con los criterios de inclusión.

7.5. PROCEDIMIENTOS SEGUIDOS EN LA RECOLECCION DE DATOS

El procedimiento en la recolección de datos inicio con la prueba piloto, la cual se realizó durante el mes de mayo de 2007, en el área de archivo del HUN. Se analizó un total de 4 historias clínicas, que cumplían con los criterios de inclusión.

El formato fue apto para la recolección de la información relacionada con la mayoría de las variables neonatales, aunque se encontró déficit con relación a la elaboración de las historias clínicas, (letra no legible), y ausencia de la mayoría de historias clínicas de las madres, haciéndose difícil la consecución paralela de las historias clínicas tanto de la madre como de su respectivo hijo, generándose contratiempos en la adquisición de la información relacionada con las características maternas durante la gestación, por lo cual se considero solo tomar en cuenta las historia clínicas con información relacionada con los neonatos. Por ende las características maternas a estudiarse fueron obviadas del estudio y del instrumento de recolección final. La variable “índice de leucocitos del neonato” fue descartada por no ser irrelevante en la investigación. Tomo un tiempo de 8 minutos aproximadamente el revisar cada historia y diligenciar su respectivo instrumento de recolección.

Subsecuentemente el procedimiento para la recolección de la información con la que se llevaría a cabo el estudio, inicio con la solicitud de permiso al departamento de Desarrollo Institucional. Posteriormente se obtuvo la relación de las Historias Clínicas que se asociaban con los códigos de afección por *T. gondii* en neonatos en el área de Sistemas para el periodo de tiempo del estudio, se indago sobre el total de nacimientos atendidos en el HUHMP en el periodo comprendido para el estudio. Además la base de Historias Clínicas se completó con unos formatos que contenían información relacionada con el estudio proporcionados por el Dr. Henry Ostos, complementando el total de datos con los proporcionados por el área de

sistemas del HUN. Se prosiguió con la autorización y revisión de las Historias Clínicas en el área de archivo del Hospital, siendo estas la fuente de datos para la realización de la investigación.

7.6. PLAN DE TABULACION Y ANALISIS

La tabulación de datos se realizó a través del programa Epi Info versión 3.4.1, con lo cual se logro ordenar la información, y obtener los datos de frecuencia de cada variable. Los resultados son mostrados en forma de graficos y de tablas elaborados con el programa Excel 2007, que brinda facilidades en el manejo de estas herramientas. Se realizo un análisis univariado de los datos, basandose en la estadística descriptiva, utilizando como medidas las frecuencias y los porcentajes dependiendo de los indicadores de cada variable.

7.7. FUENTES DE INFORMACION

Las fuentes de información para la realización de la investigación son las Historias Clínicas de neonatos con diagnóstico de afección por *T. gondii*, que cumplan los criterios de inclusión del estudio; considerándose estas una fuente indirecta de información.

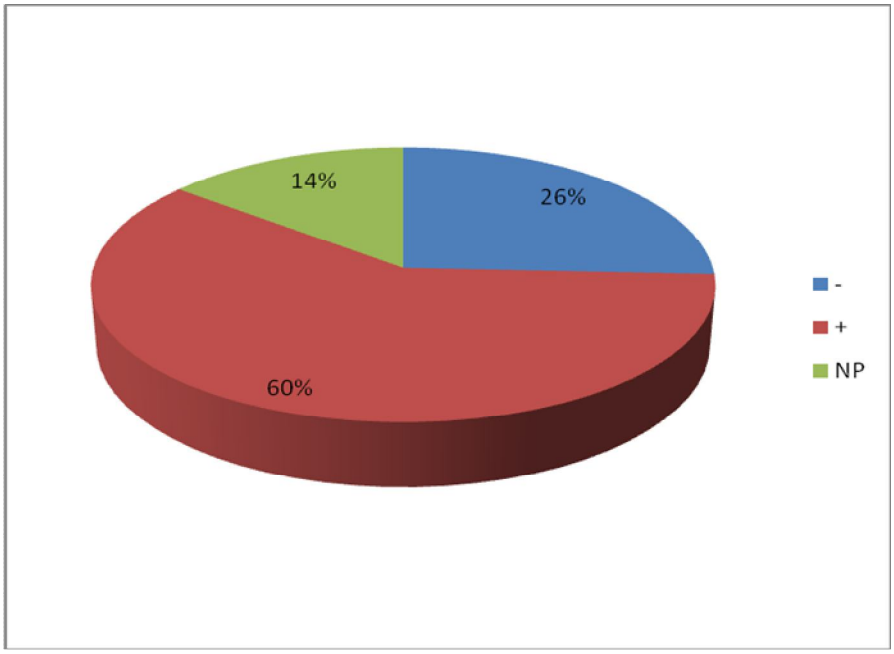
7.8. CONSIDERACIONES ETICAS

La principal preocupación del estudio en el campo de la ética, hace referencia al manejo de nombres de pacientes y números de Historias Clínicas, con lo cual se podría vulnerar el derecho que tienen los pacientes de confidencialidad de la información y reserva de su identidad. Como autores de la investigación y practicantes de la rama medica, hemos optado por destruir esta información una vez la base de datos halla sido completada, los demás datos serán manejados confidencialmente gracias a la codificación hecha por el programa Epi Info versión 3.4.1. Asegurando así los principios de beneficencia, no maleficencia y justicia.

8. RESULTADOS

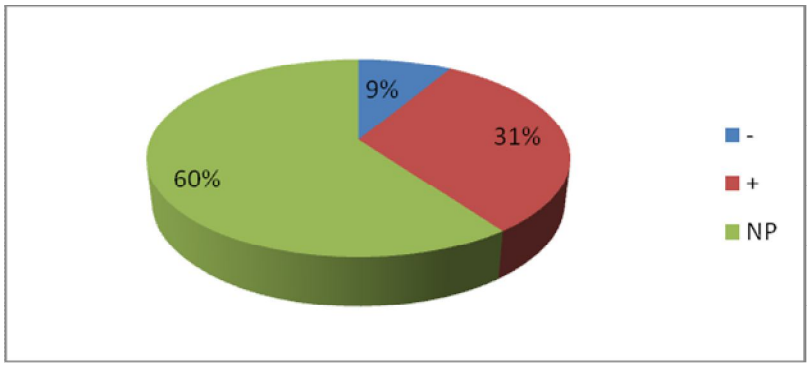
En la investigación se encontraron 35 casos nuevos de toxoplasmosis congénita, que ingresaron al estudio por cumplir con los criterios de inclusión, y teniendo en cuenta que el total de nacimientos en el Hospital Universitario de Neiva (HUN) para el periodo del estudio comprendido entre octubre de 2004 a septiembre de 2007 fue de 6998, (en el periodo de octubre a diciembre de 2004 se registraron 410 partos, en el año de 2005 se reportaron 2400 partos, en el año de 2006 se registraron 2231 partos y en el periodo de enero a septiembre de 2007 se reportaron 1957 partos), esto da una incidencia de 5 afecciones por toxoplasmosis congénita por 1000 nacidos vivos en el HUN.

