

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y FARMACIA**



**TAMIZAJE NEONATAL DE TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA. ESTUDIO  
PILOTO**

**SEMINARIO DE INVESTIGACIÓN**

PRESENTADO POR

**MAIKA GIAMILETTE ARESTI ALVARADO**

**ETELVINA ISABEL GUERRA CARÍAS**

**JENNIFER ESTEFANÍA PENSAMIENTO LÓPEZ**

PARA OPTAR AL TÍTULO DE

**QUÍMICAS BIÓLOGAS**

GUATEMALA, ABRIL 2013

## **JUNTA DIRECTIVA**

Oscar Cóbar Pinto, Ph.D.	Decano
Lic. Pablo Ernesto Oliva Soto, M.A.	Secretario
Licda. Liliana Vides de Urízar	Vocal I
Dr. Sergio Alejandro Melgar Valladares	Vocal II
Lic. Luis Antonio Gálvez Sanchinelli	Vocal III
Br. Fayver Manuel de León Mayorga	Vocal IV
Br. Maily Graciela Córdova Audón	Vocal V

## **AGRADECIMIENTOS**

A la Universidad de San Carlos de Guatemala por formar profesionales de éxito.

A la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia por abrirnos las puertas durante nuestra carrera profesional.

A la Escuela de Química Biológica por la excelente preparación académica.

Al Instituto de Investigaciones de la Escuela de Química Biológica (IIQB) por proporcionar los insumos para llevar a cabo el proyecto de investigación.

Al Hospital Nacional de Antigua Guatemala Pedro de Bethancourt, al Hospital Nacional de Amatitlán, y Hospital Regional de Zacapa por permitir estudiar a los pacientes que decidieron participar en la investigación.

A las Licdas: Karla Lange y Vivian Matta por asesorarnos durante este proyecto de investigación.

Al revisor Lic. Gerardo Arroyo por su apoyo incondicional.

## ÍNDICE

I.	ÁMBITO DE LA INVESTIGACIÓN	1
II.	RESUMEN	3
III.	ANTECEDENTES	4
	A. <i>Toxoplasma gondii</i>	4
	1. Clasificación	5
	B. Toxoplasmosis	5
	1. Etiología y patogenia	5
	2. Cuadro clínico	7
	3. Diagnóstico	8
	4. Prevención	12
	5. Tratamiento	12
	6. Epidemiología	13
	C. Toxoplasmosis congénita	15
	1. Etiología y patogenia	15
	2. Cuadro clínico	16
	3. Inmunidad	19
	4. Diagnóstico	21
	5. Tamizaje neonatal	26
	6. Prevención	31
	7. Tratamiento	44
	8. Epidemiología	47
IV.	JUSTIFICACIÓN	50
V.	OBJETIVOS	51
	A. General	51
	B. Específico	51
VI.	MATERIALES Y MÉTODOS	52
	A. Universo de trabajo	52
	B. Recursos	52
	C. Metodología	54

D.	Diseño estadístico	58
VII.	RESULTADOS	59
VIII.	DISCUSIÓN	62
IX.	CONCLUSIONES	65
X.	RECOMENDACIONES	66
XI.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67
XII.	ANEXOS	78

## I. ÁMBITO DE LA INVESTIGACIÓN

La toxoplasmosis es una zoonosis parasitaria causada por *Toxoplasma gondii* la infección se puede desarrollar en animales herbívoros, omnívoros, carnívoros así como mamíferos, siendo el gato el hospedador definitivo. Además invertebrados como moscas y cucarachas pueden contribuir a la difusión de los ooquistes presentes en las heces de los gatos. La forma más común de la transmisión del parásito en el hombre es fundamentalmente por vía oral, a través de la ingesta de carne poco cocida y alimentos contaminados por ooquistes. Sin embargo, también se puede producir por transfusiones sanguíneas, trasplantes de órganos y vía transplacentaria (Barder, Macones, Asch, 1997; Del Castillo, 2004; Echeverría, Delgado, Fuentes, 1993).

Si la infección primaria por *Toxoplasma gondii* de la madre ocurre durante la gestación, el feto puede infectarse por vía transplacentaria ocasionando toxoplasmosis congénita. Después del nacimiento puede causar infecciones asintomáticas, leves e incluso puede ser mortal. Actualmente en países como Francia, Estados Unidos, Suecia se ha demostrado que el tamizaje neonatal es de gran importancia para el diagnóstico de toxoplasmosis congénita. Francia presenta prevalencias elevadas, con porcentajes superiores al 60%. En el estado de Massachussets en Estados Unidos de Norte América Guerinam, (1994) encontró una prevalencia de 1/1000 niños con toxoplasmosis congénita; en el Reino Unido Gilbert & Peckham (2002) encontraron una prevalencia de 1/10,000 (2002). En dos regiones de Suecia, Evengard & Peterson (2001) encontraron una prevalencia de toxoplasmosis congénita de 0.73/10000 y una incidencia de 5.1/10000, la incidencia de toxoplasmosis congénita durante el embarazo es baja, debido a que se ha establecido el tamizaje neonatal para toxoplasmosis. (Del Castillo, 2004).

Debido a la importancia de la toxoplasmosis congénita y a que en Guatemala no hay datos recientes, la Unidad de Investigación de Inmunología de Enfermedades Tropicales y el Área de Inmunodiagnóstico del Laboratorio Microbiológico de Referencia -LAMIR- de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, desarrolló, entre las líneas de investigación, un estudio de tamizaje neonatal para enfermedades infecciosas congénitas. Para lo cual se

implementó la técnica ELISA (*Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas*) a partir de una muestra sanguínea extraída del recién nacido y recolectada en una tarjeta de papel filtro Schleicher & Schuell 903<sup>®</sup> (S&S 903<sup>®</sup>) con el objeto de determinar la ausencia o presencia de anticuerpos IgM-anti *Toxoplasma gondii* producidos por el recién nacido y tratar oportunamente la enfermedad.

## II. RESUMEN

El objetivo de este trabajo fue determinar la frecuencia de toxoplasmosis congénita en recién nacidos mediante el análisis de anticuerpos IgM contra *Toxoplasma gondii*, así mismo se determinó la frecuencia de factores de riesgo para la toxoplasmosis congénita en la población evaluada.

La fase de muestreo fue realizada en el período de abril del 2010 a noviembre del 2011, en tres hospitales de la República de Guatemala, estos son el Hospital Nacional de Antigua Guatemala Pedro de Bethancourt, Hospital Nacional de Amatlán y el Hospital Regional de Zacapa.

En los tres hospitales se obtuvo un total de 523 muestras, las cuales se analizaron en la Unidad de Investigación de Inmunología de Enfermedades Tropicales y el Área de Inmunodiagnóstico del Laboratorio Microbiológico de Referencia -LAMIR-.

Acorde con los objetivos planteados se determinó la frecuencia de toxoplasmosis congénita en las muestras de los recién nacidos de los tres hospitales. Solamente se encontró un caso positivo el cual representó un 0.2%; con respecto a los factores de riesgo no se pudo hacer inferencias al respecto, debido a la presencia de solamente un caso positivo.



### III. ANTECEDENTES

#### A. *Toxoplasma gondii*

Es un parásito intracelular obligado, móvil, Gram negativo, sin hospedero específico (eurixeno). Es de distribución universal y probablemente, el agente más frecuente de infección protozoaria en el hombre. El gato actúa como hospedero definitivo y los animales como hospederos intermediarios. *T. gondii* existe en tres formas según su ciclo vital: forma fecundada (zigoto) u ooquiste, que se encuentra sólo en el intestino del gato y los felinos durante la fase de infección, desde donde es eliminado por las heces al exterior; forma proliferativa o quiste (parásito maduro), responsable de la parasitemia aguda y forma de crecimiento lento o bradizoito (idéntico al taquizoito) organizado en agregados quísticos tisulares (Alvarez, 1963; Del Castillo, 1999; Felices, 2002).

El taquizoito tiene forma oval o de media luna. Invade células con excepción del glóbulo rojo. Los taquizoitos son destruidos por el jugo gástrico y duodenal. Produce una enzima que altera las membranas de las células del huésped y permite un fácil acceso hacia la célula, después de penetrarla se multiplica causando disrupción en ella (Feigin & Cherry, 1987; Murray, 1990).

El quiste puede persistir en todos los tejidos resultando en una infección crónica durante toda la vida del huésped infectado (Feigin & Cherry, 1987; Murray, 1990).

El oocisto ha sido observado únicamente en las heces de la familia felina y es resultado de la gametogonia que ocurre en el epitelio intestinal del gato. Los gatos infectados pueden expulsar hasta 10 millones de oocitos en un día, los que pueden volverse infectivos luego de experimentar la esporulación que ocurre entre los días 2-8 después de la excreción. El oocisto es más resistente que las otras formas del parásito y puede sobrevivir por meses en el agua y por un año o más en tierras húmedas. La ingesta del oocisto esporulado transmite la infección, un hecho que sugiere que este juega un papel importante en la transmisión por la vía oral-fecal (Feigin & Cherry, 1987; Murray, 1990).

## 1. Clasificación

Reino: *Protozoa*

Phylum: *Apicomplexa*

Clase: *Sporozoea*

Sub-clase: *Coccidia*

Orden: *Eucoccidia*

Sub-orden: *Eimeria*

Familia: *Sarcosistidae*

Género: *Toxoplasma* (Feigin & Cherry, 1987).

## B. Toxoplasmosis

La toxoplasmosis es una infección parasitaria causada por un protozoo intracelular obligado llamado *Toxoplasma gondii*. Esta enfermedad puede ser adquirida por vía oral, transplacentaria o rara vez parenteral (Ameghino, 1991).

### 1. Etiología y patogenia

#### a. Vías de transmisión

Se transmite fundamentalmente por dos vías, la oral y la transplacentaria, aunque en la actualidad, el mayor número de trasplantes de órganos que se realiza hace posible la transmisión (Cardona, 1994).

#### b. Transmisión por vía oral

La infección por el toxoplasma se adquiere por la ingestión de carne cruda o poco cocida que contiene quistes tisulares, o por la ingestión de ooquistes excretados por las heces de gatos parasitados y madurados en el ambiente. La contaminación de aguas u hortalizas por ooquistes o la manipulación de tierra o plantas que estén en contacto con excrementos de gato, pueden acarrear la contaminación de los alimentos crudos o la transmisión por vía oral a través de las manos (Cardona, 1994).

El gato y otros felinos son los únicos huéspedes definitivos, durante la infección aguda en su intestino se produce el ciclo sexual del parásito con eliminación de ooquistes por las heces. Una vez en el suelo, el quiste esporula y puede vivir en condiciones adecuadas de luz y humedad durante meses, desde donde es ingerido por animales herbívoros con las hierbas y plantas de la alimentación, pasando a la sangre en forma de taquizoitos, que producen una parasitemia aguda con diseminación a diversos órganos, preferentemente el tejido nervioso y muscular con formación de quistes tisulares. El herbívoro infectado por quistes es a su vez fuente de contagio para los carnívoros cuando es devorado por éstos (Ameghino, 1991; Arthur, 1991; Del Castillo & Herruzo, 1998).

Los bradizoitos de los quistes tisulares se transforman en el intestino del carnívoro en taquizoitos, los que pasan a la sangre y producen igualmente parasitemia e infección tisular, con lo que la cadena epidemiológica se extiende. Si el carnívoro infectado es el gato, el círculo se cierra. El hombre es un huésped intermediario más, produciéndose el contagio por diferentes vías, ingestión de ooquistes e ingestión de quistes tisulares (Blood *et. al.*, 1986, Gibson & Nell, 1958).

La ingestión de ooquistes se realiza a su vez, por dos mecanismos: ingestión de tierra contaminada o contacto directo con gatos o sus excretas (limpieza del habitáculo). La ingestión de tierra contaminada puede ser a través de manos sucias o por alimentos con tierra, como verduras o frutas no lavadas. Las manos habitualmente se manchan con tierra después de juegos con ella (frecuente en niños) o de labores de jardinería. La infección por quistes se produce por alimentos infectados, carne poco cocida y más excepcionalmente pescado. La toxoplasmosis también se puede transmitir por vía transplacentaria si la madre se infecta durante el embarazo o si la inmunosupresión reactiva una infección previa a la gestación. También es posible la transmisión por transfusión de sangre completa, por concentrados de eritrocitos o por trasplante de un órgano de un donante seropositivo. La

reactivación de la infección latente se observa sobre todo en pacientes inmunodeprimidos o en personas por lo demás sanas con infección congénita de la retina (Blood *et. al.*, 1986; Gibson & Nell, 1958).

## 2. Cuadro clínico

La severidad del daño producido por *Toxoplasma gondii* depende del número de células destruidas y de la hipersensibilidad desarrollada por el paciente. Cuando un individuo se infecta, la diseminación ocurre directamente de célula a célula con replicación intracelular en leucocitos, especialmente mononucleares y macrófagos. Esta proliferación incluye la forma activa de la toxoplasmosis, la cual generalmente es asintomática. A medida que se desarrolla la inmunidad celular aumentan los anticuerpos circulantes, la proliferación parasitaria disminuye, es entonces cuando se forma el quiste lo que constituye la forma latente de la toxoplasmosis (Aguilar, 1991; Jawetz, 1992; Murray, 2003).

La infección generalmente suele ser asintomática, aunque puede causar linfadenopatía cervical o axilar leve. Sin embargo, con el tiempo la infección puede reactivarse durante la niñez, la pubertad o en la vida adulta causando retinocoroiditis, distorsión visual o ceguera en individuos sin síntomas clínicos inicialmente (Schmidt, Hogg, Anderson, Fuchs, Fledelius & Petersen 1999-2002).

En la forma febril aguda de la enfermedad, el parásito se disemina desde la puerta de entrada hasta los ganglios linfáticos. Aproximadamente una semana después de la infección, se produce una inflamación local, linfadenitis bilateral, cervical y axilar. Simultáneamente hay diseminación hematógena. La toxoplasmosis febril en adultos puede estar acompañada por exantema, neumonía, miositis, encefalitis, retinocoroiditis, miocarditis, hepatitis y lesiones pulmonares (Aguilar, 1991; Jawetz, 1992; Murray, 2003).

