

Toxoplasmosis congénita: aspectos clínicos y epidemiológicos de la infección durante el embarazo

FERNANDO ROSSO, M.D.¹, ALEJANDRO AGUDELO, M.D.², ÁNGELA ISAZA, M.D.³,
JOSÉ GILBERTO MONTOYA, M.D.⁴

RESUMEN

Se presenta una revisión actualizada sobre la toxoplasmosis durante el embarazo y de su consecuencia la toxoplasmosis congénita. Se pretende ilustrar a los profesionales de la salud con los diferentes aspectos tanto epidemiológicos como clínicos concernientes a esta enfermedad. Se revisan conceptos actuales de la parasitología y de la epidemiología de la transmisión materno-fetal, así como la presentación clínica de la infección perinatal. Se discuten nuevos adelantos en el diagnóstico y su influencia en el tratamiento de la mujer embarazada, del feto y del recién nacido. También se discuten las controversias recientes sobre las diversas estrategias de prevención primaria y secundaria durante el embarazo.

Palabras clave: Toxoplasmosis; Embarazo; Transmisión; Epidemiología.

Congenital toxoplasmosis: clinical and epidemiological aspects of the infection during pregnancy

SUMMARY

We present an updated review on toxoplasmosis during the pregnancy and its more feared outcome, the damage to the fetus and the newborn. The scope of this review is to summarize current and important epidemiological and clinical aspects concerning this disease. Several new parasitological and epidemiological concepts are reviewed, as well as the clinical presentation of the perinatal infection. In addition, we discussed current diagnostic approaches and treatment of the pregnant woman, fetus and newborn. Recent controversies on the different strategies for primary and secondary prevention of toxoplasmosis during the pregnancy are also discussed.

Keywords: Toxoplasmosis; Pregnancy; Transmission; Epidemiology.

*Who would not give a trifle to prevent what he would give a thousand worlds to cure?
Edward Young 1683-1765*

Hace 12 años se publicó en *Colombia Médica* la última revisión que sobre este tema se hizo, y se planteó la toxoplasmosis congénita (TC) como un problema subestimado de salud pública en Colombia¹. En esta última década han surgido nuevos conocimientos en la literatura médica mundial que han facilitado el entendimiento de la

enfermedad y su dinámica en la población. Asimismo, ha mejorado el entendimiento en la variabilidad del riesgo de transmisión durante el embarazo y el riesgo de enfermedad al recién nacido. Se han hecho nuevos avances en la aproximación diagnóstica de la infección aguda materna y la infección fetal que han impactado las recomendaciones

1. Postdoctoral Fellow, División de Enfermedades Infecciosas, Universidad de Stanford, EE.UU. Especialista Institucional, Servicio de Enfermedades Infecciosas, Fundación Clínica Valle del Lili, Cali, Colombia. Docente Adscrito, Programa de Medicina Interna, Universidad CES, Medellín, Colombia. e-mail: frosso07@gmail.com
 2. Profesor Adjunto, Departamento de Ginecología y Obstetricia, Escuela de Medicina, Universidad del Valle, Cali, Colombia. e-mail: agudelo@uniweb.net.co
 3. Médica Hospitalaria, Fundación Clínica Valle del Lili, Cali, Colombia. e-mail: a_isaza@hotmail.com
 4. Profesor Asociado, Departamento de Medicina Interna y División de Enfermedades Infecciosas, Universidad de Stanford. Instituto de Investigación y Laboratorio Nacional de Referencia para el Estudio y Diagnóstico de la Toxoplasmosis. Fundación Médica de Palo Alto, California, EE.UU. e-mail: gilberto@stanford.edu
- Recibido para publicación marzo 30, 2006 Aceptado para publicación julio 4, 2007

de manejo. Sin embargo y a pesar de estos adelantos, durante estos últimos años, se han generado en el mundo diferentes controversias sobre las estrategias de prevención de la infección congénita.

El interés con esta revisión es actualizar los conocimientos clínicos y epidemiológicos de quienes cuidan de la salud materno-infantil en Colombia y permitirles un mejor entendimiento de la enfermedad. De igual forma, motivar a los profesionales de la salud pública, para entender la problemática alrededor de la TC y la necesidad existente de estudios epidemiológicos en el país para la toma de decisiones en estrategias de prevención.

Parasitología. El *Toxoplasma gondii* es un protozoo intracelular obligatorio perteneciente a la familia Apicomplexa, subclase Coccidia. Puede adquirir diferentes formas o estadios 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 hematogena 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^{2,3}.

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 medio⁴.

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 ocurrencia⁵⁻⁷. 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 II⁸, en India y Egipto II y III, en África existen los tres genotipos⁹, pero con predominio del III. En Sudamérica, en México y Argentina se han encontrado los tres genotipos^{10,11}. Sin embargo en Brasil, Colombia y Perú no se encontró genotipo II, y el predominio es del genotipo I¹²⁻¹⁵. 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^{15,16}. 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.

EPIDEMIOLOGÍA

Aspectos generales. 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^{2,3}. 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.

Los seres humanos se pueden infectar generalmente por dos rutas:

1. Por ingestión o manipulación de carne cruda o mal cocida (en especial cerdo y cordero) que contienen quistes tisulares, y/o
2. 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^{17,18}.

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 embarazo¹⁹.

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 concepción²⁰.

Fuentes de la infección por *T. gondii* durante el embarazo. En un estudio multicéntrico europeo de casos y controles²¹ se encontró que el factor de riesgo que más precedía la infección aguda en las mujeres embarazadas

era el consumo de carnes mal cocidas de cordero, res y animales de caza. Asimismo, el contacto con tierra y el viajar fuera de Europa y Norte América eran factores asociados. El contacto con gatos no fue un factor de riesgo. Entre 30% y 63% de la infección en distintos centros se atribuyeron al consumo de carnes mal cocinadas o curadas (como salami) y entre 6% y 17% por contacto con tierra²¹.

En un reciente estudio de casos y controles sobre factores de riesgo en mujeres embarazadas en Armenia (Colombia) se observó que los factores de riesgo más importantes fueron: el consumo de carnes mal cocidas, seguido por tomar bebidas que se preparaban con agua sin hervir, y el contacto con gatos jóvenes (menores de 6 meses); además, el consumo de agua purificada en botella era un factor protector contra la infección²².

A pesar de estos estudios que hablan de factores de riesgo durante el embarazo, un estudio reciente norteamericano encontró que en un grupo de madres de niños con infección congénita confirmada, 50% de ellas no recordaban haber tenido exposición a camas de gatos, carne mal cocida, ni haber presentado cualquier sintomatología que hiciera sospechar la toxoplasmosis²³.

Riesgo de la infección durante el embarazo. El riesgo de la infección por *T. gondii* durante el embarazo en una población determinada depende de:

1. La circulación del parásito en el medio y la comunidad. Esto se puede reflejar en los cambios de la prevalencia de la infección por *T. gondii* en la población general en el curso de los años.
2. El riesgo que tienen las mujeres susceptibles de adquirir la infección en el curso del embarazo (incidencia de infección durante el embarazo)²⁴.