Gráfica 2. Test de anticuerpos tipo IgM de los neonatos con toxoplasmosis congénita, nacidos en el HUN en el periodo comprendió entre octubre de 2004 a septiembre de 2007. (n=35).



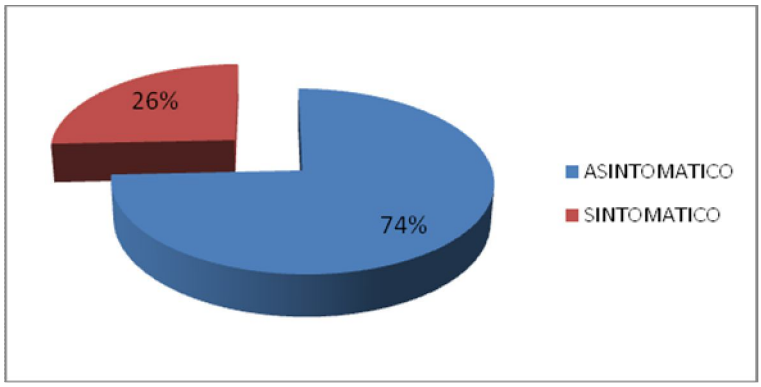
El test de anticuerpos tipo IgM contra *T.gondii* en los neonatos con toxoplasmosis congénita, nacidos en el HUN en el periodo comprendió entre octubre de 2004 a septiembre de 2007, es positivo en dos terceras partes de la población, y la proporción restante se divide entre la población que tenían con resultados negativos y los pacientes que no poseían el test.

Gráfica 3. Test de PCR (reacción en cadena de la polimerasa), en los neonatos con toxoplasmosis congénita, nacidos en el HUN en el periodo comprendido entre octubre de 2004 a septiembre de 2007 (n=35).



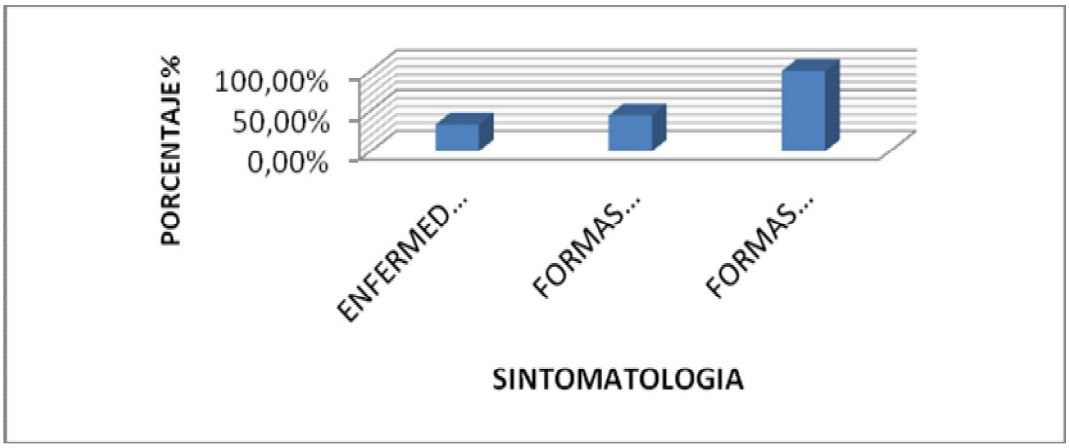
El test de PCR contra *T.gondii* realizado en los neonatos con toxoplasmosis congénita, no se le realizo o no se reporto en la historia clínica, en dos terceras partes de la población, la positividad y la negatividad del test representan el tercio restante, pero la positividad representa tres cuartas partes de esta proporción.

Gráfica 4. Manifestaciones clínicas compatibles con toxoplasmosis congénitas en los neonatos nacidos en le HUN durante el periodo comprendido entre octubre de 2004 a septiembre de 2007 (n=35).



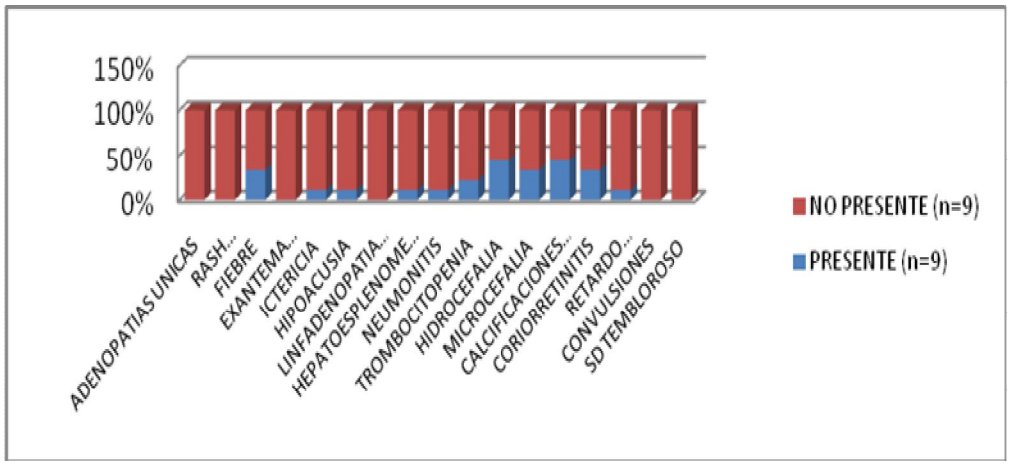
Tres cuartas partes de los neonatos con toxoplasmosis congénita, no desarrollaron manifestaciones clínicas que se puedan asociar a la infección por *T. gondii*, mientras que la proporción restante de pacientes presentaron manifestaciones clínicas compatibles con afección congénita causada por el parasito (Ver gráfica 5 y 6).

Gráfica 5. Manifestaciones clínicas seleccionadas por grupos de presentación, en los neonatos con toxoplasmosis congénita, nacidos en el HUN durante el periodo comprendido entre octubre de 2004 a septiembre de 2007. (n=9)



Las manifestaciones clínicas agrupadas por características similares, muestra que el grupo de formas clínicas neurológicas afecto a todos los neonatos con sintomatología asociada con la enfermedad, los pacientes que cursaron con formas clínicas especificas de la infección congénita por *T. gondii* representaron la mitad de la población aproximadamente, mientras que las formas de enfermedad generalizada se presentaron en una tercera parte de la población (Ver gráfica 6).