Los síntomas en personas inmunocompetentes son inflamación de los ganglios linfáticos en cabeza y cuello, dolor de cabeza, enfermedad leve con fiebre semejante a la mononucleosis, dolor muscular y dolor de garganta. (Schimidt. *et al.* 1999-2002).

La toxoplasmosis puede causar una enfermedad grave en pacientes inmunodeprimidos. Los enfermos con SIDA desarrollan toxoplasmosis clínicamente aparente, que la mayoría de las veces se debe a reactivación de una infección latente previa. Los síntomas pueden ser confusión, fiebre, dolor de cabeza, inflamación de la retina que ocasiona visión borrosa y convulsiones (Blood *et. al.*, 1986; Del Castillo, 1999).

### **3. Diagnóstico**

La infección por *Toxoplasma gondii* tiene manifestaciones clínicas diversas e inespecíficas por lo tanto es difícil realizar el diagnóstico con certeza, por lo anterior se debe ser muy cuidadoso en el diagnóstico diferencial de una gran variedad de presentaciones clínicas. El diagnóstico se puede realizar por medio de pruebas serológicas y no serológicas (Espinosa, 1998).

Los anticuerpos IgM específicos aparecen durante las dos primeras semanas de enfermedad, alcanzan un máximo a las 4-8 semanas y después, en los casos típicos, se hacen indetectables al cabo de varios meses. Los anticuerpos IgG tardan más en aparecer, alcanzan títulos máximos al cabo de 1 ó 2 meses y pueden permanecer altos y estables durante meses o años. La presencia de anticuerpos IgM o el aumento de cuatro veces en los títulos de anticuerpos IgG suelen indicar enfermedad aguda, que también se debe sospechar si los títulos de IgG por Ensayo de Inmunofluorescencia (IFA) son superiores a 1:1.000 en una embarazada con linfadenopatía o en un paciente inmunodeprimido con encefalitis. La infección pasada, que confiere resistencia frente a la reinfección, produce en los casos típicos positividad de los anticuerpos IgG con anticuerpos IgM negativos. La detección de

anticuerpos IgM específicos en la enfermedad neonatal sugiere infección congénita (Ameghino, 1991; Arthur, 1991; Atias, 1994; Del Castillo, 1999; Schmidt, *et. al.* 1999-2002).

a. Técnicas de diagnóstico serológicas

Dentro de las pruebas serológicas para el diagnóstico de toxoplasmosis se encuentran las siguientes:

i. Prueba de Sabin y Feldman

Conocida también como dye test (DT), es una prueba sensible y específica aunque compleja y peligrosa por utilizar toxoplasmas vivos. Produce pocos falsos negativos y no da falsos positivos, salvo en personas que han recibido anticuerpos por transfusión.

Se basa en la pérdida de afinidad que tiene el parásito por el azul de metileno, como resultado de la lisis parcial de su membrana por anticuerpos específicos (Pumarola, 1998).

ii. Prueba de fijación de complemento

Se puede monitorear la formación de complejos inmunitarios en solución midiendo la capacidad de tales complejos para fijarse y consumir proteínas del complemento. Los ensayos de fijación de complemento por lo general reflejan la titulación de IgG dirigida contra el antígeno (Parslow, 2002).

iii. Prueba de aglutinación con látex

Las partículas de látex se cubren ya sea con un antígeno, para identificar un anticuerpo específico, o con un anticuerpo definido para identificar antígenos (Parslow, 2002).

#### iv. Prueba de Aglutinación Directa

Se basa en la propiedad que tienen los anticuerpos anti *Toxoplasma gondii* de producir aglutinación en presencia de glóbulos rojos sensibilizados con antígenos citoplasmáticos y de membrana del parásito. El empleo de ambos tipos de antígenos incrementa la sensibilidad del método. Se investiga tanto la presencia de anticuerpos heterófilos como la aparición de IgM características del período agudo de la parasitosis empleando el 2-mercaptoetanol y eritrocitos no sensibilizados para control (Aguilar, 1991; Murray, 2003).

#### v. Hemaglutinación indirecta (HAI)

Es específica y muy económica, emplea toxoplasmas muertos. Pero suele ser negativa en las infecciones congénitas (Pumarola, 1998).

#### vi. Inmunofluorescencia indirecta (IFI)

Tiene la misma sensibilidad y especificidad que la prueba de Sabin-Feldman, pero es más simple, económica y no precisa el empleo de toxoplasmas vivos. Se han descrito algunos falsos positivos por existencia de anticuerpos antinucleares. También pueden presentarse reacciones cruzadas con *Sarcocystis* y *Besnoitia* (Pumarola, 1998).

#### vii. Inmunofluorescencia indirecta específica para IgM (IFI-IgM)

Utiliza un conjugado anti-IgM, es útil para el diagnóstico de infección adquirida reciente e infección congénita. El factor reumatoide puede dar falsos positivos en este tipo de estudios (Pumarola, 1998).

#### viii. Ensayo Inmunoenzimático IgM (ELISA)

En ELISA, el anticuerpo o el antígeno se fija a una superficie, ya sea un contenedor de una placa de microtitulación o una partícula de plástico. El espécimen a prueba se agrega los anticuerpos adheridos se detectan y

caracterizan a través de un anticuerpo secundario marcado enzimáticamente (Parslow, 2002).

La serología no es útil para diagnosticar la toxoplasmosis en pacientes con SIDA u otras inmunodeficiencias, ya que no existen anticuerpos IgM en la reactivación y los anticuerpos IgG frente a *T. gondii* no distinguen entre infección latente y reactivada. Esta última afecta a los pacientes con SIDA, presentado estos o no toxoplasmosis clínica (Gómez, 1999).

b. Técnicas de diagnóstico no serológicas

Existen pruebas diagnosticas no serológicas para toxoplasmosis estas pueden ser:

i. Aislamiento del parásito

Se persigue el aislamiento del parásito durante la fase aguda de la enfermedad mediante inoculación al ratón o por cultivos tisulares de material de biopsias o líquidos corporales, lo que requiere hasta seis semanas para obtener el resultado. Los microorganismos se demuestran posteriormente, mediante un estudio histológico (Del Castillo, 1999).

ii. Histopatología

Los taquizoítos presentes durante la infección aguda, se tiñen bien con el colorante de Giemsa o con el de Wright, aunque puede ser difícil hallarlos en los cortes tisulares teñidos con métodos rutinarios. Los quistes tisulares no distinguen entre infección aguda y crónica. Los toxoplasmas se deben diferenciar de otros microorganismos intracelulares, como *Histoplasma*, *Trypanosoma cruzi* y *Leishmania* (Álvarez, *et. al.* 1963; Blood *et. al.*, 1986; Del Castillo, 1999).

iii. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)

Se están investigando pruebas para la detección rápida de antígenos del parásito o ADN amplificado mediante la reacción en cadena de la polimerasa



(PCR) en sangre, líquido cefalorraquídeo (LCR) o líquido amniótico. El análisis del líquido amniótico con PCR parece ser el método más sensible para diagnosticar la toxoplasmosis *in útero* (Álvarez, *et. al.* 1963; Blood *et. al.*, 1986; Del Castillo, 1999).

#### iv. Tomografía Computarizada (TC)

En la toxoplasmosis del Sistema Nervioso Central (SNC), el LCR puede mostrar pleocitosis linfocítica y aumento de proteínas. La tomografía computarizada (TC) revela en los casos típicos múltiples lesiones densas redondeadas, con intensificación anular tras la inyección de contraste (Atias, 1994).

#### v. Resonancia Magnética (RM)

La Resonancia Magnética (RM) es más sensible que la TC. El diagnóstico específico requiere biopsia cerebral en los pacientes con SIDA y con síntomas del SNC (Atias, 1994).

### 4. Prevención

La infección se puede evitar al no consumir carne cruda o poco cocida. La carne se debe cocinar a 66 °C, almacenar congelada a -20 °C, ahumar o curar. Es esencial lavarse las manos a conciencia después de manipular carne cruda, lavar los vegetales, controlar las moscas, basura y cucarachas. Se evitará el contacto con tierra o alimentos posiblemente contaminados por heces de gato. La quimioprofilaxis se recomienda para pacientes con inmunosupresión y serología IgG positiva, una vez que los recuentos de células CD4 son <100/mL (Ameghino, 1991).

### 5. Tratamiento

La mayoría de las personas inmunocompetentes no requieren tratamiento, a menos que presenten enfermedad visceral o síntomas intensos

persistentes. Sin embargo, el tratamiento específico está indicado para la toxoplasmosis aguda de los recién nacidos, las mujeres embarazadas y los pacientes inmunodeprimidos. El tratamiento recomendado es la pirimetamina con sulfadiazina; también se administra un suplemento de folato para contrarrestar la anemia megaloblástica asociada a estos fármacos (Atias, 1994; Blood *et. al.*, 1986).

## 6. Epidemiología

La toxoplasmosis es la zoonosis parasitaria más difundida en el mundo, se ha demostrado en más de 300 especies de mamíferos domésticos y silvestres, en unas 30 especies de aves de corral y silvestres y en la población humana de todos los países. La infección en el hombre es muy frecuente, no así la enfermedad clínica (Aguilar, 1991).

El medio ambiente influye en la prevalencia, siendo mayor en regiones cálidas y húmedas y baja en climas secos y fríos. Las condiciones socio-económicas no tienen relación especial con la toxoplasmosis, pero si los hábitos alimenticios, al comer carne cruda o poco cocida, como ocurre en París, en donde el índice de prevalencia llega del 80 al 90% (Aguilar, 1991).

No existen muchos estudios sobre toxoplasmosis reportados en la literatura en Guatemala y la región centroamericana por lo que se sabe poco sobre la prevalencia y características de la infección por *Toxoplasma gondii*. Existen datos de estudios puntuales pero nunca se ha llevado a cabo un estudio a nivel nacional, ni en los diferentes grupos de edad (López, 2009).

En América Central se describen prevalencias de 50 a 60 por ciento. En el Salvador existen datos de seroconversión del 3 al 6 por ciento anual durante la primera década de vida (Gibson & Nell, 1958; Remington & Efrom, 1970; Walton, 1967)

En la década de 1950, los estudios de seroprevalencia de *T. gondii* en Guatemala mostraron altas tasas de infección, por ejemplo, 94% entre los

indígenas mayas de 16-70 años de edad cerca de Escuintla y 50% entre los mayas reclutas militares de 15-26 años de edad de la tierras altas, más del 75% de la prevalencia se produjo entre 16-19 años de edad. En una muestra de 264 residentes de ambos sexos y de diferentes edades de la aldea Santa María Cauqué del municipio de Santiago Sacatepéquez se obtuvo una prevalencia de anticuerpos a *Toxoplasma gondii* de 41.7%, observándose la frecuencia más alta en mujeres embarazadas (Jones, 2005; López, 1977).

En junio de 1994 se determinó la prevalencia de anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii* en 50 pacientes, en un área urbana y rural. A cada una de las pacientes se les realizó una encuesta clínico-epidemiológica y se les midieron los niveles séricos de anticuerpos. El 80% de la población investigada del área rural presentó títulos de infección y el 84% del área urbana, el 100% de ellos fue asintomática (Cardona, 1994).

En 1999 y 2003 se realizó un estudio para determinar la seroprevalencia de *T. gondii* en niños  $\leq 10$  años en una comunidad de San Juan Sacatepéquez, como parte de un proyecto de investigación financiado por el CDC de Atlanta. En 1999 se analizó una población de 532 niños, de los cuales 66 (12%) fueron positivos para anticuerpos IgG. En el 2003 la población fue de 500 niños, de los cuales 189 (37.8%) fueron positivos para anticuerpos IgG contra *T. gondii*, este estudio evidencio que la prevalencia de anticuerpos aumenta con la edad en el niño del área rural de Guatemala desde 12 hasta 43%. En el 2007, después del estudio inicial, se intentó localizar a los 66 niños seropositivos para someterlos a un examen oftalmológico buscando toxoplasmosis ocular. De los 66 niños 44 fueron localizados y examinados para lesiones oculares, de estos 44, 2 niños presentaron lesiones oculares consistentes con toxoplasmosis ocular quienes se les dio seguimiento por ocho años, y fueron remitidos a profesionales oftalmólogos (Jones, 2005; López, 2009).