Prevalencia de la infección pasada. La prevalencia de la infección por *T. gondii* difiere en las zonas geográficas del mundo. En varios países industrializados comenzó a comprobarse la disminución de la prevalencia al mejorar las condiciones de vida y reducir la infección de *T. gondii* en animales de consumo humano. En las zonas donde existe mayor transmisión, la prevalencia de transmisión congénita es mayor, y por tanto la seroprevalencia se incrementa desde edades más tempranas.

En Europa existe una gran variación en la seroprevalencia entre mujeres embarazadas: en Francia es alrededor de 54%, mientras en Suecia es tan sólo 12%²⁴. En los Estados Unidos la seroprevalencia para *T. gondii* entre mujeres entre 15 y 55 años es 15%²⁵. En Latinoamérica, México tiene alrededor de

35%²⁴ y en Brasil (São Paulo, Rio de Janeiro) se han informado diferentes valores entre 59% y 78%¹⁸.

En Colombia, de acuerdo con el Estudio Nacional de Salud realizado entre 1977 y 1980²⁶, la tasa de seroprevalencia observada en mujeres en edad fértil varió entre 42.5% y 54.4%. Esta seroprevalencia tuvo una distribución desigual en las diferentes regiones del país, pues fue mayor en las regiones Atlántica (56.8%-73%) y Oriental (57.7%-66.2%), y menor en las regiones Pacífica (33%-37.6%) y Central (31.6%-41.7%). Un trabajo posterior, en el departamento del Quindío mostró 60% de prevalencia de anticuerpos en mujeres embarazadas²⁷. El reciente estudio de Rosso *et al.*²⁸ sobre seroprevalencia en embarazadas de la ciudad de Cali encontró 46.2% (IC 95% 42.9%-49.4%). Estos hallazgos sugieren que existe una constante transmisión del parásito en los últimos 25 años, y a diferencia de otros países no hay pruebas de descenso en la prevalencia.

Incidencia de la infección en mujeres susceptibles.

El hecho de existir una población mayor de mujeres susceptibles (sin infección previa) no necesariamente significa un mayor riesgo de infección durante el embarazo, debido a que este riesgo también depende de la circulación del parásito en la población general. Si esta circulación disminuye en la población, la prevalencia disminuye, y aunque aumente el número de mujeres susceptibles, disminuirá la incidencia de la infección en las embarazadas²⁴. En cambio, en una población con una alta circulación del parásito, habrá un menor número de mujeres susceptibles (muchas mujeres se habrán infectado antes del embarazo), pero tendrán mayor riesgo de infectarse durante el embarazo.

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^{24,28-32}.

En América Latina, estas cifras podrían ser mayores, sin embargo no hay grandes estudios que logren contestar esta pregunta. En un estudio en gestantes del Quindío se encontró una alta incidencia de alrededor de 1.9% (IC 95% 1.2 a 1.8)¹.

Riesgo de transmisión de la madre al feto. El riesgo de la TC en los neonatos se relaciona directamente con

tres factores:

1. La incidencia de la infección aguda en las mujeres durante el embarazo,
2. La edad gestacional en la que la mujer embarazada adquirió la infección y,
3. Los programas de salud pública instituidos para prevenir, diagnosticar y tratar la infección durante el embarazo²⁴. Se discutirá este último factor en la sección de prevención.

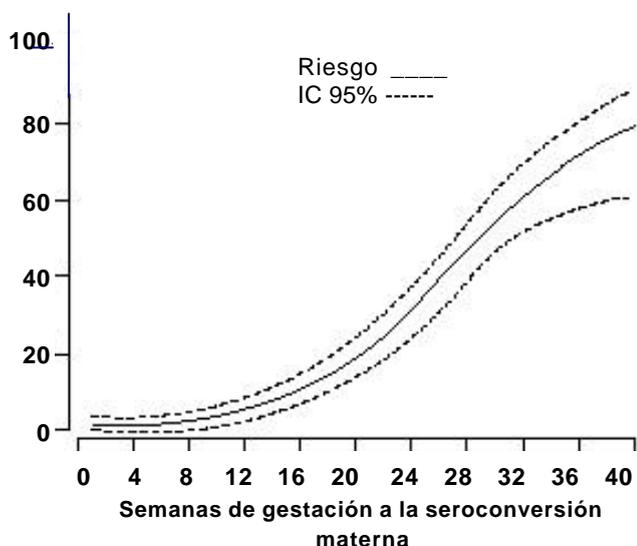
La prevalencia mundial de la TC en recién nacidos puede variar de 1 a 10 por 10,000 nacidos vivos (NV), sin embargo varía según el área geográfica: Suecia: 1/10,000 NV, Brasil: 3/10,000 NV, Francia: 10/10,000 NV^{2,19,24}. En Colombia se estima que podría estar entre 2 y 10 por cada 1000 NV, lo que representa de 600 a 3000 niños que nacen cada año con infección congénita¹. Recientemente un estudio en Armenia (Quindío) demostró una alta prevalencia entre 0.2% y 0.8%³³.

El riesgo de TC varía mucho de acuerdo con el momento de la gestación cuando la madre se infecta. Si ocurre dentro de las dos primeras semanas de embarazo, el riesgo es muy bajo, pero aumenta a medida que avanza la gravidez.

El trabajo de Dunn *et al.*³⁴ concluye que el riesgo durante el primer trimestre puede variar de 3% a 11%, en el segundo trimestre de 16% a 30% y para el tercer trimestre puede ser de 30% y más de 60%. Así, el riesgo global de transmisión es 29%, pero depende sobre todo de la edad gestacional en el momento de la infección materna (Gráfica 1).

Riesgo de secuelas clínicas en el niño infectado congénitamente. El riesgo de transmisión materno-fetal y el riesgo 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

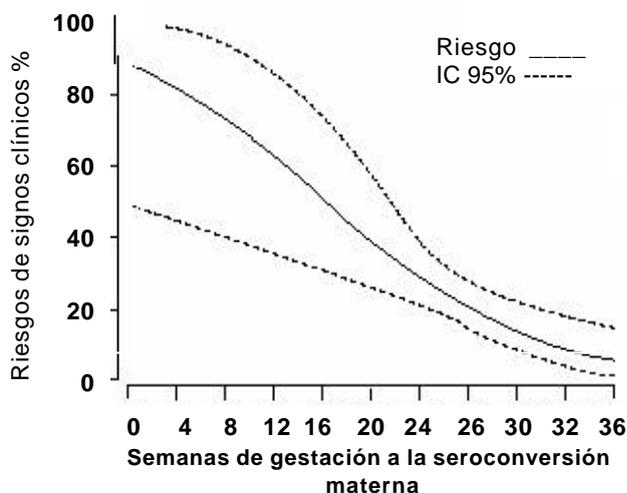


Gráfica 1. Riesgo de infección congénita por edad gestacional a la seroconversión materna. Adaptada de Dunn *et al.*³⁴

niño congénitamente infectado, tiene una asociación muy fuerte con el momento de la seroconversión materna^{24,34}. Este riesgo disminuye de 61% (IC 90% 37%-83%) si la infección ocurrió entre las semanas 13 a 25 (IC 90% 19%-31%), si la infección fue a la semana 26, y a 9% (IC 90% 4%-16%) si la infección ocurrió en la semana 36³⁴ (Gráfica 2).