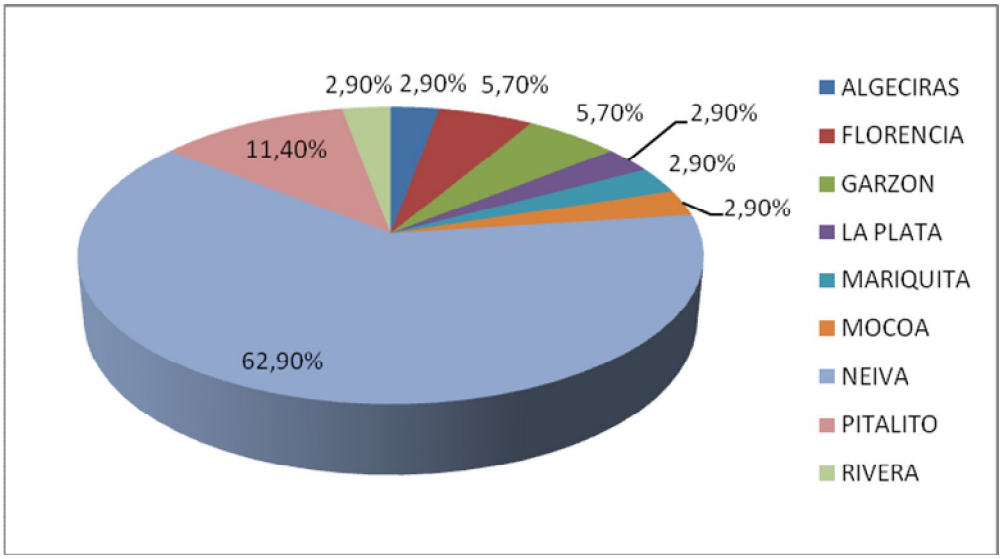
Gráfica 6. Sintomatología encontrada en los neonatos con toxoplasmosis congénita, nacidos en el HUN durante el periodo comprendido entre octubre de 2004 a septiembre de 2007. (n=9)



En los neonatos con toxoplasmosis congénita, las manifestaciones clínicas encontradas con más frecuencia, fueron: hidrocefalia junto a calcificaciones intracerebrales en el 44,4%, seguidos por fiebre, coriorretinitis y microcefalia con el 33,3%.

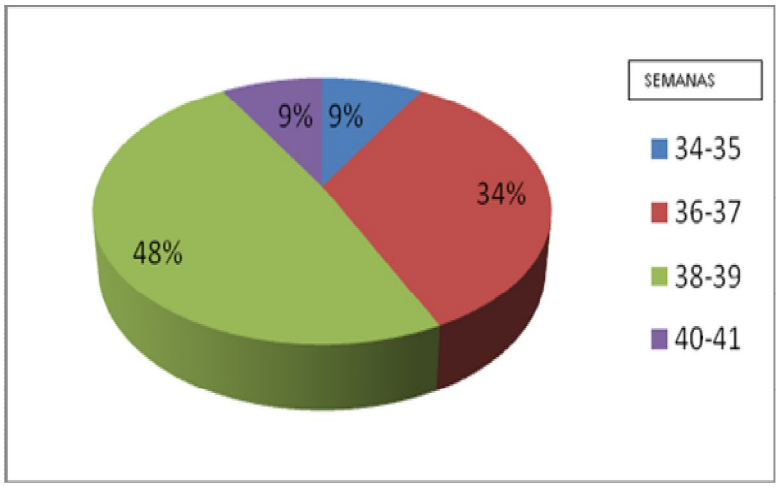
Como manifestaciones de presentación intermedia se encontró a la trombocitopenia con 22,2% y se encontró retardo psicomotor, neumonitis, hepatoesplenomegalia, ictericia e hipoacusia con 11,1%. No evidenciándose las formas clínicas de adenopatías únicas, rash y exantema maculopapular, linfadenopatía generalizada, convulsiones y síndrome tembloroso. (Ver gráfica 6)

Gráfica 7. Procedencia de los neonatos con toxoplasmosis congénita, nacidos en el HUN en el periodo comprendido entre octubre de 2004 a septiembre de 2007 (n=35).



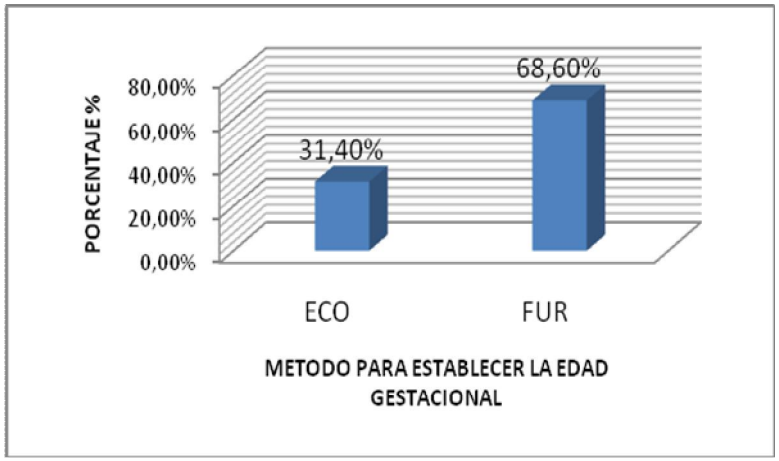
Dos tercios de la población de neonatos con toxoplasmosis congénita procedían de Neiva, en tanto que el tercio restante proceden de los municipios de Pitalito, Florencia, Garzón, La Plata, Mocoa, Mariquita y Rivera (Ver gráfica 7).

Gráfica 8. Edad gestacional al nacimiento de los neonatos con toxoplasmosis congénita, nacidos en el HUN en el periodo comprendido entre octubre de 2004 a septiembre de 2007. (n=35).



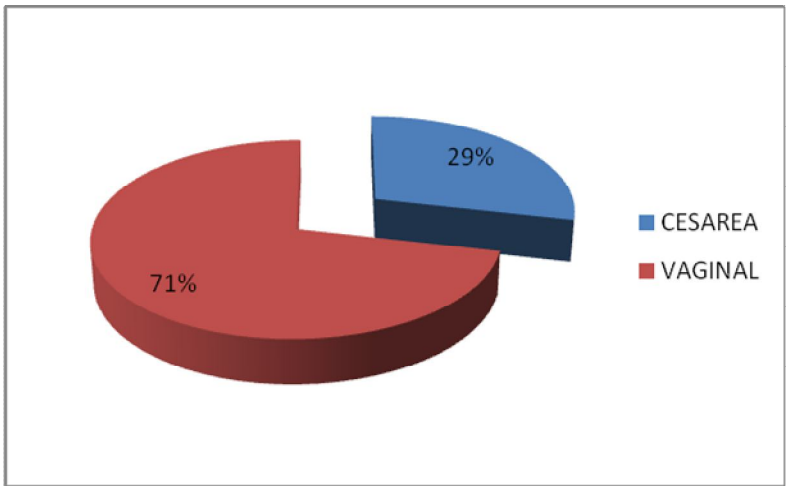
La mitad aproximadamente, de los neonatos con toxoplasmosis congénita estaban en el grupo de edad gestacional al nacimiento entre 38-39 semanas, seguido por el grupo de 36-37 semanas con un cuarto del total de población, y por ultimo las edades entre 34-35 y 40-41 semanas de gestación representaban el cuarto restante repartido equitativamente entre los dos grupos.