## **C. Toxoplasmosis congénita (TC)**

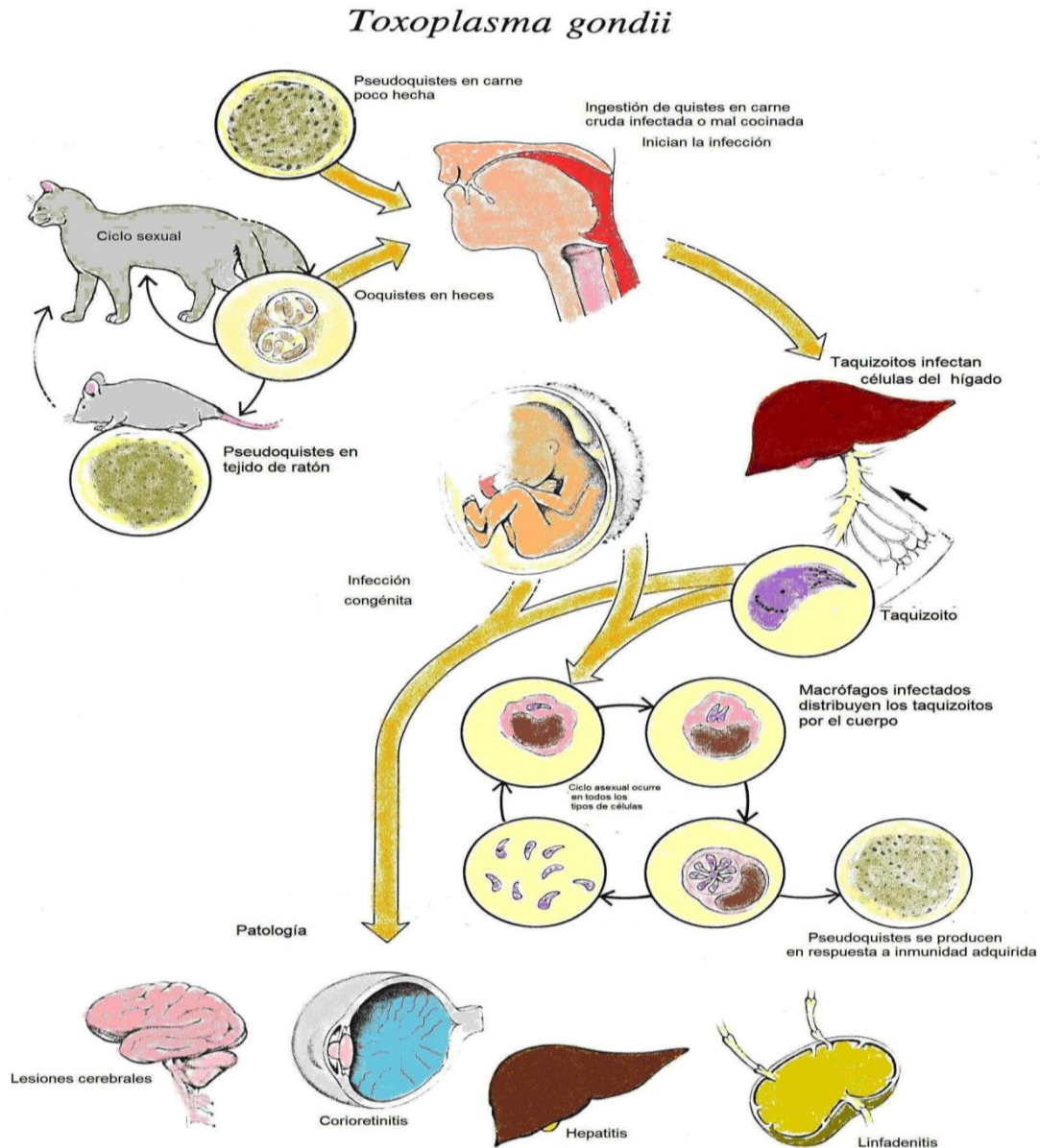
La toxoplasmosis congénita ocurre cuando la mujer es primoinfectada durante la gestación. Sin embargo, no toda toxoplasmosis gestacional causa infección fetal, ni toda infección fetal tiene grandes repercusiones (Kats, 1986).

### **1. Etiología y patogenia**

#### **a. Transmisión transplacentaria**

Se produce durante la fase parasitémica de la infección por toxoplasma. Tras la infección de la placenta, puede producirse la infección del feto. Diversos factores como el inóculo parasitario, la virulencia de la cepa y el estadio evolutivo de la placenta van a condicionar la posibilidad de una infección fetal, el tiempo que media entre ambos procesos y su gravedad (Cardona, 1994).

Suele ser resultado de una infección aguda primaria, con frecuencia asintomática, adquirida por la madre durante el embarazo (figura 1). Las mujeres infectadas antes de la concepción no suelen transmitir la toxoplasmosis al feto, a menos que la infección se reactive durante el embarazo por inmunosupresión. El riesgo de infección fetal después de una toxoplasmosis aguda materna es directamente proporcional al mes de embarazo, mientras que la gravedad de la infección fetal es inversamente proporcional. La infección en el primer trimestre de embarazo presenta un riesgo con una mayoría de abortos o daños fetales graves. En el segundo trimestre el riesgo de infección fetal tres cuartas partes son formas leves o asintomáticas al nacimiento. En los terceros trimestres prácticamente todos los niños infectados nacen asintomáticos (Couver & Desmonts, 1962; Kats, 1986).

Figura 1. Ciclo de vital y de infección de *T. gondii*.

Fuente: Kats M. (1986) Parasitic diseases. Sringer-Verlag. USA.

## 2. Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis congénita son variables. Durante el primer trimestre es común el aborto espontáneo y el parto de feto muerto. Ahora bien, los niños infectados tempranamente durante la gestación son más propensos a mostrar síntomas graves. Los

signos clínicos incluyen lesiones neurológicas como hidrocefalia o microcefalia, retraso psicomotriz de diferentes grados y tipos, convulsiones diversas, alteraciones del LCR y calcificaciones intracraneales asintomáticas. Las lesiones de ojos son microftalmia, atrofia del nervio óptico, cataratas, glaucoma y coriorretinitis con o sin pérdida de la visión. Puede manifestarse además hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, exantemas, fiebre o hipotermia, diarrea, vómitos, infiltrados pulmonares, anemia, trombopenia, eosinofilia, alteraciones de la coagulación e hiperbilirrubinemia. A partir de los focos de infección más próximos, el parásito puede llegar al sistema nervioso central a través del torrente circulatorio. Clínicamente la encefalitis puede ser la manifestación primaria de una toxoplasmosis o puede seguir a la infección de otros órganos. En la mayoría de los casos de encefalitis se encuentra taquizoitos del toxoplasma en los nódulos microgliales o trofozoitos en el líquido cefalorraquídeo (Aguilar, 1991; Del Castillo, 1999; Jawetz, 1992; Murray, 2003; Schmidt, *et. al.* 1999-2002).

La linfadenopatía puede ser de dos tipos: la relacionada con la vía de entrada del parásito, principalmente en el caso de que la infección se adquiera por inoculación accidental. Y la caracterizada por la presencia de reacción hiperplásica de células retículo epiteliales y folículos germinales. No hay necrosis tisulares ni fibrosis, pero si se presenta proliferación de células reticulares, formando a veces una especie de granuloma. Los nódulos linfáticos pueden ser suaves o notarse únicamente por su tamaño, el aumento de estos puede persistir por semanas o meses. Este tipo de linfadenopatía es más frecuente observarlos en mujeres y niños (Aguilar, 1991; Del Castillo, 1999; Jawetz, 1992; Murray, 2003; Schmidt, *et. al.* 1999-2002).

La infección de la placenta por los parásitos es la complicación más importante de la toxoplasmosis primaria, lo cual conduce a la infección fetal. El feto afectado gravemente puede nacer muerto, prematuro o a término. Los recién nacidos infectados en el útero están protegidos por los

anticuerpos de la madre transferidos pasivamente. Cuando los infantes desarrollan inmunidad activa en forma lenta, la infección es frecuentemente subaguda y prolongada (Aguilar, 1991; Jawetz, 1992; Murray, 2003).

Las formas no sistémicas o asintomas de la infección se dan generalmente en los hijos de madres infectadas durante el tercer trimestre o en diagnósticos tardíos. La mayoría parecen sanos al nacer, pero experimentan riesgo elevado de anomalías luego de meses o incluso años después, puede reactivarse posteriormente causando retinocoroiditis, distorsión visual o ceguera, diferentes grados de afectación neurológica especialmente retraso mental, hidromicrocefalia, ceguera unilateral o bilateral y sordera (Schmidt, *et. al.* 1999-2002; Vela, 2009).

La mayoría de los casos de toxoplasmosis ocular se deben a una infección congénita reactivada en épocas posteriores de la vida (sobre todo en las décadas segunda y tercera). Se produce retinitis necrotizante focal y una inflamación granulomatosa secundaria de las coroides. La retinocoroiditis es la más frecuentemente asociada con toxoplasmosis crónica. Los dos tipos de lesiones en la retina humana consisten en una lesión inflamatoria difusa crónica activa recurrente, la cual tiende a persistir por largo tiempo y a producir pérdida visual progresiva que en algunos casos llega a producir ceguera. La lesión de este tipo abarca la retina, las coroides y frecuentemente la esclerótica. Las lesiones retinianas típicas de la toxoplasmosis ocular (clase I), se definen como una lesión focal que abarca por lo menos una mitad de tamaño de la zona del disco óptico, con fronteras agudamente demarcadas, pigmentadas y esclera visible en la porción central de la lesión. Las lesiones retinianas anormales (clase IV) se definen como lesiones pequeñas, menos de un cuarto de tamaño de la zona del disco óptico, con los márgenes y la pigmentación indeterminados a través de la lesión (Aguilar, 1991; Jawetz, 1992; Murray, 2003; Vela, 2009).

### 3. Inmunidad

Algunas especies de huéspedes son genéticamente más resistentes a los efectos de la infección primaria que otros, lo cual se presenta en forma independiente de la virulencia del *T. gondii*. Así se tiene que en las ratas adultas se produce infección inaparente, en cambio los ratones, hámster y conejos son muy susceptibles. La edad es muy importante en la resistencia natural, ya que se ha observado que animales de pocos días de vida son más susceptibles que los adultos. Esto último sucede en los humanos, puesto que, cuando la infección afecta a la mujer embarazada, en muchos casos el feto sufre el daño, pero raramente hay manifestaciones clínicas en la madre. (Murray, 2003; Stites & Terr, 1996).

La respuesta inmune contra *T. gondii*, implica tanto la inmunidad humoral (anticuerpos) como la celular (linfocitos T y sus productos) (Frenkel, 1986).

En condiciones normales, después de una infección con *T. gondii* se producen anticuerpos y sobreviene una respuesta inmunitaria mediada por células. Los anticuerpos, al actuar en conjunto con el complemento, pueden eliminar a los microorganismos libres en los líquidos corporales y así disminuir la diseminación del microorganismo entre las células (Frenkel, 1986).

Por lo tanto, la presencia de quistes tiene que ver con el desarrollo de la inmunidad; si desciende la inmunidad, los bradizoítos pueden dar lugar a una nueva proliferación de taquizoítos y si se recupera la inmunidad, pueden volver a formarse quistes con bradizoítos a partir de los taquizoítos; aunque, la formación de bradizoítos puede tener lugar en ausencia de inmunidad. A medida que se desarrolla la inmunidad del hospedero, comienzan a aparecer las formas de resistencia del parásito o sea los verdaderos quistes con membrana propia (Frenkel, 1986).



La inmunidad celular juega un rol importante en la resistencia a las reinfecciones. El factor específico más importante en la inmunidad protectora es la célula linfática sensibilizada; al examinar por separado suspensiones de linfocitos con inmunidad específica y no específica combinados con macrófagos, los primeros desempeñaron una función decisiva. Los linfocitos T sensibilizados liberan interferón gamma principalmente como una respuesta a las ribonucleoproteínas del toxoplasma. Este interferón gamma puede actuar sobre los macrófagos, primero para hacerlos resistentes a los efectos mortales de *T. gondii*, y segundo, para ayudarlos a matar a los microorganismos intracelulares, ya que permite la fusión de los lisosomas con los fagosomas, por tal motivo también es denominado factor activador de macrófagos (FAM). En cultivos de fibroblastos el interferón gamma provocó la degradación del triptófano, lo que a su vez limitó la proliferación del protozooario. A mayores concentraciones de triptófano aumenta la cantidad de interferón necesaria para producir actividad antitoxoplásmica demostrable (Frenkel, 1986; Tizard, 1991).

Algunos de estos linfocitos T pueden liberar también factores que interfieren de manera directa con la reproducción del *T. gondii*. Además, los linfocitos T citotóxicos también pueden destruir a los taquizoítos de *T. gondii* y a las células infectadas por dicho parásito (Atias, 1994).

A través de estos distintos mecanismos, las respuestas inmunitarias mediadas por anticuerpos y mediadas por células actúan en forma conjunta para asegurarse de la eliminación del microorganismo en su estadio de taquizoíto (Atias, 1994).

Los linfocitos procedentes de animales infectados con *T. gondii* son capaces de activar a los macrófagos que por ello, aumentan su capacidad para destruir a los parásitos y a otros organismos intracelulares (Atias, 1994).

Otro mecanismo inmunológico observable en la toxoplasmosis es la hipersensibilidad. Esta reacción puede contribuir de manera significativa con la patogénesis de la enfermedad. Es probable que una reacción de hipersensibilidad de tipo IV contribuya a la reacción inflamatoria que aparece cuando los quistes del toxoplasma se rompen y liberan taquizoítos nuevos (Atias, 1994).

La inmunidad que sigue a la infección aguda suele estar relacionada con una infección persistente, estado que se denomina inmunidad concomitante. Este es un mecanismo por el cual el parásito asegura su supervivencia en la naturaleza (Atias, 1994).

#### **4. Diagnóstico**

En general, la búsqueda serológica de anticuerpos IgG e IgM se realiza por ensayos como: inmunofluorescencia indirecta (IFI), prueba inmunoenzimática (ELISA) y hemaglutinación indirecta (HAI) (Reis, 2001).

Para toxoplasmosis congénita, el diagnóstico prenatal de infección por *T. gondii* es recomendado cuando se establece un diagnóstico de toxoplasmosis adquirida en la gravidez o antes de la concepción y es muy sugestivo como referencia de pruebas serológicas. Han sido utilizadas técnicas que evidencian la presencia del parásito como: inoculación en ratones de sangre fetal obtenida por cordocintesis o líquido amniótico tomado después de la decimoctava semana de gestación. Este es el método más sensible de aislamiento pero se precisan de 3 a 6 semanas para ser obtenidos los resultados, esto lo convierte en poco práctico para el diagnóstico de rutina. Otra de las metodologías empleadas es el cultivo celular que aunque requiere menos tiempo, de 4 a 5 días es menos sensible. El método de la reacción de la cadena de la polimerasa (PCR), presenta mayor sensibilidad y especificidad que los métodos anteriores ya que brinda un diagnóstico preciso de la infección fetal antes de las 20 semanas (Reis, 2001).

Otros hallazgos de laboratorio pueden sugerir infección fetal como por ejemplo: aumento de la IgM total, eosinofilia, plaquetopenia, elevación de concentración de gamma-glutamyltransferasa y deshidrogenasa láctica. La ultrasonografía puede revelar anormalidades como la dilatación de los ventrículos cerebrales, el engrosamiento de la placenta y hepatoesplenomegalia. La presencia de hidrocefalia y calcificaciones cerebrales es la característica pero no es la patognomónica de toxoplasmosis congénita (Reis, 2001).