Riesgo de signos clínicos en niños expuestos a la infección materna. Para una mujer embarazada con diagnóstico de infección aguda, el conocimiento de los riesgos de secuelas clínicas en su hijo es importante; sin embargo, debe decidir primero si se somete al diagnóstico prenatal para confirmar o descartar que el feto esté infectado.

El riesgo de signos clínicos en un feto nacido de una mujer infectada (sin conocer el estado de infección del feto) se obtiene al multiplicar el riesgo de la infección congénita por el riesgo de desarrollar signos clínicos en niños infectados congénitamente^{24,34}. Por ejemplo, si la infección fue a las 26 semanas de gravidez; el riesgo de transmisión materno-fetal es 40% (Gráfica 1) y el riesgo de signos clínicos en un feto infectado es 25% (Gráfica 2). El riesgo global será 10% ($0.40 \times 0.25 = 0.1$). Con este tipo de operaciones se han podido hacer gráficas (Gráfica 3) donde se calcula este riesgo, y pueden ser de utilidad clínica en la consejería del diagnóstico fetal (ver sección de diagnóstico). Este riesgo se debe equilibrar contra los riesgos de pérdida fetal (0.3% a 0.9%) asociada con la



Gráfica 2. Riesgo de desarrollar signos clínicos antes de los 3 años de edad dada la infección congénita de acuerdo con la semana de gestación en la cual ocurrió la seroconversión materna semana. Adaptada de Dunn *et al.*³⁴

amniocentesis en la evaluación fetal.

El riesgo más alto de desarrollar signos clínicos en el feto se presenta en las infecciones que ocurren entre las semanas 12 y 24. Es importante entender que el riesgo de secuelas en el neonato en infecciones maternas ocurridas temprana o tardíamente durante el embarazo es menor. Esto se debe a que el riesgo de transmisión materno-fetal durante las primeras semanas de gestación es bajo, y el riesgo de secuelas severas de infecciones tardías es menor (usualmente subclínicas) ya que ha terminado la etapa de organogénesis en el feto^{24,34}. Así se explica la silueta de «campana» que tiene la Gráfica 3.

En la Cuadro 1 se resumen los tres conceptos de riesgo: riesgo de transmisión materno-fetal (Gráfica 1), riesgo de secuelas dada la infección congénita (Gráfica 2), y el riesgo de secuela de la infección materna, sin conocer si hay infección fetal (Gráfica 3).

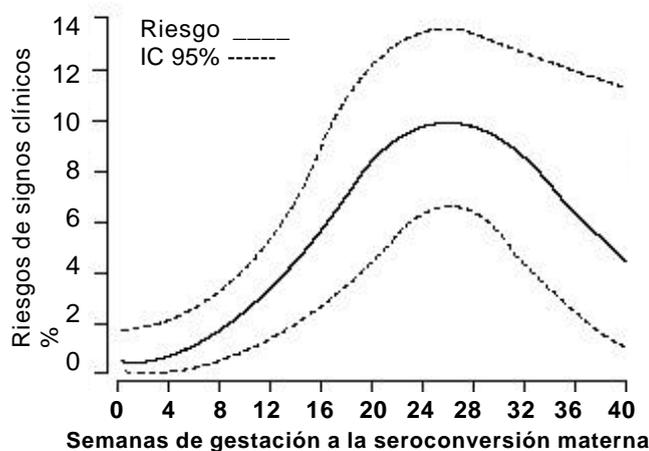
Es muy importante enfatizar que todos estos estudios se hicieron en países donde hay una estrategia de detección prenatal y que a casi todas las mujeres infectadas durante el embarazo se les suministró espiramicina para disminuir la transmisión vertical. Por tanto, estos resultados no se pueden extrapolar por completo en poblaciones donde no se utilice la misma estrategia. Es posible que los riesgos sean mayores que lo estimado donde no se usen tales conductas. Además de lo anterior, el aborto es legal

Cuadro 1

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

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

- a. Riesgo de infección congénita (transmisión materno-fetal) (Gráfica 1).
 b. Riesgo de desarrollar signos clínicos pues ocurrió la infección congénita (no necesariamente sintomáticas antes de los tres años de edad) (Gráfica 2).
 c. Riesgo de de secuela de la infección materna, sin conocer la infección congénita (no necesariamente sintomáticas antes de los tres años de edad) (Gráfica 3).
 d. Se han descrito casos de transmisión fetal aun tres meses antes de la primoinfección. Los porcentajes se dan como un rango de acuerdo con lo observado en mujeres, cuya mayoría se trató con espiramicina durante el embarazo. Es importante enfatizar que estas probabilidades se basan en mujeres embarazadas no inmunocomprometidas.



Gráfica 3. Riesgo de desarrollar signos clínicos antes de los 3 años de edad de acuerdo con la semana de gestación en la cual ocurrió la seroconversión materna semana, cuando se desconoce la infección en el feto. Adaptado de Dunn *et al.*³⁴

en estos países, y algunos casos de infección fetal severa pudieron haber sido abortados, y no incluirse en las estadísticas. Esto puede introducir un efecto minimizador, al seleccionar las infecciones más leves, y subestimar el

riesgo final de enfermedad grave, al abortar los casos severos.

Es importante mencionar además que la variabilidad biológica del parásito podría influir en las probabilidades de transmisión y de las secuelas de la infección congénita.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA INFECCIÓN EN EL EMBARAZO

Casi 90% de las infecciones agudas por toxoplasmosis en la mujer embarazada pasan inadvertidas. Los signos y síntomas con frecuencia son tan leves que las mujeres ni siquiera los recuerdan al dar a luz a un recién nacido con toxoplasmosis congénita^{2,19,32}. En un estudio reciente encontraron que más de 50% de 131 mujeres embarazadas que tuvieron un hijo con toxoplasmosis congénita no recordaban haber estado expuesta a ningún factor de riesgo conocido, o haber tenido síntomas sugestivos de toxoplasmosis²³. Por tanto, la toxoplasmosis no sólo se debe sospechar en las mujeres que tengan factores de riesgo conocidos o síntomas sugestivos.

La manifestación clínica más común es la linfadenopatía, que compromete más a menudo las regiones linfáticas

cervical y sub-occipital, donde hay aumento discreto de tamaño. Los ganglios suelen ser de firmeza variable, no supuran y no duelen. Por todo esto a veces la paciente se los encuentra casi de modo accidental. Por rareza puede desarrollarse una linfadenopatía difusa y en ocasiones se puede presentar con fiebre de bajo grado, adinamia, malestar general y cefalea. En algunos casos la linfadenopatía puede persistir varios meses o recurrir. Se cree que cuando aparece la linfadenopatía la infección ha ocurrido entre 4 y 8 semanas antes^{3,19}. Este dato clínico es importante para sospechar el posible momento de infección. El riesgo de transmisión al feto no depende de la aparición de síntomas en la madre durante la gestación^{3,19}.