Gráfica 9. Método utilizado para establecer la edad gestacional de los neonatos, al momento del parto. (n=35)



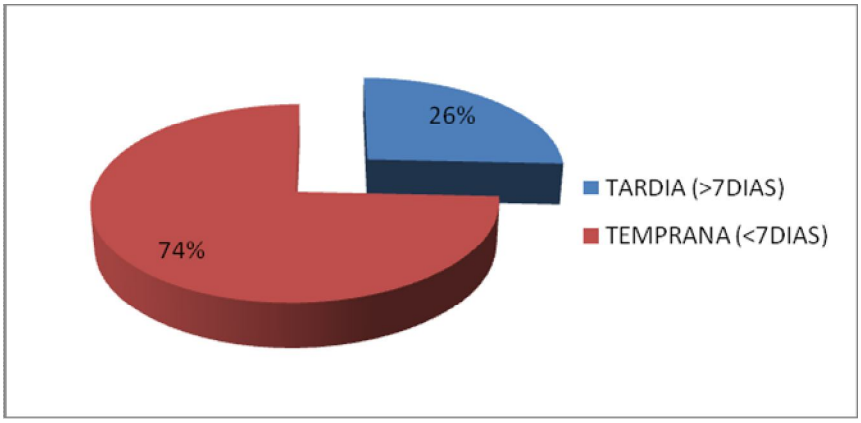
Con una proporción de dos tercios, el método mas utilizado para determinar la edad gestacional al nacimiento de los neonatos con toxoplasmosis congénita, fue la fecha de la última regla (FUR), mientras la ecografía represento el tercio restante.

Gráfica 10. Vía del parto de los neonatos con toxoplasmosis congénita, que nacieron en el HUN durante el periodo comprendido entre octubre de 2004 aseptiembre de 2007 (n=35).



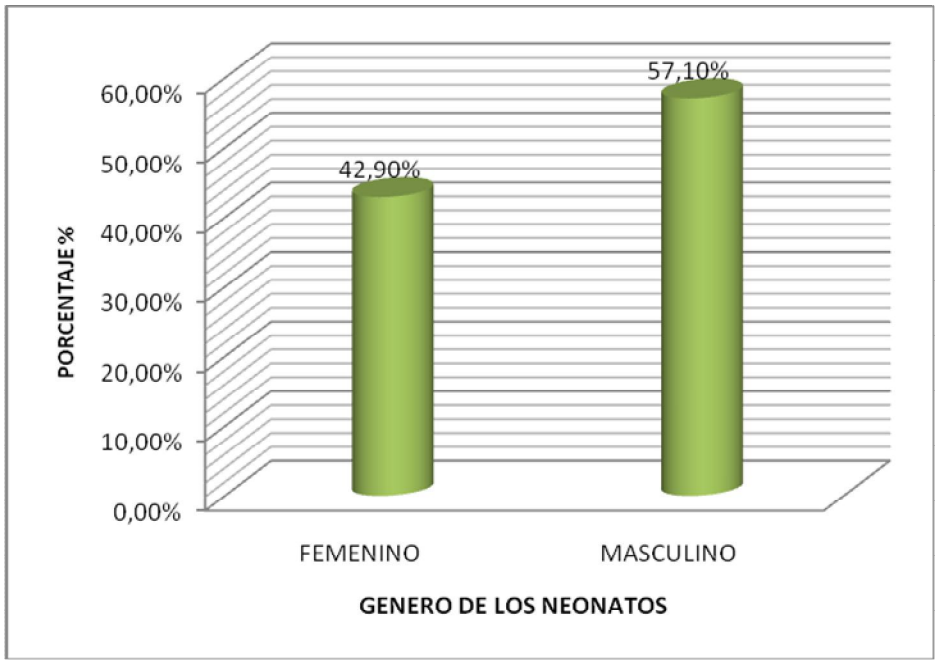
La vía del parto de los neonatos con toxoplasmosis congénita, fue la vaginal con el 71%, y la cesárea represento el 29%.

Gráfica 11. Edad de los recién nacidos al momento del diagnostico de toxoplasmosis congénita, nacidos en el HUN durante el periodo comprendido entre octubre de 2004 a septiembre de 2007 (n=35).



El diagnostico de los neonatos con toxoplasmosis congénita se realizo tempranamente (< a 7 días) en el 74% y tardíamente (> a 7 días) en el 26%.

Gráfica 12. Género de los recién nacidos con toxoplasmosis congénita, nacidos en el HUN, durante el periodo comprendido entre octubre de 2004 a septiembre de 2007 (n=35).



Por género se encontró una distribución de la población del 57,1% representando al género masculino, el restante 42,9% correspondió a el género femenino.

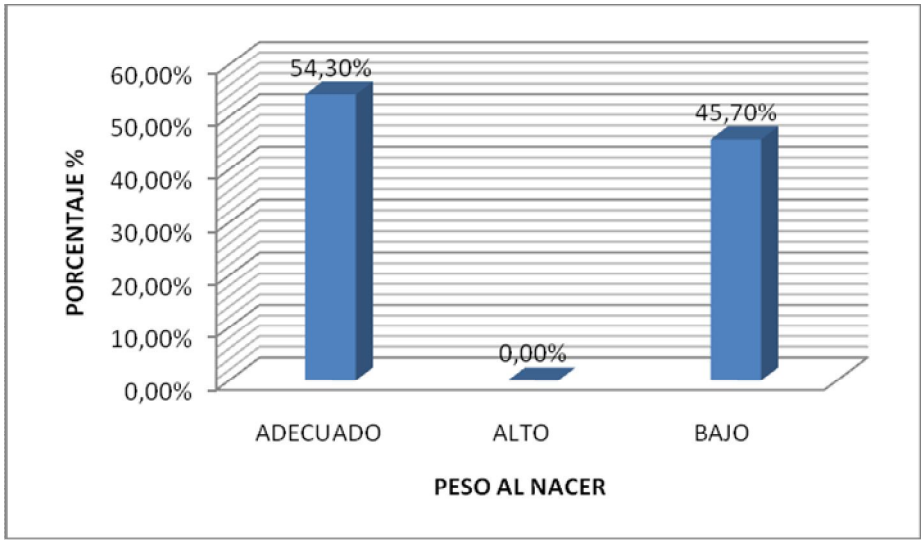
Cuadro 3. Adaptación neonatal (APGAR) de los pacientes con diagnostico de toxoplasmosis congénita, nacidos en el HUN en el periodo de octubre de 2004 a septiembre de 2007.

Apgar min/puntuación	4	6	8	10
Al minuto (n=35)	5,70%	17,10%	45,70%	31,40%
A los cinco minutos (n=35)	0%	0%	28,60%	71,40%
A los diez minutos (n=35)	0%	0%	0%	100,00%

Al minuto la puntuación de adaptación mas frecuente fue 8 con 45,7%, seguida por el puntaje de 10 con 31,45% y por el puntaje de 6 con el 17,1% y por ultimo el puntaje de 4 con el 5,7%; a los cinco minutos la puntuación mas frecuente fue de

10 con 71,4% seguido por puntaje de 8 con 28,6%; y a los diez minutos la única puntuación fue 10.