La PCR, el aislamiento del protozoario y la inmunohistoquímica del material de la placenta son de gran valor para el diagnóstico neonatal. En relación con el diagnóstico serológico, la presencia de anticuerpos IgM en el neonato, puede ser de gran valor pues significa producción por él mismo. Por eso si no es detectado al inicio, se debe repetir la prueba en un mes después del nacimiento, porque la producción de IgM puede ser tardía. 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). 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 el tamizaje de la toxoplasmosis congénita. Por tanto, se recomienda evaluar la IgM en los recién nacidos por el Ensayo de Aglutinación Inmunoabsorbente –ISAGA- esta prueba es más sensible que el IgM ELISA y puede detectar anticuerpos IgM específicos antes y durante períodos más largos que el IgM ELISA. Combina el atrapamiento de la IgM a una superficie sólida y el uso de microorganismos fijados en formalina o partículas de látex cubiertas con el antígeno. También se puede evaluar la IgM por ELISA de doble captura, los otros métodos pueden tener aun falsos negativos más altos. Para la realización de la técnica se deben eliminar los anticuerpos IgG para evitar los resultados falsos

negativos por acción competidora de estos o falsos positivos por acción del factor reumatoideo, lo que es mucho más frecuente en neonatos. El método por ISAGA parece ser ligeramente más sensible que el de ELISA por doble captura (Reis, 2001; Remington, 2006).

Ocasionalmente la IgM del recién nacido puede ser falsamente positiva por la 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 con el tiempo confirma la infección neonatal. Si la madre tiene una IgM negativa en el momento del parto, no hay duda que el recién nacido está infectado (a menos que el bebé haya sido transfundido con hemoderivados) (Reis, 2001; Remington, 2006).

Recientemente se ha hecho el análisis de muestras pareadas de la madre y el niño, IgG e IgM por Western blot. Esta técnica sirve para reconocer la disparidad de bandas que se pueden encontrar entre los anticuerpos maternos y los del recién nacido. Si hay disparidad en las bandas de IgM, es diagnóstico de infección en el recién nacido, pues el bebé elabora sus propios anticuerpos IgM que difieren de los de la madre. 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 (Reis, 2001; Remington, 2006).

La presencia de IgA también ha sido valorizada en el diagnóstico de la toxoplasmosis congénita. Los anticuerpos IgA específicos se pueden demostrar por el ensayo de aglutinación inmunoabsorbente (ISAGA) y ELISA en suero de recién nacidos con infección congénita. 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 actualmente. En 1995, en Francia, se realizó un estudio donde compararon el kit Plateli-Toxo IgA directo a la P30 y el IMx Toxo

IgA, concluyendo que el Plateli-Toxo IgA directo a la P30 del parásito, un ensayo de doble sándwich ELISA, es más eficiente en el diagnóstico de la toxoplasmosis congénita (Decoster, 1995; Montoya, 2002; Reis, 2001, Stepick-Biez, Thulliez, Araujo & Remington 1990).

La detección de IgA parece ser más sensible que la de IgM para el diagnóstico de toxoplasmosis, tanto en fetos como en recién nacidos. Es importante mencionar que el recién nacido con toxoplasmosis congénita suele producir IgM e IgA específicos detectables durante los primeros 6 meses de vida. En algunos casos de recién nacidos con toxoplasmosis congénita 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. 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 (Figueras, 2008; Gómez, 2007, Pinon, 2001; Remington, 2006)

El diagnóstico de una infección reciente se determina por la presencia simultánea de IgM e IgA anti-toxoplasma. El problema de estimaciones indirectas que incluyen la IgA es que los valores pronósticos positivos cambian de manera importante según la técnica utilizada. Además su título y evolución dependerán del período del embarazo en el que se produjo la infección, siendo posible su ausencia (Figueras, 2008; Gómez, 2007).

Los anticuerpos IgA no siempre están asociados con los anticuerpos IgM. El perfil serológico de los recién nacidos está en función del tiempo en el que se produjo la infección. La asociación específica de anticuerpos IgA e IgM es más común en la infección materna durante el tercer trimestre. Los anticuerpos IgA son detectados en algunos casos con ausencia de anticuerpos IgM en la infección materna producida durante el segundo trimestre de embarazo. La detección de IgM e IgA está asociada con un incremento de IgM en suero (más de 15 mg/ml) e IgA (más de 3 mg/ml).

Por otro lado la ausencia de IgA no excluye la infección reciente. Los resultados dependen de la fecha de muestreo en relación a la fecha de infección. En la infección aguda temprana y al final de la infección pueden no ser detectados (Bessieres, 1992).

La IgA anti-toxoplasma, inicialmente considerada un buen marcador de infección aguda, se produce un poco más tarde que la IgM y desaparece antes que ésta. La detección de IgA en el recién nacido con infección congénita muestra una especificidad considerable, pero no siempre puede detectarse y, en todo caso, su duración es muy limitada en el tiempo. La simple detección de IgM en suero, es difícil de evaluar, de no existir un aumento significativo en los títulos de IgG e IgM en muestras seriadas o con los resultados de otros ensayos (IgA e IgE) que sugieran infección reciente (Matas, 1998; Reis, 2001).

Los anticuerpos IgE son detectables por ELISA en el suero de adultos infectados, en niños con infección congénita y en niños con coriorretinitis por *T. gondii*. 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 únicamente en centros de referencia (Pinon, 2001; Remington, 2006).

La presencia de IgG en el neonato de hasta 10 días de nacido debe ser evaluada con cuidado por causa de la IgG materna de transmisión pasiva. Por otro lado, la clínica sugestiva en el neonato asociada con un cuadro serológico materno indicativo de infección reciente, tiene valor predictivo de infección congénita. En suero del recién nacido la presencia de títulos elevados de anticuerpos IgG, que aumentan o se negativizan, en un período de hasta 18 meses, es indicativo de toxoplasmosis congénita (Reis, 2001).

Otra técnica muy útil para la determinación de toxoplasmosis congénita, entre otras enfermedades, es el tamizaje neonatal. El tamiz neonatal se define como un procedimiento que se realiza para descubrir aquellos recién nacidos aparentemente sanos, pero que ya tienen una enfermedad que con el tiempo ocasionará daños graves, irreversibles, antes de que éstos se manifiesten, con la finalidad de poder tratarla, evitando o aminorando sus consecuencias (Reis, 2001).

## **5. Tamizaje neonatal**

El tamizaje neonatal consiste en una serie de pruebas de laboratorio que se realizan a partir de una muestra sanguínea del recién nacido (tomada del talón del pie o del cordón umbilical). El objeto es detectar en el recién nacido alguna patología endocrina, infecciosa o errores del metabolismo, antes de que la enfermedad se manifieste, para prevenir, de ser posible, alguna discapacidad física, mental o la muerte (Barba, 2004).

El momento ideal para realizar la prueba de tamiz neonatal, es durante las primeras 48 a 72 horas después del nacimiento del bebé, cuando ya ha empezado su alimentación (Paul, *et. al.* 2000).

La prueba del tamiz se realiza extrayendo unas cuantas gotas de sangre del cordón umbilical o a través de una punción en uno de los talones del bebé, mediante una lanceta estéril, previa antisepsia de la región con una torunda. La primera gota de sangre es eliminada y las siguientes 6 gotas son recolectadas en una tarjeta de papel filtro especial conocida como “Tarjeta de Gurthie”, dejando que ésta se impregne completamente con la sangre y evitando a la vez que la piel toque la tarjeta. Después dicha tarjeta es enviada al laboratorio (Paul, *et. al.* 2000).

Un enfoque más reciente del tamizaje es que tiene por objeto descubrir enfermedades (prevención secundaria), así como identificar a las personas de alto riesgo. Si con una intervención lo suficientemente efectiva en

individuos con alto riesgo, se es capaz de reducir la morbilidad y la mortalidad, la identificación de personas de alto riesgo a través del tamizaje, podría contribuir a la verdadera prevención primaria (Cabrera & Toledo, 2008).

El objetivo general de un programa de tamizaje puede formularse en términos de mejorar el bienestar de los ciudadanos en particular o de la sociedad en su conjunto. Por tanto, los resultados esperados deben contribuir a mejorar los indicadores de salud de la población o al menos, los de calidad del servicio que se presta y calidad percibida de la atención que se le brinda al paciente. Por otro lado, en el 2008 la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó los criterios para el correcto establecimiento de los programas de tamiz de enfermedades, mismos que se presentan en comparación con los criterios tradicionales de tamiz de Wilson y Jungner (Barba, 2004; Cabrera & Toledo, 2008, Vela, Belmont, Ibarra & Fernández, 2009).

#### **Criterios clásicos del tamiz de enfermedades de Wilson y Jungner**

- La condición buscada debe ser un problema importante de salud.
- Debe existir tratamiento aceptado para los pacientes con la enfermedad reconocida.
- Los métodos diagnósticos y el tratamiento deben estar disponibles.
- La enfermedad debe tener una etapa sintomática latente o temprana reconocible.
- La prueba de tamiz debe ser adecuada.
- La prueba debe ser aceptable para la población.
- La historia natural de la condición, desde su período latente hasta la enfermedad declarada, debe ser bien conocida.
- Debe existir consenso sobre el tratamiento
- El costo del hallazgo de los casos (incluyendo la confirmación diagnóstica y el tratamiento) debe estar económicamente equilibrado en relación al gasto total de la asistencia médica.



- La búsqueda de los casos debe ser un proceso continuo y no un proyecto “de vez en cuando” (Vela, *et. al.* 2009).

### **Síntesis y revisión de la OMS de los criterios de tamiz emergentes de los últimos 40 años (2008)**

- El programa de tamiz debe responder a una necesidad reconocida.
- Los objetivos del tamiz se deben definir al principio.
- Debe haber una población blanco definida.
- Debe haber evidencia científica de la eficacia del programa de tamiz.
- El programa debe integrar la educación, el proceso analítico, los servicios clínicos y la gerencia.
- Debe existir garantía de la calidad del programa, con los mecanismos adecuados para reducir al mínimo los riesgos potenciales del tamiz.
- La evaluación del programa se debe planear desde el principio.
- El programa debe asegurar el consentimiento informado, la confidencialidad y el respeto a la autonomía.
- El programa debe promover la equidad y el acceso a la prueba para toda la población blanco.
- Los beneficios totales del tamiz deben compensar las molestias y los daños (Vela, *et. al.* 2009).

A todas las personas se les debe facilitar una adecuada información científicamente comprobada sobre las consecuencias derivadas de la participación en el programa, así como del seguimiento de los resultados positivos y del tratamiento a efectuar en cada caso, además de la probabilidad existente de que la prueba obtenga un resultado falso positivo o negativo. A partir de esta información se debe determinar la decisión voluntaria de cada sujeto a participar en el tamizaje o dejar participar al familiar que representa si fuera el caso y expresar por escrito su aceptación a través del consentimiento informado. Cuando se trata de una medida de prevención, las explicaciones deberán ser suficientemente explícitas y

perfectamente comprendidas por los participantes para que puedan dar su aprobación (Cabrera & Toledo, 2008).

Existen dos perjuicios a analizar en los sujetos sometidos a programas de cribado: el resultado en términos de intervenciones realizadas que se deriven de la práctica de pruebas de confirmación diagnóstica y del proceso psicológico producido en la persona que se siente sana, al comunicársele la probable existencia de una enfermedad. Todo ello es causa potencial de ansiedad innecesaria causada por las sucesivas pruebas realizadas en caso de iniciar el seguimiento de lesiones detectadas y por el sentimiento de enfermedad de estos sujetos. Esto plantea la necesidad de ratificar de forma rigurosa, la efectividad del programa para poder asegurar que los beneficios obtenidos superan los daños ocasionados por el mismo. Partiendo de esta base, sólo sería ético ofrecer el tamiz una vez demostrada su efectividad y cuando es posible predecir todos los efectos derivados del mismo (Cabrera & Toledo, 2008; Vela, *et. al.* 2009).

Es de comprender que el resultado final de la pesquisa es la disminución de la morbilidad y mortalidad específica gracias a la identificación del mayor número de pacientes a los que se les pueda ofrecer una terapéutica adecuada y efectiva. La evaluación de la efectividad de un programa de tamizaje no estriba en la sola reducción de la morbilidad o mortalidad específica, en su valoración también debe tenerse en cuenta la forma en que se realiza el tamizaje en general, el manejo de los resultados positivos, la proporción de sujetos con resultados anormales, así como la supervivencia de los diagnosticados dentro del tamizaje, el impacto que resultaría de la incorporación de nuevas técnicas diagnósticas en el área de salud, la calidad de vida de los participantes en el estudio, así como, los efectos secundarios derivados del mismo (Cabrera & Toledo, 2008).

#### a. Control de Calidad

El corazón de los programas de tamizaje neonatal está representado por procedimientos analíticos. Por lo tanto, resulta evidente que la logística del laboratorio y la metodología analítica desempeñan un papel importante en la planeación de la calidad. Algunas claves requeridas para una buena calidad son: los laboratorios deben estar planeados para ser capaces de tener el suficiente número de muestras en orden para construir una base significativa de experiencia. El laboratorio debe implementar un adecuado nivel de control de calidad interno y participar por lo menos en un esquema de control de calidad externo. Los requerimientos para el control de calidad interno deben ser planeados en un camino que asegure una alta posibilidad de precisión, el mejor rango de detección de error analítico y el menor número de muestras repetidas y/o desechadas. En el monitoreo típico del control de calidad, todas las muestras del control de calidad interno tienen un límite fuera de +2 desviaciones estándar. En la tabla 1 se muestran los componentes del sistema de tamizaje neonatal y los métodos utilizados para establecer y monitorear la calidad (Barba, 2004).

Reactivos de bajo costo no siempre son los más económicos. El excesivo ahorro en reactivos e instrumentos está asociado con alto índice de repeticiones, averías frecuentes de los instrumentos y en consecuencia, con costos totales altos. Esto desde luego, conlleva a un pobre programa total de calidad (Barba, 2004; Gómez, 1999).