Es posible que una mujer con una infección latente o crónica por *T. gondii* pueda mostrar una reactivación en forma de coriorretinitis durante su embarazo. Esta reactivación no significa riesgo para el feto³⁵. Parece que la infección se reactiva de manera local sólo en estructuras intraoculares. Las pacientes embarazadas con enfermedad avanzada por VIH, sí pueden hacer la reactivación sistémica de una infección latente y causar infección fetal, aunque el riesgo de presentarse es bajo^{3,19,36}.

Varios aspectos clínicos llevan a sospechar toxoplasma durante el embarazo o después del parto. El más usual es la embarazada asintomática a quien por serología se le tamiza la infección. También se debe sospechar en cualquier gestante con linfadenopatía (síntomas similares a una infección viral) o en la gestante en quien los hallazgos ultrasonográficos sean consistentes con daño fetal por infección intrauterina. A veces la sospecha de la enfermedad se desencadena cuando el recién nacido desarrolla manifestaciones clínicas consistentes con el síndrome de TORCH (toxoplasmosis, sífilis, rubéola, citomegalovirus CMV, herpes)^{3,19}.

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:

1. Una enfermedad neonatal manifiesta en el momento de nacer.
2. Una enfermedad leve o severa que se evidencia durante los primeros meses de vida del niño.
3. Una secuela o una recaída de una infección no diagnosticada, que puede aparecer durante la infancia o la

adolescencia.

4. 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 tiempo¹⁹. 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 TC 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 después^{19,37-39}.

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%)^{9,37,38}.

La hidrocefalia puede ser clínicamente obvia si lleva a macrocefalia o se puede detectar con métodos de imagenología como la ecografía o la escanografía^{19,39}. 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:

- a. Infecciones virales, por ejemplo, rubéola, CMV y herpes simple.
- b. Infecciones bacterianas como sífilis y listeriosis. Además, encefalopatías infecciosas, eritroblastosis fetal y sepsis. Ciertos virus (herpes simple, CMV y rubéola), también pueden causar coriorretinitis^{3,19}.

DIAGNÓSTICO POR LABORATORIO DE LAS INFECCIONES MATERNA, 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 ratón⁴¹.

Exámenes serológicos. El método más comúnmente empleado para el diagnóstico de la toxoplasmosis durante el embarazo es la demostración de anticuerpos específicos contra *T. gondii*. 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 medición⁴⁰⁻⁴². 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^{41,42}.

TIPOS DE ANTICUERPOS MEDIDOS PARA EL DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

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^{40,41}.

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 intrauterina¹⁹. 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^{40,41}. 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 bajos⁴⁰. 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^{40,41}.

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^{19,40,43}.

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

1. IgM verdadera positiva en una mujer con infección

aguda reciente.

2. IgM verdadera positiva en una mujer con infección crónica en la que la IgM ha persistido positiva por meses o aun años.
3. 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 captura⁴⁴⁻⁴⁶, y otras pruebas adicionales como: IgA, IgE, prueba de avididad 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 descartarla⁴¹.

Varios estudios^{41,44,46} 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 otras⁴⁶.

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)¹⁹. 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 confir-

ma 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 madre⁴⁸. 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^{41,47}. 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^{19,48}. 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^{19,48}.

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^{19,48}.

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 pruebas⁴⁹. No está disponible en el comercio para su uso, y sólo la hacen laboratorios de referencia (Palo Alto Medical Foundation, Toxoplasmosis Serology laboratory www.pamf.org/serology).

Prueba de avididad de IgG. Hace poco se desarrollaron pruebas de avididad de anticuerpos IgG para ayudar a diferenciar las infecciones adquiridas recientemente de las crónicas⁵¹. Se realiza al medir la afinidad (avididad) 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 avididad de los anticuerpos IgG en mujeres gestantes en quienes la seroconversión ocurrió durante el embarazo mostraron, que aquellas con resultados de avididad alta habían sido infectadas hacía de 3 a 5 meses. Debido a que una avididad baja puede permanecer por varios meses, la baja avididad 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 avididad alta (>30%) puede sugerir que la infección aguda ocurrió mínimo 3 ó 5 meses atrás⁵⁰⁻⁵² lo que descarta la posibilidad de infección durante el embarazo. Una prueba de avididad baja (<20%) por el contrario podría sugerir una infección reciente. Sin embargo, hay pacientes que pueden persistir con avididad baja durante muchos meses.

Resumiendo el resultado de la prueba de avididad: si es alta (>30) descarta una infección prenatal reciente (<16 semanas), pero una baja avididad no confirma siempre una infección aguda. En el Cuadro 2 hay un resumen de las pruebas disponibles comercialmente en Colombia.

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^{50,53-56}. 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%) respectivamente⁵³. La sensibilidad de esta prueba varía según la edad gestacional en la que la madre adquiere la infección^{50,54}. 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 4).

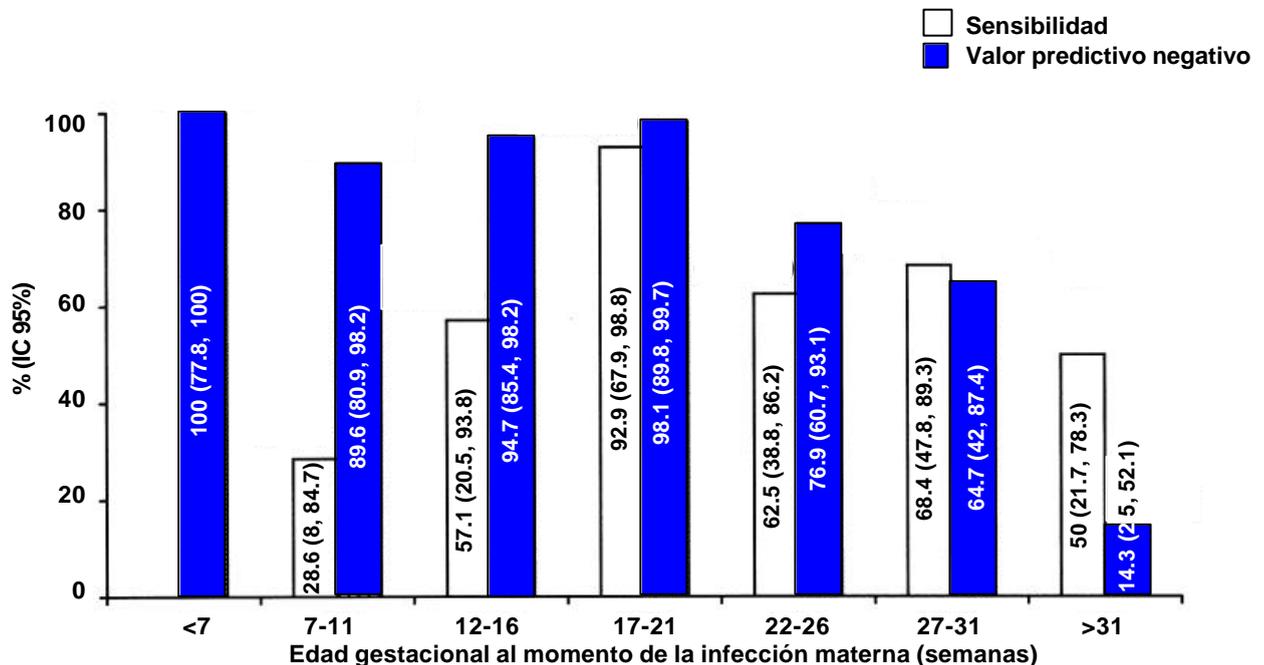
La baja sensibilidad de PCR durante la infección en el primer trimestre podría explicarse por las limitaciones para obtener suficientes células fetales que albergan el parásito (situación semejante acontece con el cariotipo del líquido amniótico). Las explicaciones adicionales podrían relacionarse con 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 transcurrido.