Gráfica 13. Peso al nacer de los recién nacidos con toxoplasmosis congénita, nacidos en el HUN, en el periodo de octubre de 2004 a septiembre de 2007 (n=35).



De los neonatos con toxoplasmosis congénita, el 54,3% tuvo un peso adecuado al nacer y el 45,7% tuvo bajo peso al nacer. No se encontraron reportes de recién nacidos con alto peso al nacer asociado a la infección por el *T. gondii*.

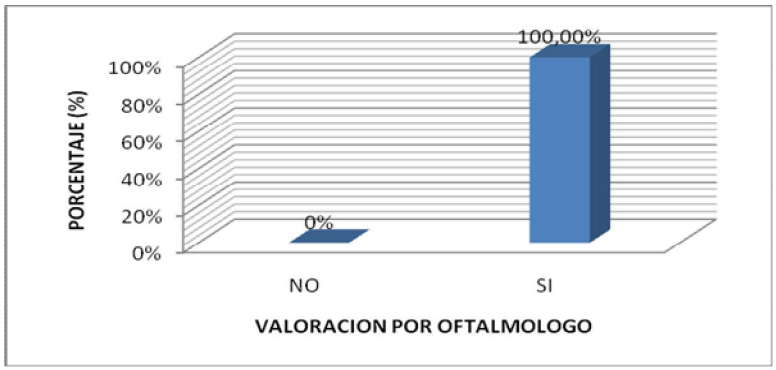
Cuadro 4. Test para la detección de enfermedades infecciosas pertenecientes al TORCH, realizados a los neonatos, nacidos en el HUN, durante el periodo de octubre de 2004 a septiembre de 2007.

Examen	Positivo (n=35)	Negativo (n=35)	No posee (n=35)
Serología anti HBV.	2,90%	8,60%	88,60%
Serología VDRL	5,70%	17,10%	77,10%
Serologia VIH	0,00%	5,70%	94,30%

Los anticuerpos anti AgHBs se reportaron positivos en el 2,9%, negativos en el 8,6%, y no poseían el examen en el 88,6% de los neonatos; el test para la

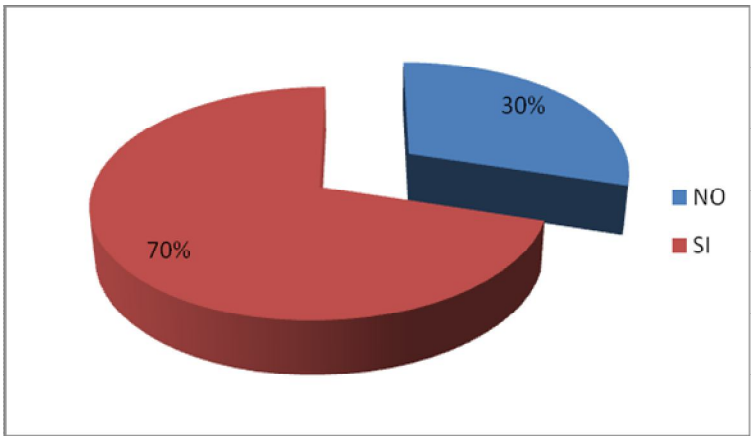
detección de anticuerpos no específicos para sífilis, el VDRL, se encontró: positivo en el 5,7%, negativo en el 17,1% y no poseían el examen en el 77,1%; el test de ELISA para la detección de anticuerpos contra el VIH fue negativo en el 5,7%, ningún neonato fue positivo para el examen, y no poseían el examen en el 94,35% de los neonatos.

Gráfica 14. Valoración de los neonatos por el oftalmólogo, nacidos en el HUN en el periodo comprendido de octubre de 2004 a septiembre de 2007 (n=35).



El 100% de los neonatos atendidos en el HUN con el diagnostico de toxoplasmosis congénita, fueron valorados por el oftalmólogo de la institución con el fin de descartar una coriorretinitis.

Gráfica 15. Tratamiento anti toxoplasmosis durante el periodo gestacional de los neonatos con la infección congénita, nacidos en el HUN durante el periodo de octubre de 2004 a septiembre de 2007 (n=35).



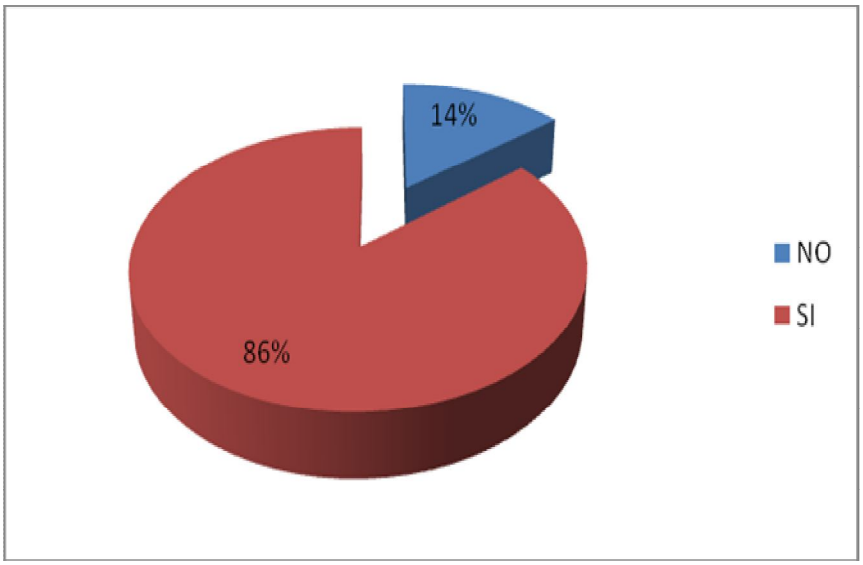
El 70% de los neonatos con toxoplasmosis congénita, durante su etapa de gestación recibieron tratamiento anti toxoplasmosis; los medicamentos utilizados se muestran en el cuadro 5.

Cuadro 5. Fármacos utilizados en el periodo gestacional de los neonatos con toxoplasmosis congénita, nacidos en el HUN en el periodo de octubre de 2004 a septiembre de 2007.

Fármaco	Consumido (n=25)	No consumido (n=25)
Espiramicina	100%	0%
Sulfadiazina/Pirimetamina	36,80%	63,20%
Acido folínico	36,80%	63,20%
Otros tratamientos	0%	100%

La espiramicina fue dada al 100% de mujeres gestantes que recibieron tratamiento. La sulfadoxina/pirimetamina y el acido folínico fueron dados al 36,8% de mujeres gestantes en las que se diagnostico infección por el *T. gondii*. No se utilizo ningún tratamiento alternativo.

Gráfica 16. Tratamiento anti toxoplasma en los neonatos con la infección congénita, nacidos en el HUN en el periodo de octubre de 2004 a septiembre de 2007 (n=35).



El tratamiento anti toxoplasmosis fue iniciado al 86% de los neonatos diagnosticados con toxoplasmosis congénita (ver cuadro 6), mientras que al 14% no se le inicio alguna terapia antiparasitaria.