**Tabla 1. Componentes y metodología para el monitoreo del Control de Calidad**

<b>Componente</b>	<b>Control de calidad</b>
<b>Colección de la muestra</b>	Educación, información y logística
<b>Transporte de la muestra</b>	Logística
<b>Análisis de la muestra</b>	Metodología y logística
<b>Notificación de los recién nacidos afectados</b>	Educación, información y logística
<b>Tratamiento y seguimiento</b>	Educación e información

Fuente: Barba J. (2004). Tamiz Neonatal: Una estrategia en la medicina preventiva. *Revista Mexicana de Patología Clínica*, vol.51 (3), 131-133.

## **6. Prevención**

Cuando una gestante sufre una infección aguda por toxoplasma puede transmitirla al feto y obtener un recién nacido con toxoplasmosis congénita (González & González, 2003).

Es importante recalcar que al nacer, aproximadamente el 75% de los recién nacidos infectados son asintomáticos y sólo en un 8% se presenta compromiso severo del sistema nervioso central u ocular. Los síntomas que aparecen en el recién nacido dependen del momento de la infección del feto y aparecen entre las 3 semanas y los 3 meses de vida del niño e incluso pueden manifestarse años después del nacimiento (Botero & Restrepo, 1993; Remington, & Klein, 2001; Wong & Remington, 1994).

Si la infección ocurre al final del embarazo, se produce una forma aguda generalizada, donde la mitad de los recién nacidos son prematuros y de bajo peso, con un cuadro clínico de tipo séptico caracterizado por fiebre, hepatoesplenomegalia, ictericia y en algunos casos miocarditis o neumonía intersticial. Alrededor del 80% de ellos tienen líquido cefalorraquídeo (LCR) normal. No se presenta exantema y rara vez existe compromiso neurológico y ocular. La mortalidad de estos niños es elevada y llega al 12% si no se

aplica tratamiento (Botero & Restrepo, 1993; Remington, & Klein, 2001; Wong & Remington, 1994).

Cuando la infección fetal ocurre alrededor de la mitad del embarazo, la etapa de infección generalizada se produce durante la vida intrauterina y en el momento del nacimiento se encuentra sintomatología de encefalitis. En los casos benignos el niño puede tener peso normal y presentar pocas manifestaciones de la enfermedad, pero después de varias semanas se vuelve apático, con dificultad para comer y ocasionalmente desarrolla convulsiones (Botero & Restrepo, 1993; Remington, & Klein, 2001; Wong & Remington, 1994).

En la toxoplasmosis subclínica la secuela más importante es la retinocoroiditis, encontrándose un 75% de los casos con lesiones oculares a los 11 años después del nacimiento. En la radiografía se observan calcificaciones cerebrales de los plexos coroideos. En los casos graves es común encontrar al recién nacido con hidrocefalia y los signos y síntomas de encefalitis aguda, retinocoroiditis y anomalías en el LCR. Las manifestaciones viscerales pueden existir pero no son predominantes. Más tarde se encuentran las manifestaciones intracraneales y se observa retardo psicomotor (Botero & Restrepo, 1993; Remington, & Klein, 2001; Wong & Remington, 1994).

En los casos en que la infección se produce al principio del embarazo, cuando se está formando la placenta, el parásito pasa al feto y se desarrolla la enfermedad en la vida intrauterina. Toda la infección generalizada y los daños ocurren en el feto y en el momento del nacimiento ya el niño tiene las secuelas. En las formas leves, las manifestaciones aparecen después del nacimiento, en la edad escolar y aún más tarde. En otros casos se encuentran lesiones más graves pero con manifestaciones tardías, como epilepsia, retardo en el desarrollo neurológico, retinocoroiditis y calcificaciones cerebrales. En los casos severos puede nacer el niño con macrocefalia,

microcefalia, retraso en su desarrollo psicomotor, microftalmia, estrabismo, cataratas y glaucoma (Botero & Restrepo, 1993; Crino, 1999; González, Díaz, Pérez, 1999; Machin, Bravo, Mijans, Condoví, 1984; Remington, & Klein, 2001; Wong & Remington, 1994).

Distintos gobiernos alrededor del mundo han revisado muy recientemente este problema y con la ayuda de diferentes organizaciones privadas han logrado llegar al acuerdo de tres tipos de prevención contra la toxoplasmosis congénita. Por ejemplo, en Francia en 1978 y Bélgica en 1985 se estableció el programa de prevención primaria y secundaria de la toxoplasmosis congénita (González & González, 2003).

No existen dudas en cuanto a la conveniencia de recomendar las medidas higiénicas y normas culinarias que permitan prevenir la infección de la gestante no inmune por toxoplasma, pero en cambio existen grandes controversias sobre la oportunidad de implementar programas de prevención secundaria de la toxoplasmosis como una medida de Salud Pública. En muchos países de Europa ha surgido recientemente la prevención terciaria mediante el análisis de las muestras de talón obtenidas en papel secante de forma sistemática en todos los recién nacidos para el tamizaje de metabolopatías (González & González, 2003).

a. 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 aún para el equipo de salud. La prevención primaria consiste en evitar la infección en la gestante seronegativa. Se debe educar a la embarazada sobre las formas de adquisición de la enfermedad y como prevenirlos. Se debe recomendar evitar el consumo de carnes crudas, 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. El ser vegetariano tampoco elimina el riesgo, porque sólo se elimina el riesgo atribuible a la carne, más no los otros factores de riesgo. Probablemente alimentarse con pollo y pescado sea menos riesgoso que hacerlo con carnes rojas. Si se tiene contacto con tierra o con arena (por ejemplo cuando se hace jardinería) se deben usar guantes, abstenerse de comer mientras lo hacen y lavarse las manos después. Si hay contacto con gatos se debe evitar el contacto con sus heces; de ser necesario se deben usar guantes y lavarse las manos después. El sitio donde los gatos hacen sus deposiciones se debe lavar a diario con agua hirviente. En la tabla 2 se presenta el resumen de la prevención primaria (Bahia-Oliveira, 2003; Bowie, 1997; Ertug, *et. al.* 2005; Gilbert & Peckham, 2002; Jones, 2001; Jones, 2003)

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

---

Consumir únicamente agua potable.
Evitar el contacto con alimento o agua que pudiesen estar potencialmente contaminados con 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 después de haber manipulado carne cruda.
Lavar las superficies y 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 de gato (por ejemplo: en la jardinería, en la cama del gato).
Utilizar guantes para la jardinería o para manipular la cama del gato.
Lavarse muy bien las manos antes de comer.

---

Fuente: Rosso F. *et. al.* (2007) Toxoplasmosis congénita: aspectos clínicos y epidemiológicos de la infección durante el embarazo. Colombia Médica. Universidad del Valle.

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 prenatales y en la información escrita (Breugelmans, Naessens, Foulon, 2004).

En un reciente estudio sobre percepción del riesgo en embarazadas en Cali, Colombia, se encontró que 50% de las mujeres no conocían la toxoplasmosis. De las mujeres restantes que sí lo conocían únicamente el 45% pudieron nombrar por lo menos una forma válida de prevenir la infección durante el embarazo (González & González, 2003; Les, Rosso & Montoya, 2006).



Los trabajadores de la salud deben responsabilizarse de la educación a la madre gestante para prevenir la infección. (González & González, 2003; Les Rosso & Montoya, 2006).

b. Prevención secundaria

Consiste en realizar el diagnóstico temprano a la madre y al feto y dar un tratamiento adecuado para disminuir la incidencia, severidad y secuelas de la infección fetal y neonatal. A este tipo de prevención también se le conoce con el nombre de tamizaje. Los criterios a seguir se describen en la tabla 3 y los pasos a seguir en la figura 2.

No existe consenso con respecto a las estrategias de prevención de la toxoplasmosis congénita en el mundo (Gilbert & Peckham, 2002).

Distintos gobiernos alrededor del mundo, han revisado muy recientemente este problema, como por ejemplo el de Gran Bretaña, Dinamarca y Suecia y después de estudiar las características de la enfermedad y de su población han destimado la realización de los mismos optando, en el caso de Dinamarca, por la posibilidad de realizar prevención terciaria mediante el análisis de las muestras de talón obtenidas en papel secante de forma sistemática en todos los recién nacidos para el tamizaje de infecciones congénitas y metabolopatías. En Estados Unidos, no se realiza el tamizaje de la toxoplasmosis pero ante la inexistencia de una política nacional algunos estados han optado también por la realización del tamizaje neonatal. En España no se ha adoptado una política concreta frente a este problema (Barder, *et. al.*, 1997; Del Castillo, 2004; Echeverría, *et. al.*, 1993; Evengard & Peterson, 2001; Gilbert & Peckham, 2002; Guerina, 1994; Lebech, *et. al.*, 1999; Paul, *et. al.* 2000; Sinibaldi & De Ramírez, 1992)

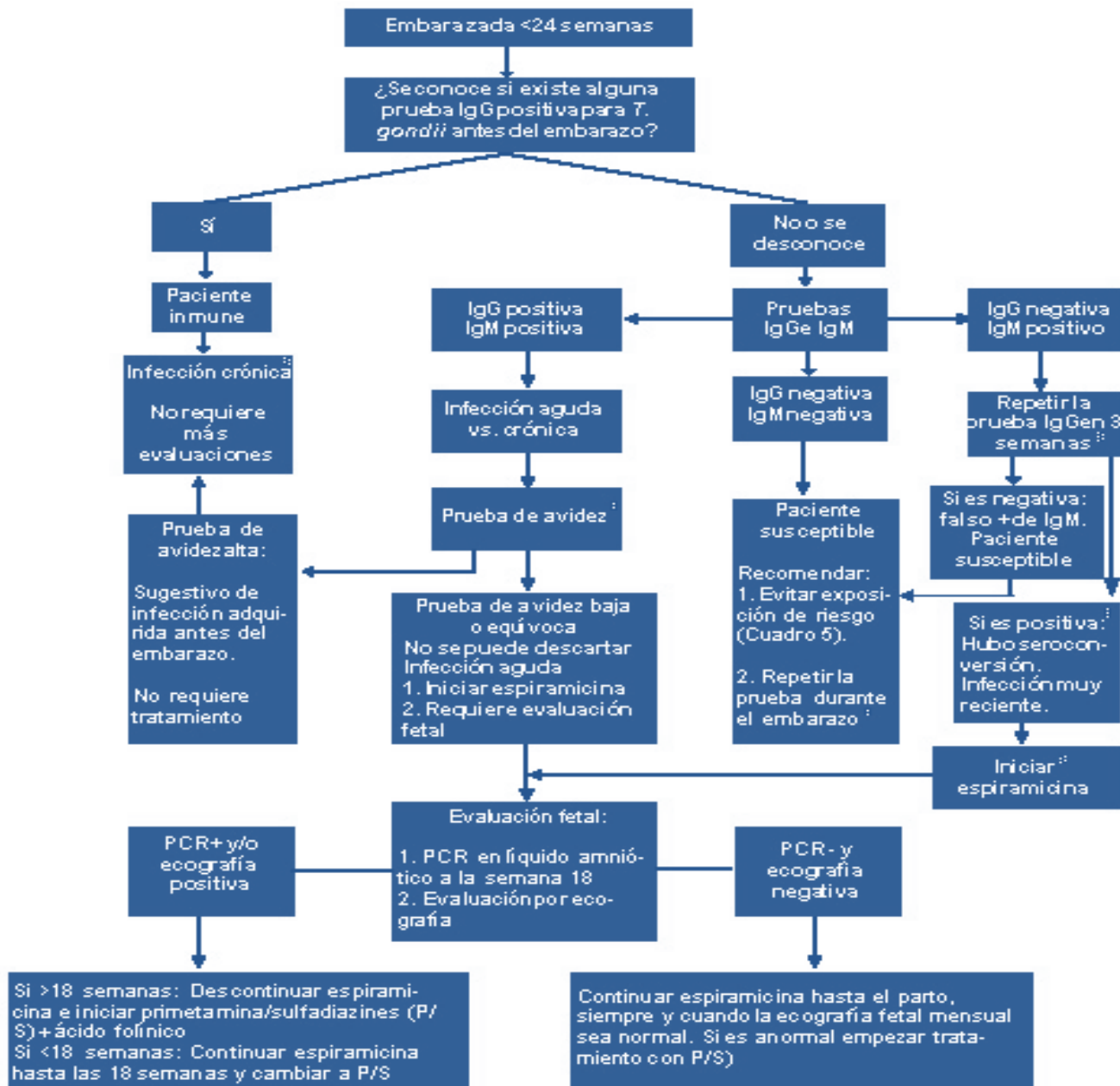
**Tabla 3. Criterios para el establecimiento del tamizaje neonatal.**

<u>Criterios hipotéticos</u>	<u>Criterios empíricos</u>
1. Congénita. El proceso a diagnosticar tiene que constituir un problema sanitario.	1. Se desconoce la prevalencia de infecciones congénitas por toxoplasma.
2. Debe conocerse correctamente la historia natural de la enfermedad	2. Se conoce el riesgo de transmisión materno-fetal de la infección pero se ignora la evolución a largo plazo de la enfermedad.
3. Debe existir un estadio precoz detectable.	3. Existe, pero se ignora con qué periodicidad deben realizarse las pruebas de tamizaje.
4. Tiene que existir una prueba de tamizaje eficaz de la enfermedad, aceptable para la población.	4. Las pruebas son aceptables, pero se ignora su sensibilidad y especificidad porque se desconoce la incidencia de la enfermedad.
5. Debe contarse con pruebas diagnósticas y tratamientos eficaces.	5. la determinación del parásito en PCR + cultivo posibilitan el diagnóstico. No existe evidencia de la eficiencia de los tratamientos existentes.
6. El beneficio obtenido debe superar a los posibles daños que conlleve al tamizaje.	6. Se ignoran los beneficios y los daños.
7. El programa de tamizaje ha de ser coste-efectivo.	7. Se desconoce.