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

Cuadro 2
Tamización serológica inicial con pruebas comerciales disponibles

Resultados	Comentarios
IgG (-) / IgM (-)	La madre no se ha expuesto al parásito. El feto no está a riesgo de infección congénita a menos que la madre se exponga al parásito durante el embarazo. Reforzar medidas de educación sobre cómo evitar la exposición a <i>Toxoplasma gondii</i> o infección primaria. Repetir si es necesario IgG/ IgM cada mes o trimestre.
IgG (+) / IgM (-)	La madre se expuso al parásito 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 más difícil pues la IgM pudo haber sido positiva inicialmente y hacerse negativa hacia el final del embarazo. El feto no está a riesgo de TC a menos que la madre esté inmunosuprimida (por ejemplo, SIDA).
IgG (+) / IgM (+)	Infección aguda vs infección crónica. Por consiguiente se sugiere una prueba de avididad: <i>Avididad alta</i> (>30% o 50% según el fabricante de la prueba): infección crónica adquirida antes de la gestación. (Si la prueba se obtuvo durante el período inicial de la gestación para el cual el kit de avididad puede excluir infección aguda). <i>Avididad baja</i> o equívoca: 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.



Gráfica 4. Diagnóstico prenatal de la toxoplasmosis congénita utilizando reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en líquido amniótico, según la edad gestacional al momento de la infección materna (semanas). Adaptado de Romand *et al.*⁵⁴

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 gestante⁵⁴. 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 fetal⁴¹.

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 titulares⁴¹.

Otras anomalías de laboratorio. Otras anomalías encontradas en fetos y recién nacidos con TC son la elevación de g-glutamyltransferasa, 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^{57,58}. 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 anomalías 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.

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

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

Adaptado de: Montoya, Rosso³²

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 precoz⁵⁷.

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 fetal⁵⁹.

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^{19,32}.

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)^{19,54,58}.

Si el feto está infectado (PCR positiva) se cambia el tratamiento a pirimetamina/sulfadiazina más ácido fólico. 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 3). Se recomienda el uso de ácido fólico 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 pirimetamina¹⁹. Cuando la infección materna ocurre después de la semana 24 se recomienda iniciar pirimetamina/sulfadiazina.

DESCRIPCIÓN BREVE DE LOS MEDICAMENTOS USADOS EN EL TRATAMIENTO MATERNO DE TC

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:

1. Alta sospecha de infección o infección materna antes de la semana 18, cuando está contraindicado el uso de pirimetamina.
2. 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 fólico (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 gestación¹⁹. 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 Fancidar® (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 sulfadoxina, 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 embarazo¹⁹.

Dosis de sulfadiazina: carga 75 mg/kg/día por dos días y, luego dosis de mantenimiento de 100 mg/kg/día, sin

excederse de un máximo 4 g/día).

Las indicaciones de la combinación de pirimetamina/sulfadiazina son:

1. Sospecha o confirmación de infección aguda materna ocurrida en la segunda mitad del embarazo (por mayor riesgo de transmisión y mayor efectividad que espiramicina).
2. Embarazadas en quienes la ecografía fetal es altamente sugestiva de TC y las pruebas serológicas confirman la sospecha de infección adquirida durante el embarazo.
3. Embarazadas con líquido amniótico positivo para PCR. Es importante recordar que se debe administrar esta combinación después de la semana 18 de gestación.

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 nacimiento¹⁹.

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)¹⁹.

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:

1. Recién nacido con TC, con hallazgos clínicos y de laboratorio que la confirman. Estos niños requieren tratamiento.
2. Recién nacido cuya madre sufrió infección aguda durante el embarazo, y recibió tratamiento desde el momento del

Cuadro 4
Tratamiento en el recién nacido con diagnóstico o sospecha de infección congénita por *T. gondii*

Medicamento	Dosis	Duración
Pirimetamin +	Dosis de carga: 2 mg /kg/d por 2 días, y luego 1 mg/kg/d por 2 ó 6 meses, después esta misma dosis tres veces por semana	1 año
Sulfadiazina +	100 mg/kg/d dividida en 2 dosis	1 año
Ácido fólico	10 mg tres veces por semana	Durante y por una semana después de la terapia de pirimetamina
Costicoesteroides cuando las proteínas en el líquido cefalorraquídeo son mayores de 1 g/dl, y cuando la coriorretinitis activa amenaza la visión	Prednisona 1mg/kg/día dividido en dos dosis	Hasta resolución de los niveles de proteínas en el líquido cefalorraquídeo o la coriorretinitis activa

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.

3. 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.
4. 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 utero, 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 TC durante un año, así sea la infección subclínica. El tratamiento más utilizado

es la combinación de pirimetamina y sulfadiazina, más el ácido fólico para evitar los efectos tóxicos de la pirimetamina¹⁹. En el Cuadro 4 se resume el tratamiento al niño con infección congénita.

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^{19,38,39}.

TC EN EMBARAZADAS CON INFECCIÓN POR VIH

La TC 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 pulmonares⁶⁰. 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^{36,60}.

Cuadro 5

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

- . Sólo consumo de agua potable
- . Evitar el contacto con alimentos o agua que pudiesen 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 carne cruda
- . Lavar las superficies y los utensilios que hayan estado en contacto con la carne cruda
- . Evitar el contacto con las mucosas mientras esté manipulando 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, manipular la cama del gato)
- . Usar guantes para la jardinería o para manipular la cama del gato
- . Lavarse muy bien las manos antes de comer

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

PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN CONGÉNITA POR *T. gondii*

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^{62,63}. 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^{17,18,61}. 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 hirviendo (Cuadro 5).

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 escrita⁶⁴.

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 embarazo⁷⁸. Los trabajadores de la salud deben responsabilizarse de la educación a la madre gestante para prevenir la infección.

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^{65,73}. 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).