Cuadro 6. Fármacos utilizados en el tratamiento de los neonatos con toxoplasmosis congénita, nacidos en el HUN durante el periodo de octubre de 2004 a septiembre de 2007.

Fármaco	Administrado (n=30)	No administrado (n=30)
Sulfadoxina/Pirimetamina	100%	0%
Acido folínico	100%	0%
Corticoides	10%	90%
Otros tratamientos	0%	100%

La sulfadoxina/pirimetamina (Falcidar®) y el acido folínico fueron administrados al 100% de los pacientes, los corticoides se utilizaron en el 10% de los pacientes. No se encontraron tratamientos alternos.

9. DISCUSION

Se encontró en este estudio una incidencia de toxoplasmosis congénita de 5 por 1000 nacidos vivos para el HUN en el periodo comprendido entre octubre de 2004 a septiembre de 2007. Menor a la presentada en el estado de Paraná, Brasil, por la Dra. Marcela Peres Castilho-Pelloso, [21] se encontró una incidencia de 10,7 casos por 1000 nacidos vivos, en un periodo de 4 años, utilizando criterios de inclusión similares como positividad en los test de IgM y PCR anti toxoplasma. Con lo cual se observa que la toxoplasmosis congénita tiene un comportamiento constante en países con características geográficas, sociodemográficas y climáticas similares como los son Brasil y Colombia.

Se encontró en le estudio que el test para medir anticuerpos tipo IgM anti toxoplasma realizado a la población de neonatos para diagnosticar la afección, fue positivo en el 60% de los recién nacidos incluidos en el estudio. En São Paulo, Brasil, los Drs. Olbrich-Neto and Meira[25], evaluaron 478 recién nacidos de dos unidades básicas de salud, administradas por la Universidad de Estadual Paulista (UNESP), desde mayo de 1998 a junio de 1999, encontrándose que la positividad del test de IgG antitoxoplasma fue del 60%, y la positividad del test de IgM fue del 2,1%. En otra investigación realizada en la ciudad de Uberlândia, Brasil, el Dr. Segundo et al.[25] evaluó 805 casos, encontrándose positividad de 51,6% para IgG antitoxoplasma.

Teniendo como referencia los estudios anteriores se denota que hubo una variación en el criterio de selección principal que fue la utilización de los anticuerpos tipo IgG antitoxoplasma, mientras que nuestro estudio el criterio de inclusión utilizado fue solamente la presencia de anticuerpos tipo IgM, a pesar de esta diferencia se encontró similitud entre los porcentajes de positividad del anticuerpo utilizado como criterio principal de inclusión a los estudios.

De los recién nacidos que fueron examinados con el test de PCR (n=35), fueron positivos al examen el 31%, revisando estudios como el elaborado por el Dr. Hohlfeld [25] que estudio 339 neonatos en Francia, demostrando infección congénita por *T. gondii*, a través de la positividad del test de PCR en el 10% de la población. La diferencia entre los estudios, probablemente se deba al tamaño de la población estudiada y los diferentes criterios de inclusión que se utilizaron, además del hecho de que la calidad del test de PCR, los equipos de valoración del examen, y la accesibilidad a la prueba es superior en el sistema de salud Francés.

Se encontró una distribución por genero de la infección congénita por toxoplasma, correspondiente a 57,1% de neonatos masculinos y 42,9% de neonatos femeninos. Encontrándose similitud con el estudio realizado por el Dr. Marco

Sáfadi. [26], en Sao Pablo, Brasil, en donde la distribución por géneros fue: el 54% de los neonatos correspondían al masculino y 46% de neonatos al femenino.

En cuanto al peso al nacer de los neonatos, el 54,3% de estos tenían un peso adecuado al nacimiento, mientras que el 45,7% nacieron con bajo peso. El Dr. Marco Sáfadi.[26] encontró que la mayoría de neonatos 84% nacieron con un peso > 2500 g (adecuado peso al nacer), en tanto que el 16% nació con un peso < 2500 g (bajo peso al nacer) evidenciándose diferencias entre los dos estudios, aunque esta variable puede depender de otros factores que se relacionan con las variación del peso de los neonatos como enfermedades concomitantes tanto de la madre como del producto de la gestación, estado nutricional de la madre, fenotipo de los padres.

Todos los neonatos que tenían alguna manifestación clínica concordante con toxoplasmosis congénita, poseían una alteración de tipo neurológico, y estos neonatos con manifestaciones clínicas corresponden al 26% del total de la muestra evaluada. Haciendo un paralelo con los resultados obtenidos en el estudio al cual se hizo referencia anteriormente [26], en el cual 18% de los pacientes desarrollaron manifestaciones clínicas, y de estos el 51% tenían afectación del sistema nervioso, concordando con el hecho de que la toxoplasmosis congénita se presenta como asintomática en la mayoría de neonatos afectados, pero cuando el recién nacido es sintomático, el daño del sistema nervioso central es preponderante.

La coriorretinitis se reporto en el 33,3% de las manifestaciones encontradas en el grupo de sintomáticos. Mientras que en el estudio del Dr. Marco Sáfadi.[26] se encontró que el 95% de los neonatos del estudio padecían esta alteración oftalmológica. Siendo esta afección retiniana, una de las presentaciones clínicas frecuentemente encontrada en los neonatos con toxoplasmosis congénita.

Las calcificaciones intracerebrales se hallaron en un 44,4% de los neonatos sintomáticos afectados por el *T. gondii*. En el estudio desarrollado en Sao Pablo, Brasil, [26] las calcificaciones se encontraron en el 16% de los neonatos examinados en dicho estudio. Resaltando que esta es una de las manifestaciones más encontradas en los pacientes de nuestro estudio.

Los fármacos utilizados para el tratamiento de la toxoplasmosis congénita tanto en la etapa gestacional como neonatal, concuerdan con los tratamientos recomendados en la ultima actualización elaborada sobre el tema [18,] los medicamentos administrados en la etapa gestacional fueron: espiramicina, sulfadiazina, pirimetamina, acido folínico. En tanto que en la etapa neonatal se encontró que el tratamiento se hizo con Falcidar ® (sulfadoxina, pirimetamina), mas acido folínico, y en un pequeño porcentaje con corticoides.

10. CONCLUSIONES

La incidencia de la enfermedad para el HUN, es similar a la de otros estudios elaborados en países con condiciones geográficas, sociodemográficas y culturales similares a las de Colombia.

Los test para detectar la infección congénita en los neonatos (IgM y PCR), utilizados en este estudio son métodos eficientes en el diagnostico de los recién nacidos con esta afección, y se debe propender por la aplicación de estos test para lograr reconocer la enfermedad y tratarla a tiempo. Entendiendo que la utilización de estos test se debe hacer pensando siempre en la complementación que se hace entre ellos.