Fuente: González N & González A. (2003). Programa de prevención de la toxoplasmosis congénita. *BSCP Can Ped*, vol. 27(1), 1-16.

**Figura 2. Flujograma de estrategia de prevención secundaria de evaluación prenatal para la toxoplasmosis.**

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



Fuente: Rosso F. *et. al.* (2007) Toxoplasmosis congénita: aspectos clínicos y epidemiológicos de la infección durante el embarazo. Colombia Médica. Universidad del Valle.

1. Evaluación preconcepcional. Se solicita la prueba de anticuerpo 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) se convierte a 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), ensayo de aglutinación inmunoabsorbente de IgM/IgA –ISAGA- (inmunoensayo más específico). Con ellas se seleccionan a los pacientes que no se les puede descartar una infección aguda y quienes 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 (González & González, 2003).

En Francia, se practica el tamizaje mensual a las embarazadas seronegativas para demostrar infecciones agudas por la seroconversión. Se inicia tratamiento con espiramicina en caso de que ocurra y se realiza amniocentesis para el diagnóstico de infección fetal. Si ésta se confirma, se cambia a pirimetamina/sulfadiazina. Países como Austria, también tienen estos programas, pero el tamizaje serológico varía, pues se hace por trimestre. En otros países del mundo, incluyendo a EEUU y Colombia, no se ha adoptado como estrategia universal y la prevalencia de toxoplasmosis ha disminuido, por lo que establecer un programa para descubrir la enfermedad, podría carecer de efectividad por el costo. Muchos países no han evaluado la enfermedad en la población como por ejemplo en Guatemala, por lo tanto, no se conoce el impacto de la infección en los habitantes. Ciertas naciones

no tienen el presupuesto para ejecutar el programa ya que hay otras enfermedades más comunes o con intervenciones más costo-efectivas sin resolver. En ausencia de estas políticas de salud pública, las soluciones se dejan a la libre decisión de los médicos y las embarazadas (Bahia-Oliveira, 2003; Gilbert & Peckham, 2002; Remington, 2006).

Estos estudios tienen limitaciones en su diseño, por ejemplo, bajo poder en el tamaño de la muestra para encontrar diferencias significativas, sesgos al seleccionar las mujeres embarazadas, variabilidad en los métodos diagnósticos de la infección aguda, dificultad para determinar el tiempo de seroconversión materna, fallas en monitorizar la adherencia al tratamiento, entre otras. Además, errores de clasificación diferencial de los niños al nacer, el corto tiempo de seguimiento y la pérdida de seguimiento de estos niños también influyen en los resultados en cuanto a la infección congénita de los niños. La limitación que tienen los estudios de observaciones existentes y la falta de ensayos clínicos controlados, hacen imposible modificar las recomendaciones actuales. Las revisiones sistemáticas al respecto tampoco han podido resolver este dilema. La clara demostración del efecto del tratamiento prenatal parece que sólo es posible a través de un ensayo clínico aleatorio multicéntrico (Les Rosso & Montoya, 2006, Thiebaut, 2001, Thiebaut, Leproust, Chene, Gilbert, 2007; Thulliez, 2001).

c. Prevención terciaria (Estrategia postnatal)

La prevención terciaria de la toxoplasmosis congénita se realiza mediante el tamizaje en los recién nacidos, con el fin de instaurar un tratamiento que permita mejorar o evitar, las secuelas de la infección en los niños afectados (González & González, 2003).

La prevención de la toxoplasmosis congénita fue considerada por primera vez en Nueva Inglaterra en 1994, en una población de niños procedentes de gestantes en la que no se había realizado tamizaje de la toxoplasmosis durante la gestación. Se determinó la presencia de anticuerpos

IgM e IgG de 635,000 muestras de sangre seca de talón recogida para el tamizaje sistemático de metabopatías. La prueba resultó positiva en 100 niños, confirmándose la existencia de infección congénita en 52. En 2 casos existían datos clínicos sugestivos de infección, los 50 niños restantes se identificaron únicamente por la prueba de tamizaje. Se evaluaron 48 de estos niños, demostrando la existencia del daño del sistema nervioso central o de la retina, no sospechado, en 19 de ellos (40%). Tras un año de tratamiento, únicamente un niño presentó déficit neurológico, una hemiplejía atribuible a una lesión cerebral presente en el momento del nacimiento. Se pudo realizar el seguimiento oftalmológico de 39 niños en un período de 1 a 6 años; 4 (10%) quienes manifestaron lesiones oculares. Se concluye que los programas de prevención terciaria de la toxoplasmosis, permiten identificar las infecciones subclínicas y tratarlas precozmente, con reducción del grado de daño y secuelas a largo plazo. Por ello en países como Dinamarca, Suecia, ciertas provincias como Poznam en Polonia y el estado de Massachussets en EEUU, tamizan toxoplasmosis congénita en el recién nacido. Se argumenta que en virtud de la baja incidencia de la infección y como la mayoría de los niños que nacen tienen infección subclínica, es más efectiva la estrategia de tamizaje y el tratamiento postnatal. Pero se argumenta también que no hacer el diagnóstico al recién nacido y dejarlo sin tratamiento ocasionaría la aparición tardía de secuelas oculares o neurológicas (Barder, *et. al.*, 1997; Echeverría, *et. al.*, 1993; Evengard & Peterson, 2001; Guerina, 1994; Lebech, *et. al.*, 1999; Paul, *et. al.* 2000).

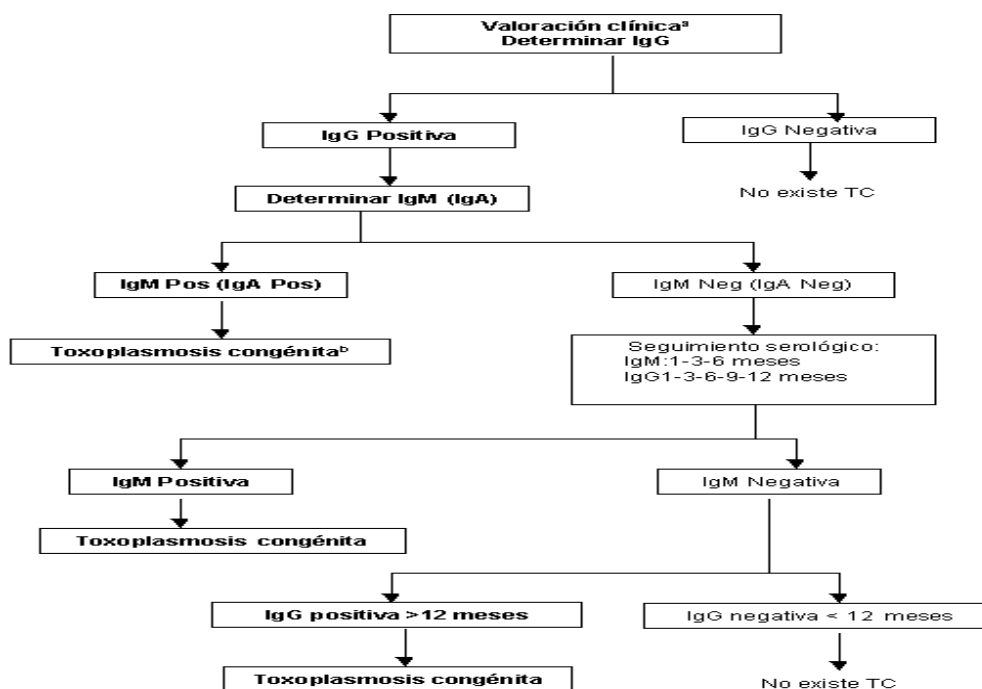
Es importante anotar que pese a una baja incidencia, la toxoplasmosis es igual o más frecuente que otras enfermedades que se tamizan en los recién nacidos como la fenilcetonuria o el hipotiroidismo congénito (Paul, *et. al.* 2000).

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. En niños más sintomáticos, el tratamiento postnatal por un año disminuye las secuelas neurológicas, sensoriales y la recurrencia de enfermedad ocular. Estos hallazgos refuerzan la importancia de descubrir y tratar a los niños con toxoplasmosis congénita (Freeman, 2005; McLeod, 2006).

Los programas de tamizaje neonatal basados en la detección de anticuerpos específicos IgM permiten identificar la mayoría de los casos de toxoplasmosis congénita, por lo que tendrían la ventaja sobre los de prevención secundaria en aspectos como evitar abortos de fetos sanos y la necesidad de recurrir a pruebas diagnósticas invasivas y a tratamientos prolongados de eficacia incierta que suponen una importante carga psicológica y angustia familiar (Figura 3) (González & González, 2003).

**Figura 3. Pauta de actuación ante un recién nacido con sospecha de infección congénita (TC).**



Fuente: Sierra M, Bosch J, Juncosa T, Matas L, Muñoz C. (1998). Diagnóstico serológico de las infecciones por *Toxoplasma gondii*. *Boletín de Control de Calidad SEIMC vol. 10*, 31-44.

Se desconoce en qué medida este retraso podría tener un efecto adverso sobre la evolución de las lesiones existentes o la aparición secuelas posteriores. Otro punto negativo del tamizaje neonatal es que, si se lleva a cabo determinando únicamente IgM, se diagnosticarán sin duda casos falsamente negativos, ya que el sistema inmunitario del recién nacido es frecuentemente inmaduro. Es posible que la IgM antitoxoplasma sea inicialmente negativa en un recién nacido infectado y que resulte positiva meses más tarde. Las ventajas y desventajas se resumen en la tabla 4. Recientemente se ha señalado la posibilidad de subsanar esta dificultad determinando simultáneamente IgM e IgA antitoxoplasma en las muestras de sangre seca de talón de los recién nacidos (González & González, 2003).

**Tabla 4. Ventajas e inconvenientes de los programas de prevención terciaria, tamizaje neonatal de la toxoplasmosis congénita.**

Ventajas
Bajo costo, prueba sencilla y aceptable.
Recogida de muestras sistematizada.
Daño nulo.
Escasa ansiedad de la familia.
Aceptable eficacia diagnóstica de las pruebas.
Tratamiento efectivo.
Inconvenientes
Posibles diagnósticos falsos negativos (respuesta inmunitaria tardía del recién nacido).
No se realiza prevención de la transmisión materno-fetal.
Instauración tardía del tratamiento.

Fuente: González N & González A. (2003). Programa de prevención de la toxoplasmosis congénita. *BSCP Can Ped*, vol. 27(1), 1-16.

En vista de la complejidad que ofrece la prevención, diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita, es evidente que cada gobierno debe determinar la política sanitaria a seguir en función de la incidencia de la enfermedad en el área correspondiente y de la infraestructura sanitaria de que se disponga para el correcto diagnóstico y tratamiento de los casos detectados (González & González, 2003).



## 7. Tratamiento

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 toxoplasmosis congénita, con hallazgos clínicos y de laboratorio que la confirman. Estos niños requieren tratamiento.
2. Recién nacido cuya madre sufrió infección aguda durante el embarazo recibió tratamiento desde el momento del diagnóstico no presenta signos clínicos de infección y los exámenes no demostraron infección fetal (PCR negativa en líquido amniótico). No existen hallazgos al examen físico (incluye examen oftalmológico hecho por un oftalmólogo pediatra con experiencia) y 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 y 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. No presenta signos clínicos ni paraclínicos de la infección (cultivo de placenta, IgM del recién nacido, etc.). Podría ser que el tratamiento fue efectivo y lo curó *in útero*, 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 (González & González, 2003).

El tratamiento para la toxoplasmosis varía según el estado y la edad del paciente. En las tablas 5 y 6 se resume el tratamiento al niño con sospecha o infección congénita, respectivamente.

**Tabla 5. Tratamiento según sintomatología.**

<b>Condición</b>	<b>Dosis/tiempo</b>
Sintomáticos	Pirimetamina diaria, sulfadiacina diaria y ácido fólico 3 veces por semana durante un año.
Infectados asintomáticos	Pirimetamina diaria durante 2 meses y luego 4 meses a días alternos, con sulfadiacina diaria durante 6 meses y ácido fólico 3 veces por semana durante 6 meses.
Los que no se ha podido descartar infección materna	Espiramicina hasta que el resultado de la segunda serología, la IgM permanezca positiva o la IgG va en aumento. Si la IgM es negativa y la IgG permanece estable o en descenso se realiza control serológico hasta su negativización y entonces se le debe suspender la espiramicina. Si existe coriorretinitis y/o hiperproteínorragia se administrará prednisona a dosis de 1mg/kg/día durante un mes dos veces al día.

---

Rosso F. *et. al.* Toxoplasmosis congénita: aspectos clínicos y epidemiológicos de la infección durante el embarazo. Colombia Médica. Universidad del Valle. 4 de julio del 2007.

**Tabla 6. Tratamiento en el recién nacido con diagnóstico o sospecha de infección congénita por *T gondii*.**

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

Rosso F. *et. al.* (2007) Toxoplasmosis congénita: aspectos clínicos y epidemiológicos de la infección durante el embarazo. Colombia Médica. Universidad del Valle.

El tratamiento presenta cierta toxicidad en el cuerpo por lo que, se debe realizar hemograma de control cada 2 semanas durante 2 meses. El tratamiento más utilizado es la combinación de pirimetamina y sulfadiazina, más el ácido fólico para evitar los efectos tóxicos de la pirimetamina, ya que esta puede causar depresión medular (González & González, 2003; Remington, 2006).

Aunque se han descrito casos de defectos en animales con su administración en dosis parecidas a las utilizadas en el hombre (hendidura palatina, hipoplasia mandibular, defectos de las extremidades y defectos del tuboneural), no se han descrito casos de teratogenia en humanos claramente

atribuibles al fármaco, pero es un tratamiento que puede producir toxicidad hematológica, hepática y cutánea, principalmente. Algunos autores aconsejan alternar períodos de tratamiento con esta combinación con períodos de tratamiento con espiramicina (Remesar G. & Danés, I., 2009).