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

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

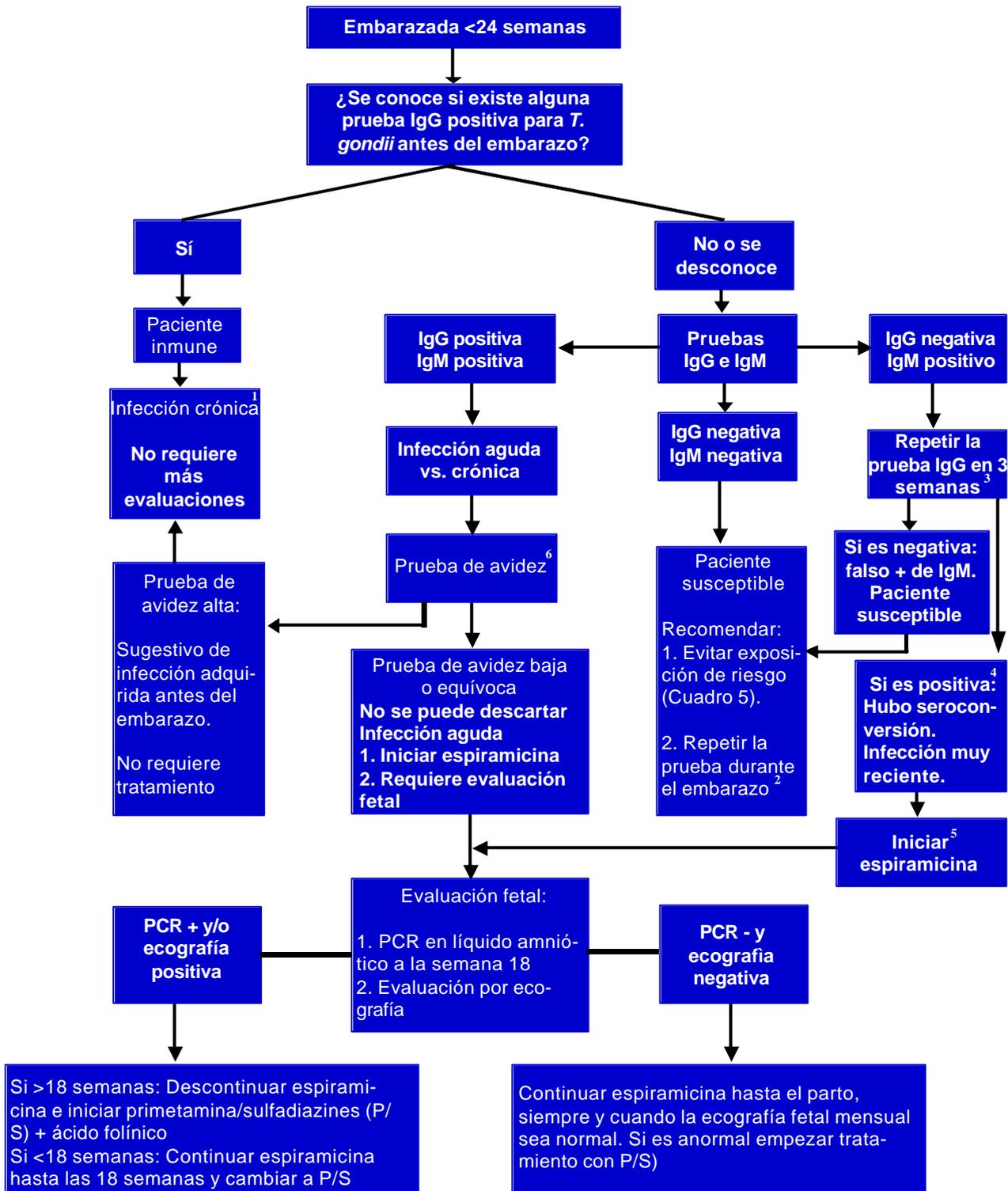


Figura 1. Flujoograma de estrategia de prevención secundaria de evaluación prenatal para la toxoplasmosis, posible de establecer en Colombia**

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

1. Excepto en inmunocomprometidos (por ejemplo: VIH/SIDA) donde pueden reactivarla.
2. 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.
3. Cada vez que se tenga una IgG negativa e IgM positiva, puede existir la posibilidad de un falso positivo. Sin embargo, no se puede descartar una infección muy reciente, por tanto se debe volver a tomar la IgG para comprobar una seroconversión.
4. Idealmente correr ambos sueros al mismo tiempo para confirmar la seroconversión.
5. Si la seroconversión se documenta después de la semana 18 de gestación, debe empezar tratamiento con pirimetamina/sulfadiazina y deberá recibirla hasta el parto.
6. La prueba de avidez es mucho más útil por debajo de la semana 16. Como hay diferentes pruebas comerciales, utilizar los valores de referencia de cada kit.

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/sulfadiazina¹⁹. Los estudios de las observaciones muestran descenso en la incidencia de la infección congénita, y sobre todo de la severidad de la TC^{19,71}. Países como Austria, también tienen estos programas, pero la tamización serológica varía, pues se hace por trimestre.

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 enfer-

medades 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^{1,27,33}.

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 vertical⁶⁶⁻⁶⁸. 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^{69,70}. 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^{69,70}. 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 tratamiento⁷⁶. Un reciente meta-análisis⁷⁷ de estos estudios observacionales sugieren que el tratamiento temprano durante el embarazo (en las primeras 3 semanas de la seroconversión 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^{19,69}. 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 dilema⁷³. La clara demostración del efecto del tratamiento prenatal parece que sólo es posible a través de un ensayo clínico aleatorio multi-

céntrico^{69,70,77}.

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 congénito⁷⁴.

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^{75,79}. En niños más sintomáticos, el tratamiento postnatal por un año disminuye las secuelas neurológicas, sensoriales y la recurrencia de enfermedad ocular⁷⁹. Estos hallazgos refuerzan la importancia de descubrir y tratar a los niños con TC.

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^{70,73}. 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.

CONCLUSIONES

La toxoplasmosis durante el embarazo y su consecuencia, la TC, sigue siendo un problema desafiante para los equipos de salud que tienen a su cargo la atención de las mujeres embarazadas y sus niños alrededor del mundo.

El riesgo de TC está determinado por el riesgo de infección materna durante el embarazo y, el riesgo de transmisión materno-fetal según la edad gestacional en la que ocurra la infección de la madre. Actualmente hay disponibles varias técnicas serológicas de diagnóstico para el estudio de la infección materna, así como métodos directos moleculares para diagnosticar la infección fetal. La predicción del riesgo de TC deberá siempre combinar la

exactitud de las pruebas diagnósticas y el riesgo de transmisión materno-fetal.

La TC se considera una enfermedad prevenible con adecuada educación antes y en la gravidez, como también por medio de un diagnóstico temprano de la infección materna. Infortunadamente, casi todas las infecciones agudas durante el embarazo son asintomáticas, y en muchos casos no se reconoce el posible factor de exposición. Por este motivo se ha establecido la tamización prenatal de rutina en algunos países con alta prevalencia de toxoplasmosis. En otros países con menor prevalencia, se han adoptado estrategias de tamizaje postnatal. Sin embargo, en muchas partes del mundo no se efectúa ningún tipo de filtro como estrategia para prevenir la TC.