Las manifestaciones clínicas mas encontradas son las que se presentan en el sistema nervioso central, como las calcificaciones intracerebrales, la hidrocefalia y la microcefalia. La coriorretinitis esta presente en un porcentaje importante de estos pacientes, asociado a este hecho es alentador encontrar que todos los neonatos tuvieron una valoración por un oftalmólogo, lo que dio lugar a un tratamiento oportuno. Mientras que el bajo peso aunque no fue muy frecuente se debe tener en cuenta como posible manifestación clínica de la toxoplasmosis congénita.

El mejoramiento en las estrategias de los controles prenatales han incrementado el diagnostico de esta entidad, y aunque en un numero no despreciable de neonatos se registra la utilización de tratamiento anti toxoplasmosis gestacional, probablemente los esquemas no fueron seguidos correctamente por las madres, generando así la infección fetal.

Los tratamientos utilizados tanto en la etapa gestacional como en la etapa neonatal y que se reportaron en el estudio, son concordantes con los medicamentos recomendados para el tratamiento de la toxoplasmosis congénita en las revisiones hechas en el tema.

11. RECOMENDACIONES

Se recomienda la elaboración de estudios de tipo analiticos, en donde se encuentre las asociaciones estadísticas entre los factores de riesgo probablemente asociados a la infección fetal y el posterior desarrollo de la enfermedad.

Se recomienda la elaboración de estudios analíticos, en donde se puedan evaluar las tasas de efectividad del tratamiento durante el embarazo, y que tanto repercute este tratamiento en la presentación de cuadros clínicos.

Se recomienda la elaboración de un protocolo de manejo para pacientes neonatos, en donde se haga énfasis en la importancia del control prenatal, en la educación de las madres como estrategia de prevención de la enfermedad y sus complicaciones.

BIBLIOGRAFIA

LOMANTO, Antonio. Texto de Obstetricia y Perinatología. 1 ed. Santa fe de Bogotá. 1999. 619 P.

MONTOYA JG, ROSSO F, AGUDELO A, ISAZA A. Toxoplasmosis congénita: aspectos clínicos y epidemiológicos de la infección durante el embarazo. Colombia Médica. Vol. 38 Nº 3, 2007.

RESTREPO A, ROBLEDO R, BEDOYA V. Fundamentos de la Medicina Enfermedades Infecciosas. 5 ed. Medellín (Colombia): Fondo Editorial de la CIB; 1996:557-563.

BIBLIOGRAFIA COMPLEMENTARIA

1. ADES AE. Methods for estimating the incidence of primary infection in pregnancy: a reappraisal of toxoplasmosis and cytomegalovirus data. Epidemiol Infectol 1992; 108: 367-75.

2. CARVAJAL H., FRENKEL J., DE SANCHEZ NHORA. Memorias Segundo Congreso Internacional de Toxoplasmosis. Santafé de Bogotá, Jun 4-6 de 1998.

3. DE A DOS SANTOS CB, DE CARVALHO AC, RAGOZO AM, SOARES RM, AMAKU M, YAI LE, et al. First isolation and molecular characterization of Toxoplasma gondii from finishing pigs from São Paulo State, Brazil. Vet Parasitol 2005; 131: 207-211.

4. DUBEY JR, GÓMEZ-MARÍN JE, BEDOYA LA, LORA F, VIANNA MC, HILL D, et al. Genetic and biologic characteristics of Toxoplasma gondii isolates in free-range chickens from Colombia, South America. Vet Parasitol 2005: 134: 67-72.

5. DUBLEY JP, MORALES ES. Isolation and genotyping of Toxoplasma gondii from free-ranging chickens from Mexico. J Parasitol 2004; 90: 411-413.

6. GALLEGO C, CASTAÑO JC, GIRALDO A, AJZENBERG D, DARDÉ ML, GÓMEZ JE. Molecular and biological characterization of the CIBMUQ/HDC strain, a reference strain for Colombian Toxoplasma gondii. Biomedica 2004; 24: 282-290.

7. GALLEGO-MARÍN C, HENAO AC, GÓMEZ-MARÍN JE. Clinical validation of a Western Blot assay for congenital toxoplasmosis and newborn screening in a hospital in Armenia (Quindío) Colombia. J Trop Pediatr 2005; 52: 107-112.

8. GÓMEZ JE, CASTAÑO JC, MONTOYA MT. Toxoplasmosis congénita en Colombia: un problema subestimado de salud pública. Colombia Médica 1995; 26: 66-70.

9. GÓMEZ JE, MONTOYA MT, CASTAÑO JC, RÍOS MP. Epidemiología de la infección por *Toxoplasma gondii* en gestantes de Armenia, Quindío. Colombia Med 1993; 24: 14-8.

10. GÓMEZ-MARÍN J, MONTOYA DE LONDOÑO MT, CASTAÑO-OSORIO JC. A maternal screening program for congenital toxoplasmosis in Quindío, Colombia and application of mathematical models to estimate incidences using age-stratified data. Am J Trop Med Hyg 1997; 57: 180-186.

11. JULIAO O, CORREDOR A, MORENO GS. Estudio Nacional de Salud: Toxoplasmosis en Colombia. Bogotá: Ministerio de Salud; 1988.

12. JULIAO RO, CORREDOR CA, MORENO GS. Toxoplasmosis en Colombia. P. 67. Estudio Nacional de Salud, Ministerio de Salud, Bogotá, 1983.

13. LÓPEZ-CASTILLO CA, DÍAZ RAMÍREZ J, GÓMEZ JE. Risk factors for Toxoplasma gondii infection in pregnant women in Armenia, Colombia. Rev Salud Publica 2005; 7: 180-190.

14. MONTOYA JG, KOVACS J, REMINGTON JS. Toxoplasma gondii. Chapter 276. In: Mandell GL, Dolin R (eds.). Mandel, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 3170-3197.

15. MONTOYA JG, LIESENFELD O, KINNEY S, PRESS C, REMINGTON JS. VIDAS Test for Avidity of Toxoplasma-Specific Immunoglobulin G for Confirmatory Testing of Pregnant Women. J Clin Microbiol 2002; 40: 2504-2508.

16. MONTOYA JG, LIESENFELD O. Toxoplasmosis. Lancet 2004; 363: 1965-1976.

17. MONTOYA JG, REMINGTON JS. Studies on the serodiagnosis of toxoplasmic lymphadenitis. Clin Infect Dis 1995; 20: 781-789.

18. MONTOYA JG, ROSSO F, AGUDELO A, ISAZA A. Toxoplasmosis congénita: aspectos clínicos y epidemiológicos de la infección durante el embarazo. Colombia

Médica. Vol. 38 Nº 3, 2007.

19. MONTOYA JG, ROSSO F. Diagnosis and management of toxoplasmosis. Clin Perinatol 2005; 32: 705-726.

20. MONTOYA JG. Laboratory diagnosis of Toxoplasma gondii infection and toxoplasmosis. J Infect Dis 2002; 185 (Suppl 1): 73-82.

21. PERES M, MORAIS DL, FALAVIGNA-GUILHERME AL. Suspected acute toxoplasmosis in pregnant women. Rev Saúde Pública. Paraná, Brasil. 2007.