En algunos estudios se ha demostrado 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. En los últimos años, el grupo de estudio europeo EMSCOT (European Multicenter Study on Congenital Toxoplasmosis) ha publicado algunas observaciones y sugiere que el tratamiento con espiramicina durante el embarazo, no tiene la suficiente efectividad para disminuir la transmisión vertical. Sin embargo, estos investigadores aceptan que tampoco se puede descartar por completo el beneficio del tratamiento, en especial de la pirimetamina-sulfadiazina (Gilbert, 2001; Gilbert 2001; Gilbert & Gras, 2003; McAuley, 1994, Patel, 1996; Remington, 2006)

## **8. Epidemiología**

En cuanto a toxoplasmosis congénita las tasas de prevalencia en muchos países es desconocida, se sabe que las más elevadas se encuentran en Francia con porcentajes superiores al 60%. En Estados Unidos la incidencia de infección congénita es de 1.1 - 6.0 por 1000 niños nacidos vivos, el 75% se presentan asintomáticos. En ciertos países de Europa las tasas por 1000 niños nacidos vivos son: para Suiza 0.2, Austria 6 – 7 y Alemania 5 (Del Castillo, 2004).

En el año 2003 se realizó un estudio en la ciudad de México para encontrar las tasas de incidencia de toxoplasmosis congénita y se encontró que por cada 1000 niños nacidos vivos 2 presentaban la infección (Vela, 2005).

En Guatemala, la incidencia de toxoplasmosis congénita es desconocida. López y Jones han realizado estudios puntuales sobre toxoplasmosis en mujeres gestantes en los años 1994, 1999, 2003 y 2007 en el área rural, pero no existen datos estadísticos de toxoplasmosis congénita. En 1986 se estudió la prevalencia de toxoplasmosis en 17,200 pacientes embarazadas del Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social determinándose una prevalencia del 66.9%. En 1987, un estudio encontró una seroprevalencia de 44% entre las mujeres embarazadas con una edad media de 25 años en un hospital urbano de Guatemala. En 1992, Sinibaldi reportó una tasa del 40-60% de toxoplasmosis congénita. En 1997 se estudiaron 89 mujeres con sus respectivos neonatos encontrando un 68% de seropositividad a anticuerpos IgG, sólo 3 mujeres presentaron anticuerpos IgM. En 1998 se encontró un 69% de seropositividad en 150 pacientes embarazadas un 2.8% presentaba infección. Con los estudios anteriores se deduce que la tasa de seropositividad de toxoplasmosis en mujeres embarazadas es relativamente alta lo que aumenta el riesgo de toxoplasmosis congénita (Bolaños, 1998; Castañeda, 1998; Jones, *et. al.* 2005; López, 1977; López, 2009; Sierra, Basch, Juncosa, Matas, Muñoz, 1998; Sinibaldi & De Ramirez, 1992; Subujuy, 1986).

Es difícil transferir los resultados de los programas de tamizaje de uno a otro país. Un ejemplo de ello es la cifra de prevalencia tomada en estos estudios como base del análisis, que puede cambiar en función de los escenarios.

Manuel Díaz, estudiante de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia de la Universidad de San Carlos de Guatemala, ha realizado adaptaciones de un método ELISA convencional a muestras de sangre completa para detección de anticuerpos IgM anti- *T. gondii*. La muestra se colecta en papel filtro (S&S 903<sup>®</sup>) con un diámetro de 6mm, incubándolo

por 24 horas con 250ul del eluyente del kit (CALBIOTECH INC<sup>®</sup> Toxo IgM), con sus respectivos controles.

#### IV. JUSTIFICACIÓN

La toxoplasmosis congénita es una enfermedad adquirida por la transmisión vertical del *Toxoplasma gondii*. A pesar de que es una enfermedad de distribución mundial, en Guatemala no existen registros sobre la frecuencia en la población, existen únicamente estudios puntuales sobre la toxoplasmosis; uno de los estudios se llevó a cabo en julio del año 1992 reportando una tasa del 40-60% de toxoplasmosis congénita en un área rural. Debido a que los estudios sobre toxoplasmosis congénita en Guatemala no son representativos, es importante llevar a cabo este estudio para tener un indicio de la situación epidemiológica sobre toxoplasmosis congénita. Es necesario concientizar sobre la importancia del tamizaje neonatal, no solo para la toxoplasmosis congénita sino para diagnosticar muchas otras enfermedades que podrían afectar para siempre la vida del neonato (Murray, 2003; Remington, & Klein, 2001).

La importancia de este estudio radicó en que la toxoplasmosis congénita, aunque frecuentemente no presente síntomas iniciales, puede causar serios daños a la salud como la corrioretinitis, cataratas con ceguera uni/bilateral, hidrocefalia, microcefalia, retraso mental, e incluso puede producir muerte.

En este estudio se pretendió tamizar para toxoplasmosis congénita a recién nacidos atendidos en los centros de salud pública del departamento de Guatemala, Sacatepéque y Zacapa, por medio del método ELISA adaptado para una detección temprana de la infección congénita y así contribuir a mejorar la calidad de vida de los recién nacidos.

## V. OBJETIVOS

### A General

Determinar la frecuencia de toxoplasmosis congénita en recién nacidos.

### B Específicos

1. Establecer la frecuencia de anticuerpos IgM en neonatos atendidos en tres centros de salud pública en los departamentos de Guatemala, Sacatepéquez y Zacapa.
2. Determinar la frecuencia de factores de riesgo para Toxoplasmosis congénita en la población evaluada.



## VI. MATERIALES Y MÉTODOS

### A Universo de trabajo

1. Universo: recién nacidos atendidos en los centros de salud pública del departamento de Guatemala, Sacatepéquez y Zacapa.
2. Muestra: 600 recién nacidos

### B Recursos

1. Humanos:
  - Investigadoras: Br. Etelvina Isabel Guerra Carías  
Br. Maika Giamilette Aresti Alvarado  
Br. Jennifer Estefanía Pensamiento López
  - Asesoras: Licda. Karla Lange.  
Licda. Vivian Matta de García. Msc.
2. Institucionales:
  - Unidad de Inmunodiagnóstico, Laboratorio Microbiológico de Referencia (LAMIR)
  - Departamento de Citohistología de la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia.
  - Dirección de Área del Hospital Nacional de Amatlán
  - Hospital Nacional Pedro de Bethancourt, Antigua Guatemala
  - Hospital Nacional de Zacapa.
3. Físicos:
  - a. Materiales:
    - Guantes de látex.
    - Papel filtro “Schleicher & Schuell®” 903

- Pipetas automáticas de volumen variable 10 – 100  $\mu$ l y 200 – 1000  $\mu$ l.
- Puntas de pipeta desechables
- Papel mayordomo.
- Algodón.
- Alcohol.
- Marcador indeleble negro.
- Perforador de hojas de 3 y 6 mm.
- Tijeras.
- Cronómetro.
- Tubos cónicos de 40 mL.
- Agitador magnético.
- Tubos capilares con heparina.
- Sellador de tubos capilares.
- Pipetas de volumen variable (5, 10 y 25 mL)
- Pipetas Pasteur.
- Gradilla.
- Aguja 25 x 5/8

b. Equipo:

- Refrigeradora.
- Rotador.
- Incubadora.
- Potenciómetro.
- Lector de placas de ELISA.
- Centrífuga.
- Microcentrífuga.
- Vortex.
- Balanza analítica.

c. Reactivos:

- 7 Kits para la detección cualitativa de IgM anti-*Toxoplasma gondii* en suero o plasma humano por inmunoensayo enzimático (CALBIOTECH INC<sup>®</sup> Toxo IgM)

**C. Metodología**

1. Elaboración de calibradores internos

Se elaboraron controles de calidad internos de la siguiente manera:

a. Lavado eritrocitos:

- Se verificó que la sangre a utilizar poseía un resultado negativo para *T. gondii* IgG e IgM, por medio de evaluación de las mismas por método ELISA.
- Se mezcló 20 mL. de sangre tipo O Rh+ con 20 mL. de solución salina (1:1) en tubos cónicos.
- Se centrifugó 5 minutos a 5000 revoluciones por minuto y se descartó el sobrenadante.
- Se agregó solución salina 2 veces más en la misma proporción, se centrifugó 10 minutos y descartó sobrenadante.
- Se combinó todos los eritrocitos lavados en un beacker y mezcló con agitador magnético por 20 minutos, se realizó las determinaciones de hematocrito la cual debía ser  $\geq 90\%$ .
- Si no se obtenía este porcentaje de hematocrito se re centrifugó por 10 minutos, removió la solución salina residual, se mezcló con agitador magnético por 20 minutos y determinó el hematocrito ( $\geq 90\%$ ).
- Se almacenaron los eritrocitos a 4 – 8°C hasta su uso.

b. Preparación de calibradores internos de sangre completa con hematocrito de 55%:

- Se mezcló por 30 minutos con agitador magnético la sangre del inciso a.
- Si los eritrocitos habían sido almacenados la noche anterior realizó 6 determinaciones adicionales del hematocrito.

- iii. Se calculó el volumen necesario de suero infectado con *T. gondii* según la siguiente fórmula  $C_1V_1=C_2V_2$  para elaborar 20 mL de controles positivo y negativo, donde  $C_1$  = sangre con hematocrito de 90%,  $V_1$  = volumen de eritrocitos,  $C_2$  = sangre con hematocrito de 55% y  $V_2$  = volumen final (eritrocitos + suero).
  - iv. Se adicionó el volumen de suero necesario utilizando según sea el caso sueros negativos para anticuerpos IgM para *T. gondii* (control negativo) y suero positivo para anticuerpos IgM para *T. gondii* (control positivo y calibrador bajo positivo).
  - v. Se colocó 50  $\mu$ l de cada calibrador interno (positivo, negativo) sobre papel filtro Whatman Schleicher & Schuell 903 (S&S 903<sup>®</sup>).
  - vi. Se secó a temperatura ambiente por 24 horas en oscuridad.
- c. Determinación de anticuerpos IgM contra *T. gondii*.
1. Se solicitó apoyo escrito a las Direcciones de Área.
  2. Se brindó capacitación al personal de salud (médicos y personal de enfermería) para la toma de muestra en papel filtro la cual se debería realizar por el siguiente procedimiento:
    - i. Dialogar con la madre e informarla sobre los beneficios de formar parte del estudio piloto, proporcionándole una carta de consentimiento escrito sobre su participación (Anexo 2).
    - ii. Obtener la carta de consentimiento aceptando tomar parte en el estudio “Tamizaje Neonatal de Toxoplasmosis Congénita en la República de Guatemala, Adaptación y Evaluación de un método serológico”.
    - iii. Llenar el formulario de la tarjeta de papel filtro con la información general de la madre y el recién nacido (Anexo 1).
    - iv. Tomar la muestra de sangre del recién nacido realizando una punción en la vena más prominente de la mano con una aguja de calibre 25 x 5/8.
    - v. Agregar 6 gotas de sangre completa sobre el papel filtro.

Se determinó cualitativamente anticuerpos IgM contra *T. gondii* por la técnica inmunoenzimática (CALBIOTECH INC<sup>®</sup> Toxo IgM) de la siguiente manera:

- vi. Se colocó un disco de 6mm de calibrador positivo, negativo y de muestras en la placa de reacción del kit y se añadió a cada uno 125µl del diluyente del kit. Se incubó un juego de controles por 24 horas a temperatura ambiente.
- vii. Se llevaron todos los especímenes y reactivo de equipo a la temperatura ambiente (18-26 °C) y se mezcló cuidadosamente.
- viii. Se descartaron los discos de papel filtro de la placa.
- ix. El control negativo, el control positivo y el calibrador están listos a usar.
- x. Se distribuyó 100 µl del eluido y controles en los pocillos apropiados. Se quitaron burbujas de aire del líquido y mezcló bien. Se incubó durante 20 minutos a temperatura ambiente.
- xi. Se removió el líquido de todos los pocillos. Se lavaron los pozos tres veces con 300µl de buffer de lavado. Se secó la placa dándole la vuelta sobre papel absorbente o toalla de papel.
- xii. Se dispensó 100 µl del conjugado en cada pocillo e incubó por 20 minutos a temperatura ambiente.
- xiii. Se descartó el conjugado de los pocillos. Se lavó los pozos tres veces con 300 µl de buffer de lavado. Se secó la placa dándole la vuelta sobre papel absorbente o toalla de papel.
- xiv. Se dispensó 100 µl del sustrato e incubó por 10 minutos a temperatura ambiente.
- xv. Se añadió 100 µl de la solución de parada.
- xvi. Se procedió a leer O.D. a 450 nm usando lector de ELISA dentro de 15 minutos. Una longitud de onda dual es recomendado con filtro de referencia de 600-650 nm.

#### d. Obtención de resultados

Se calculó la relación de la densidad óptica de control punto de corte y de la muestra con la siguiente forma:

1. Se calculó el valor de punto de corte: densidad de calibrador de punto de corte el factor de calibración.
2. Se calculó el índice de anticuerpos de cada determinación dividiendo el valor de la densidad óptica entre cada valor de la densidad de las muestras

La interpretación de resultados se realizó de la siguiente manera:

i. Límite inferior del valor del punto de corte: indica que no hay primoinfección por *T. gondii* (suero negativo)

ii. Rango del valor del punto de corte: Determinado por el promedio de la densidad óptica de 10 sueros controles negativos +/- 2 desviaciones estándar. Se confirmó el resultado repitiendo el ensayo, de ser dudoso el resultado en la repetición se citó al neonato a los 15 días de vida para su confirmación.

iii. Límite superior del valor del punto de corte: indica infección por *T. gondii* (suero positivo o calibrador positivo); cuando el ensayo se aplicó a muestras de neonatos se confirmó el resultado repitiendo el ensayo, de ser confirmada la positividad, se citó al neonato y a la madre para confirmar resultados séricos antes de los 15 días de vida.

#### 2. Control de calidad externo de los calibradores

Para control de calidad los calibradores positivos y negativos se participó en el programa de calidad externo para tamizaje neonatal de toxoplasmosis de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en ingles) en Estados Unidos de Norteamérica.