Las controversias sobre las ventajas y desventajas de ambas estrategias son tema actual de debate. Quizá será necesario realizar un gran ensayo clínico aleatorio y comparar las estrategias prenatal y postnatal. Por el momento cada región tendrá que enfrentar este problema de acuerdo con el impacto que sobre la salud tenga esta infección parasitaria en su población.

Por último, se deben tratar de disminuir las consecuencias de la TC en los niños con el conocimiento actual, mientras se defina la estrategia preventiva más apropiada en el futuro.

AGRADECIMIENTOS

A la Fundación Clínica Valle del Lili por el soporte irrestricto con el que han apoyado al primer autor para su entrenamiento en enfermedades infecciosas en la Universidad de Stanford, California. Asimismo por el apoyo a los proyectos de investigación en el área de toxoplasmosis realizados en la ciudad de Cali. A la Fundación Médica de Palo Alto, y al doctor Jack S. Remington por el apoyo sin descanso al avance en el estudio y diagnóstico de la toxoplasmosis.

REFERENCIAS

1. Gómez JE, Castaño JC, Montoya MT. Toxoplasmosis: Un problema de salud pública en Colombia. *Colomb Med* 1995; 26: 66-70.
2. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004; 363: 1965-1976.
3. 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*. 6thed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. p. 3170-3197.

4. Dubey JP. Infectivity and pathogenicity of *Toxoplasma gondii* oocysts for cats. *J Parasitol* 1996; 82: 957-961.
5. Howe DK, Sibley DL. *Toxoplasma gondii* comprises three clonal lineages: correlation of parasite genotype with human disease. *J Infect Dis* 1995; 172: 1561-1566.
6. Ajzenberg D, Cogne N, Paris L, Bessières MH, Thulliez P, Filisetti D, et al. Genotype of 86 *Toxoplasma gondii* isolates associated with human congenital toxoplasmosis, and correlation with clinical findings. *J Infect Dis* 2002; 186: 684-689.
7. Grigg ME, Bonnefoy S, Hehl AB, Suzuki Y, Boothroyd JC. Success and virulence in *Toxoplasma* as the result of sexual recombination between two distinct ancestries. *Science* 2001; 294: 161-165.
8. Dubey JP, Graham DH, Dahl E, Sreekumar C, Lehmann T, Davis MF, et al. *Toxoplasma gondii* isolates from free-ranging chickens from the United States. *J Parasitol* 2003; 89: 1060-1062.
9. Dubley JP, Karhemere S, Dahl E, Sreekumar C, Diabaté A, Dabiré KR, et al. First biologic and genetic characterization of *Toxoplasma gondii* isolates from chickens from Africa (Democratic Republic of Congo, Mali, Burkina Faso, and Kenya). *J Parasitol* 2005; 91: 69-72.
10. Dubley JP, Venturini MC, Venturini L, Piscopo M, Graham DH, Dahl E, et al. Isolation and genotyping of *Toxoplasma gondii* from free-ranging chickens from Argentina. *J Parasitol* 2003; 89: 1063-1064.
11. Dubley JP, Morales ES. Isolation and genotyping of *Toxoplasma gondii* from free-ranging chickens from Mexico. *J Parasitol* 2004; 90: 411-413.
12. Dubley JP, Levy MZ, Sreekumar C, Kwok OC, Shen SK, Dahl E, et al. Tissue distribution and molecular characterization of chicken isolates of *Toxoplasma gondii* from Peru. *J Parasitol* 2004; 90: 1015-1018.
13. Dubley JP, Navarro IT, Sreekumar C, Dahl E, Freire RL, Kawabata HH, et al. *Toxoplasma gondii* infections in cats from Parana, Brazil: seroprevalence, tissue distribution, and biologic and genetic characterization of isolates. *J Parasitol* 2004; 90: 721-726.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Bowie WR, King AS, Werker DH, Isaac-Renton JL, Bell A, Eng SB, et al. Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water. *Lancet* 1997; 350: 173-177.
18. Bahía-Oliveira LM, Jones JL, Azevedo-Silva J, Alves CC, Orefice F, Addiss DG. Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 55-62.
19. Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein J, (eds.). *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2006. p. 947-1092.
20. 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.
21. Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenum PA, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. *BMJ* 2000; 321: 142-147.
22. 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.
23. Boyer K, Holfels E, Roizen N, Swisher C, Mack D, Remington J, et al. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192: 564-571.
24. Gilbert R. Epidemiology of infection in pregnant women. In: Ambroise-Thomas P, Petersen E (eds.). *Congenital toxoplasmosis. Scientific background, clinical management and control*. Paris: Springer-Verlag; 2000. p. 237-249.
25. Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M, McQuillan G, Navin T, McAuley JB. *Toxoplasma gondii* infection in the United States: seroprevalence and risk factors. *Am J Epidemiol* 2001; 154: 357-365.
26. Juliao O, Corredor A, Moreno GS. Estudio Nacional de Salud: Toxoplasmosis en Colombia. Bogotá: Ministerio de Salud; 1988.
27. 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.
28. 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.
29. Guerina NHW, Hsu HW, Meissner HC, Maguire JH, Lynfield R, Stechenberg B, et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. *N Engl J Med* 1994; 330: 1858-1863.
30. Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Kapperud G, Whitelaw A, Eskild A, et al. Incidence of *Toxoplasma gondii* infection in 35,940 pregnant women in Norway and pregnancy outcome for infected women. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2900-2906.
31. Lebech M, Andersen O, Christensen NC, Hertel J, Nielsen HE, Peitersen B, et al. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. *Lancet* 1999; 353: 1834-1837.
32. Montoya JG, Rosso F. Diagnosis and management of toxoplasmosis. *Clin Perinatol* 2005; 32: 705-726.
33. 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.
34. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates

- for clinical counseling. *Lancet* 1999; 353: 1829-1833.
35. Garweg JG, Scherrer J, Wallon M, Kodjikian L, Peyron F. Reactivation of ocular toxoplasmosis during pregnancy. *BJOG* 2005; 112: 241-242.
 36. Dunn D, Gilbert R. Low risk of congenital toxoplasmosis in children born to women infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 84.
 37. Wilson CB, Remington JS, Stagno S, Reynolds DW. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma* infection. *Pediatrics* 1980; 66: 767-74.
 38. McAuley J, Boyer K, Patel D, Mets M, Swisher C, Roizen N, et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: The Chicago collaborative treatment trial. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 38-72.
 39. Patel DV, Holfels EM, Vogel NP, Boyer KM, Mets MB, Swisher CN, et al. Resolution of intracranial calcifications in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Radiology* 1996; 199: 433-440.
 40. Montoya JG, Remington JS. Studies on the serodiagnosis of toxoplasmic lymphadenitis. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 781-789.
 41. Montoya JG. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis* 2002; 185 (Suppl 1): 73-82.
 42. Press C, Montoya JG, Remington J. Use of a single serum sample for diagnosis of acute toxoplasmosis in pregnant women and other adults. *J Clin Microbiol* 2005; 43: 3481-3483.
 43. Roberts A, Hedman K, Luyasu V, Zufferey J, Bessieres MH, Blatz RM, et al. Multicenter evaluation of strategies for serodiagnosis of primary infection with *Toxoplasma gondii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 467-474.
 44. Liesenfeld O, Press C, Montoya JG, Gill R, Isaac-Renton JL, Hedman K, et al. False-positive results in immunoglobulin M (IgM) toxoplasma antibody tests and importance of confirmatory testing: the Platelia toxo IgM test. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 174-178.
 45. Naot Y, Remington JS. An enzyme-linked immunosorbent assay for detection of IgM antibodies to *Toxoplasma gondii*: use for diagnosis of acute acquired toxoplasmosis. *J Infect Dis* 1980; 142: 757-766.
 46. Liesenfeld O, Montoya JG, Tathinemi NJ, Davis M, Brown BW Jr, Cobb KL, et al. Confirmatory serologic testing for acute toxoplasmosis and rate of induced abortions among women reported to have positive *Toxoplasma* immunoglobulin M antibody titers. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184: 140-145.
 47. Stepick-Biek P, Araújo FG, Remington JS. IgA antibodies for diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasmosis. *J Infect Dis* 1990; 162: 270.
 48. Pinon JM, Dumon H, Chemla C, Franck J, Petersen E, Lebech M, et al. Strategy for diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of methods comparing mothers and newborns and standard methods for postnatal detection of immunoglobulin G, M, and A antibodies. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 2267-2271.
 49. Dannemann BR, Vaughan WC, Thulliez P, Remington JS. Differential agglutination test for diagnosis of recently acquired infection with, *Toxoplasma gondii*. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 1928-1933.
 50. Remington J, Thulliez P, Montoya J. Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2004; 42: 941-945.
 51. Liesenfeld O, Montoya JG, Kinney S, Press C, Remington JS. Effect of testing for IgG avidity in the diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women: experience in a US reference laboratory. *J Infect Dis* 2001; 183: 1248-1253.
 52. 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.
 53. Romand S, Wallon M, Franck J, Thulliez P, Peyron F, Dumon H. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 296-300.
 54. Romand S, Chosson M, Franck J, Wallon M, Kieffer F, Kaiser K, et al. Usefulness of quantitative polymerase chain reaction in amniotic fluid as early prognostic marker of fetal infection with *Toxoplasma gondii*. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 797-802.
 55. Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM, Thulliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. *N Engl J Med* 1994; 331: 695-699.
 56. Thalib L, Gras L, Romand S, Prusa A, Bessieres MH, Petersen E, et al. for the European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT). Prediction of congenital toxoplasmosis by polymerase chain reaction analysis of amniotic fluid. *BJOG* 2005; 112: 567-574.
 57. Hohlfeld P, Daffos F, Thulliez P, Aufrant C, Couvreur J, MacAlesse J, et al. Fetal toxoplasmosis: outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. *J Pediatr* 1989; 115: 765-769.
 58. Hohlfeld P, MacAlesse J, Capella-Pavlovski M, Giovangrandi Y, Thulliez P, Forestier F, et al. Fetal toxoplasmosis: ultrasonographic signs. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1991; 1: 241-244.
 59. Couvreur J, Thulliez P, Daffos F, Aufrant C, Bompard Y, Gesquiere A, et al. Fetal toxoplasmosis. In utero treatment with pyrimethamine sulfamides. *Arch Fr Pediatr* 1991; 48: 397-403.
 60. Minkoff H, Remington JS, Holman S, Ramirez R, Goodwin S, Landesman S. Vertical transmission of toxoplasma by human immunodeficiency virus-infected women. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 555-559.
 61. Ertug S, Okyay P, Turkmen M, Yuksel H. Seroprevalence and risk factors for toxoplasmosis infection among pregnant women in Aydin providence, Turkey. *BMC Public Health* 2005; 5: 66.
 62. Jones JL, Ogunmodede F, Scheffel J, Kirkland E, López A, Schulkin J, et al. Toxoplasmosis-related knowledge and practices among pregnant women in the United States. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2003; 11: 139-145.
 63. Jones JL, Dietz VJ, Power M, López A, Wilson M, Navin TR, et al. Survey of obstetrician-gynecologists in the United States about toxoplasmosis. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2001; 9: 23-31.
 64. Breugelmans M, Naessens A, Foulon W. Prevention of toxoplasmosis during pregnancy. An epidemiologic survey over 22 consecutive years. *J Perinat Med* 2004; 32: 211-214.
 65. Gilbert R, Peckham CS. Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen? *J Med Screen* 2002; 9: 135-141.
 66. European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG* 2003; 110: 112-120.

67. Gilbert R, Dunn D, Wallon M, Hayde M, Prusa A, Lebech M, *et al.* Ecological comparison of the risks of mother-to-child transmission and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis according to prenatal treatment protocol. *Epidemiol Infect* 2001; 127: 113-120.
68. Gilbert R, Gras L, Wallon M, Peyron F, Ades AE, Dunn DT. Effect of prenatal treatment of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1303-1308.
69. Thulliez P. Commentary efficacy of prenatal treatment of toxoplasmosis: a possibility that cannot be ruled out. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1315-1316.
70. Thiébaud R, Leroy V, Alioum A, Binquet C, Poizat G, Salmi LR, *et al.* Biases in observational studies of the effect of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 124: 3-9.
71. Foulon W, Pinon JM, Stray-Pedersen B, Pollak A, Lappalainen M, Decoster A, *et al.* Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: a multicenter evaluation of different diagnostic parameters. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 843-847.
72. Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, Decoster A, Lappalainen M, Pinon JM, *et al.* Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 410-415.
73. 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.
74. Paul M, Petersen E, Pawlowski ZS, Szczapa J. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in the Poznam region of Poland by analysis of *Toxoplasma gondii*-specific IgM antibodies eluted from filter paper blood spots. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 30-36.
75. Freeman K, Salt A, Prusa A, Malm G, Ferret N, Buffolano, *et al.* Association between congenital toxoplasmosis and parent-reported developmental outcomes, concerns, and impairments, in 3 year old children. *BMC Pediatrics* 2005; 5: 23.
76. Gras L, Wallon M, Pollak A, Cortina-Borja M, Hyade M, Petersen E, *et al.* Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: A cohort study in 13 European centres. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1721-1731.
77. The SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patient's data. *Lancet* 2007; 369: 115-122.
78. Les JT, Rosso F, Montoya JG. Perception of pregnant women towards threat of congenital toxoplasmosis in Cali, Colombia. In: *Program and abstracts of the international conference on women and infectious diseases*. Atlanta, March 16-18, 2006.
79. McLeod R, Boyer K, Karrison T, Kasza K, Swisher C, Roizen N, *et al.* Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: the National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1383-1394.