22. RESTREPO M, JARAMILLO V, KURTZER A. Infección por *Toxoplasma gondii* durante el embarazo. Antioq Med 1976; 25: 335-47.

23. ROMAND S, CHOSSON M, FRANCK J, WALLON M, KIEFFER F, KAISER K. Usefulness of cuantitative polymerase chain reaction in amniotic fluid as early prognostic marker of fetal infection with *Toxoplasma gondii*. *Am J Obstet Gynecol* 2004; *190:* 797-802.

24. ROMERO J. El síndrome de TORCH en perinatología. Pediatría 1990; 25: 51-61.

25. ROSSO F, LES JT, AGUDELO A, VILLALOBOS C. Seroprevalence of toxoplasmosis in pregnant women in Cali, Colombia. In: Program and abstracts of the international conference on women and infectious diseases. Atlanta, March 16-18, 2006.

26. RUIZ FM, GONÇALVES DD, MITSUKA-BREGANÓ R, LEMOS R, TEODORICO I. *Toxoplasma gondii* Infection in Pregnancy. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. 2007.

27. SÁFADI M, BEREZIN EN, FARHAT CK, CARVALHO ES. Clinical Presentation and Follow Up of Children With Congenital Toxoplasmosis in Brazil. The Brazilian Journal of Infectious Diseases. Vol7. 2003.

28. THULLIEZ P. Commentary efficacy of prenatal treatment of toxoplasmosis: a possibility that cannot be ruled out. Int J Epidemiol 2001; 30: 1315-1316.

29. VOGEL N, KIRISITS M, MICHAEL E, BACH H, HOSTETTER M, BOYER K, et al. Congenital toxoplasmosis transmitted from an immunologically competent mother infected before conception. Clin Infect Dis 1996; 23: 1055-1060.

30. WALLON M, LIOU C, GARNER P, PEYRON F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. BMJ 1999; 318: 1511-1514.

ANEXOS

ANEXO A

INSTRUMENTO DE RECOLECCION DE INFORMACION ESTUDIO DE TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA EN EL HUN, DURANTE EL PERIODO DE OCTUBRE DE 2004 A SEPTIEMBRE DE 2007.

IDENTIFICACION DEL PACIENTE

Nombre del recién nacido: _____ Historia Clínica del Neonato: _____

DATOS DE INCLUSIÓN DEL NEONATO

- Anticuerpos tipo IgM antitoxoplasma: (+) ____ (-) ____ NP____

- Test PCR para T. gondii: (+) ____ (-) ____ NP____

- Manifestaciones compatibles con Toxoplasmosis Congénita: SI_____ NO_____

MANIFESTACION CLÍNICA	SI	NO
ENFERMEDAD GENERALIZADA		
Adenopatías		
Rash Maculopapulares		
Fiebre		
FORMAS CLÍNICAS ESPECÍFICAS		
Linfadenopatía generalizada		
Ictericia		
Trombocitopenia		
Exantema maculopapular		
Hepatoesplenomegalia		
Hipoacusia		
Neumonitis		

FORMAS NEUROLÓGICAS		
Hidrocefalia		
Microcefalia		
Convulsiones		
Corioretinitis		
Síndrome tembloroso		
Calcificaciones Intracerebrales		
Retardo psicomotor		

CARACTERISTICAS CLINICAS Y PARACLINICAS DEL RECIEN NACIDO

- Procedencia: _____

- Edad gestacional al nacimiento _____
  Por: FUR:____; ECOGRAFIA_____

- Vía de nacimiento: ces: _____; vag: _____

- Edad: temprana (< a 7 días): _____ tardía (> a 7 días): _____

- Género: M____ F____ Por definir_____

- APGAR: 1Min____; 5min____; 10Min____

- Peso al nacer: bajo_____ adecuado_____ alto_____

- Hepatitis B (+) (-) NP

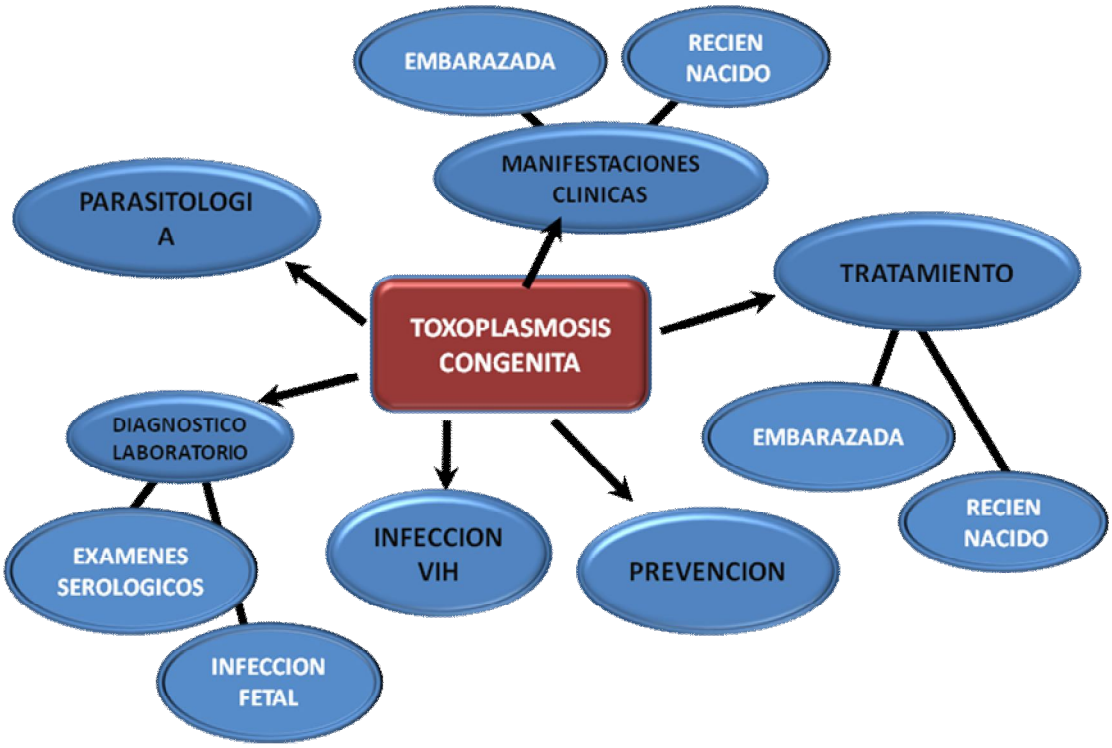
- VDRL (+) (-) NP

- VIH (+) (-) NP

- Valoración por oftalmólogo SI____; NO_____

- Tratamiento durante la gestación: SI_____ NO____
  Cual: Espiramicina ____ Acido folínico____
  Sulfadiazina/pirimetamina____ Otro ____

- Tratamiento de neonato SI___ NO____
  Cual: Sulfadoxina/pirimetamina____
  Acido folínico ____
  Corticoides____ Otro____

ANEXO B

MAPA CONCEPTUAL