### 3. Confirmación de casos positivos

Para la confirmación de los casos positivos, se procedió a solicitar a la madre del recién nacido una muestra de sangre completa para evaluar la presencia de anticuerpos IgM/IgG anti *T. gondii*. Al recién nacido, nuevamente se le tomó una muestra de sangre para evaluar la presencia de IgM anti *T. gondii*. Si la madre y el recién nacido presentaron anticuerpos anti *T. gondii*, IgG e IgM respectivamente, fueron referidos con el infectólogo pediatra y oftalmólogo del Hospital General San Juan de Dios.

#### **D. Diseño estadístico**

La población de interés fueron los recién nacidos de los hospitales nacionales de Antigua Guatemala Pedro de Bethancourt, de Amatitlán y el Hospital Regional de Zacapa. Es una población indefinida, indeterminada o infinita. Por logística y limitaciones económicas se hizo un muestreo por conveniencia y no probabilístico en los tres centros de salud hasta alcanzar el número de muestras establecido (600 recién nacidos).

Análisis: Descriptivo

1. Descripción de la muestra por área de salud, se analizaron las variaciones demográficas y factores de riesgo de la siguiente manera:
  - a. Se determinó frecuencias para describir variables cualitativas: sexo del recién nacido, tipo de parto, posesión de mascotas.
  - b. Se obtuvo el promedio y desviación estándar de las variables cuantitativas continuas: peso al nacer, semanas de embarazo.
  - c. Se obtuvo el rango, mediana y moda de las variables discretas: números de embarazos y de abortos.
2. Se determinaron las frecuencias absolutas y porcentuales de IgM anti *T. gondii* por área de salud y el total de los 3 centros de salud.

## VII. RESULTADOS

El tamizaje neonatal de toxoplasmosis congénita fue realizado en tres hospitales de la República de Guatemala, estos fueron el Hospital Nacional de Antigua Guatemala Pedro de Bethancourt, Hospital Nacional de Amatitlán y Hospital Regional de Zacapa. Se tamizaron únicamente a recién nacidos cuyas madres firmaron un consentimiento informado, aceptando ser parte de dicho estudio.

En los tres hospitales nacionales, se obtuvo un total de 523 muestras, de las cuales 64.8% corresponden a Antigua Guatemala, 30.6% Amatitlán y 4.6% al departamento de Zacapa. De las 523 de muestras recolectadas en papel filtro, 49.7% fueron del sexo femenino y 50.3% del sexo masculino. Referente al tipo de parto 62% por cesárea y 38% por parto normal. El 26.6% de las madres de los recién nacidos refirieron tener gato como mascota (cuadro 1).

**Cuadro 1.** Frecuencia de variables cualitativas obtenidas de los recién nacidos tamizados y sus madres.

	<b>Antigua Guatemala</b> No. (%)	<b>Amatitlán</b> No. (%)	<b>Zacapa</b> No. (%)	<b>Total</b> No. (%)
<b>Total de muestras</b>	339 (64.8)	160 (30.6)	24 (4.6)	523 (100)
<b>Sexo del recién nacido</b>				
<i>Femenino</i>	170 (66.1)	75 (29.2)	12 (4.7)	257 (49.7)
<i>Masculino</i>	169 (65)	85 (32.7)	6 (2.3)	260 (50.3)
<b>Tipo de parto</b>				
<i>Cesárea</i>	218 (67.3)	94 (29)	12 (3.7)	324 (62)
<i>Normal</i>	121 (60.8)	66 (33.2)	12 (6)	199 (38)
<b>Posesión de gato</b>				
<i>Si</i>	98 (1.5)	36 (26.9)	0 (0)	134 (26.6)
<i>No</i>	241 (65.3)	124 (33.6)	4 (1.1)	369 (73.3)

Fuente: Datos experimentales



A todas las madres que acordaron formar parte del estudio, se les realizó un cuestionario sobre su embarazo y datos del recién nacido. Con la información recopilada se realizó un análisis descriptivo de la población (cuadro 2). En el hospital de Zacapa no se recopilaron dichos datos.

**Cuadro 2.** Características obstétricas de las madres y peso de los recién nacidos.

	Antigua Guatemala					Amatitlán				
	M	DE	Me	Mo	R	M	DE	Me	Mo	R
<b>Peso recién nacido (lb)</b>	6.2	1.1	--	--	2-9	6.6	1.1	--	--	3-10
<b>Semanas gestación</b>	37.5	2.5	--	--	27-42	37.4	0.65	--	--	24-42
<b>Número embarazos</b>	--	--	2	1	1-9	--	--	2	2	1-8
<b>Abortos</b>	--	--	0.4	0	0-3	--	--	0	0	0-2

Fuente: Datos experimentales.

DE: desviación estándar; Me: mediana; M: media; Mo: moda; R: rango

La frecuencia de anticuerpos IgM en la población de tamizada fue de 0.6% en Amatitlán, no se encontraron casos en la población estudiada de Antigua Guatemala ni de Zacapa.

**Cuadro 3.** Frecuencia de IgM anti *T. gondii* en los recién nacidos tamizados.

Resultado/centro de salud	Antigua		Amatitlán		Zacapa		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
<b>Positivo</b>	0	0	1	0.6	0	0	1	0.2
<b>Negativo</b>	339	100	159	99.4	24	100	523	99.8

Fuente: Datos experimentales.

Solamente se encontró un caso con positividad a anticuerpos IgM anti *T. gondii*, siendo éste en Amatitlán lo que corresponde al 0.6% en la población tamizada de este hospital y a un 0.2% entre 523 neonatos estudiados de los tres hospitales mencionados anteriormente. Debido al bajo número de casos positivos no se puede realizar análisis sobre

factores de riesgo. Sin embargo, es importante resaltar que la madre adquirió un gato durante su tercer trimestre de embarazo y presentaba un aborto previo.

La infección congénita por *T. gondii* se confirmó analizando suero de la madre y de la recién nacida, para anticuerpos IgM. El índice de anticuerpos IgM anti *T. gondii* obtenido en el suero de la madre fue de 1.97 y en la recién nacida de 1.75 que de acuerdo a la metodología utilizada se considera positivo al presentar un índice mayor a 1.1. En este único caso de toxoplasmosis positivo que se obtuvo, el tipo de parto fue cesárea, con un tiempo de gestación de 35 semanas, sin control prenatal, el peso del recién nacido fue de 5 libras sin manifestaciones físicas alteradas. La madre presentó antecedentes de aborto previo.

Para el control de calidad se utilizaron controles externos facilitados por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) los cuales fueron evaluados en dos de las trece corridas llevadas a cabo durante la investigación (cuadro 4).

**Cuadro 4.** Resultados de los controles del CDC para anticuerpos IgM anti *T. gondii*

	CDC (+)	CDC (-)	Total
<b>Ensayo (+)</b>	7	0	7
<b>Ensayo (-)</b>	0	3	3
<b>Total</b>	7	3	10

Fuente: Controles externos proporcionados por el CDC

## VIII. DISCUSIÓN

En Guatemala no hay estudios recientes de toxoplasmosis congénita que demuestren la prevalencia actual de la enfermedad. La falta de programas de prevención contribuye a exposiciones al parásito durante la gestación causando así la infección congénita. En 1963, Restrepo, C. y Tejada V. realizaron un estudio en donde se analizaron clínica y patológicamente los primeros siete casos de toxoplasmosis congénita documentados en Guatemala. En 1987, se realizó un estudio para determinar la incidencia de toxoplasmosis congénita en recién nacidos guatemaltecos, específicamente nacidos en el Hospital General San Juan de Dios, la frecuencia de toxoplasmosis congénita que se encontró en ese estudio fue de 10.9 por cien niños nacidos vivos (Restrepo, 1963); sin embargo, estos datos no son comparables con la actualidad, debido a que los estudios tienen más de veinte años de haberse realizado. A causa de la falta de estudios en Antigua Guatemala, Amatitlán y Zacapa, el muestreo empleado fue por conveniencia, con esto se pretendió realizar una primera prospección de la población, sin buscar datos representativos de cada hospital. El Hospital Nacional de Zacapa decidió no continuar en el estudio, lo que se evidencia con el bajo número de muestras (24).

Previo al muestreo se realizó la concienciación a las madres y personal de salud sobre la importancia de evaluar la presencia de anticuerpos anti *T. gondii* durante la gestación y sus formas de contagio, así como informar acerca de las consecuencias que pueden presentarse por la infección en el neonato a largo plazo. Durante este procedimiento de concienciación, se observó que la mayoría de las madres y personal de salud (enfermeras y auxiliares de enfermería) desconocen sobre la infección y su forma de contagio. Posteriormente se procedió a obtener información epidemiológica de las madres para evaluar la presencia de factores de riesgo.

En lo que respecta a la presencia domiciliar de gatos, un factor de riesgo importante para la transmisión de *T. gondii* (Feigin & Cherry, 1987; Murray, 2003), se puede observar que es poco frecuente en las mujeres que accedieron a participar en el estudio. Debido a la presencia de un sólo caso de toxoplasmosis congénita no se puede hacer ninguna inferencia sobre la posesión de gatos como factor de riesgo, sin embargo, ese caso manifestó la

presencia domiciliaria de este animal y la literatura menciona la posesión de gato como factor de riesgo importante.

Aparte de la variable discutida anteriormente, se evaluó el peso del recién nacido y las semanas de embarazo. El peso normal de un recién nacido puede estar entre 5.5 a 9 libras (Prado, 1996). Dentro de los datos recolectados se obtuvo una media 6.2 libras para Antigua y 6.6 libras para Amatitlán, con una desviación de +/-1.1 para ambos hospitales. Ambas no difieren mucho entre si del rango normal, por lo que se puede deducir que los recién nacidos de esos hospitales se encuentran dentro del peso normal. Con respecto a las semanas de gestación el rango normal es de 38-42 semanas (Danforth, 2005). En los niños del estudio del Hospital de Antigua la media fue de 37.5 y una desviación de 2.5 y en el Hospital de Amatitlán de 35.4 con una desviación de 0.65. Estos datos probablemente indican que las mujeres que asistieron a dichos hospitales dieron a luz antes del tiempo considerado como normal. El número disminuido de semanas de la gestación puede relacionarse con la presencia de *T. gondii*, pues este impide la formación normal del feto durante el embarazo promoviendo el nacimiento con bajo peso o abortos.

La frecuencia encontrada de 0.2% de la población estudiada puede compararse con otros estudios fuera de Guatemala. En Francia se lleva a cabo el tamizaje neonatal de toxoplasmosis congénita rutinariamente. En un estudio realizado por González y González, se evaluaron prospectivamente 360 embarazadas con toxoplasmosis aguda durante las primeras ocho semanas de gestación. De los 336 recién nacidos vivos, 7 (2%) estaban infectados. En Brasil se efectuó, entre septiembre de 1995 y diciembre de 1998, un estudio de tamizaje en 140,914 recién nacidos de 3 a 15 días de vida para detectar toxoplasmosis congénita. El estudio se llevó a cabo por inmunofluorescencia indirecta evaluando títulos de anticuerpos IgG e IgM de la madre y del hijo. Se encontraron 47 casos de toxoplasmosis congénita, pero sólo 8 (17%) de ellos presentaron manifestaciones clínicas. La frecuencia fue de 1 por cada 4,800 nacimientos, lo que representa una frecuencia del 0.0002% (Durlanch, Kauler, Carral, 2008; González y González, 2003).

En Guatemala, en la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, se han realizado otros estudios de tamizaje neonatal en Guatemala para la determinación de citomegalovirus, sífilis y chagas congénito, en los departamentos de Jutiapa, Zacapa, Santa Rosa y Jalapa, en

los cuales no se ha encontrado evidencia de infección congénita. Se podría decir que la prevalencia de este tipo de infecciones, incluyendo toxoplasmosis congénita, es baja, casi nula, especialmente en estos departamentos. (Estrada, C, Rodas, J, 2012; Penados, G, Salguero, V, Rodas, A, 2011).

El único caso encontrado en este estudio provenía del Hospital Nacional de Amatitlán. Para confirmar el resultado tanto en la madre como en la recién nacida, se recolectó sangre de ambas y se analizó el suero para detectar anticuerpos IgM anti *T. gondii*. Ambos casos fueron positivos y en el caso de la recién nacida presentaba características propias de la infección. Es importante mencionar que al confirmarse la infección se localizó a la madre y fue referida con el infectólogo pediatra del Hospital General San Juan de Dios para el tratamiento de ambas.

Una infección congénita por *T. gondii* en el tercer trimestre de gestación es asintomática, pero experimentan riesgo elevado de anomalías como retinocoroiditis, ceguera, diferentes grados de afectación neurológica, afección hepática y sordera manifestada en meses o incluso años posteriores (Couver & Desmonts, 1962; Kats, 1986; Schmidt, *et. al.* 1999-2002, Vela, 2009).

Es importante resaltar que el tamizaje neonatal presenta limitaciones, por lo que probablemente hubo recién nacidos que no fueron diagnosticados. No todos los recién nacidos con *T. gondii* producen anticuerpos IgM, únicamente el 50% ó 75% se les detecta al nacer, considerando el momento de la infección y la activación del sistema inmune del feto (Paul, *et. al.* 2000).

Para que el análisis de muestras de este estudio tuviera validez, se realizó control de calidad interno y externo en cada proceso. Como controles internos se utilizaron los que contenía el kit, además de controles positivos proporcionados por un laboratorio de referencia y controles negativos de sueros sin presencia de anticuerpos IgM para *T. gondii* confirmados. The Central of Disease Control (CDC) fue la entidad que suministró los controles de calidad externos, para los que se obtuvieron resultados concordantes (cuadro 5).

## IX. CONCLUSIONES

1. La frecuencia de toxoplasmosis congénita en los recién nacidos tamizados fue de 0.2%.
2. La frecuencia de anticuerpos IgM anti *Toxoplasma gondii* en los recién nacidos de los centros hospitalarios de los departamentos de Zacapa, y Sacatepéquez fue 0% y en Amatitlán al 0.6%.
3. Debido a la presencia de un sólo caso de toxoplasmosis congénita no se puede hacer ninguna inferencia sobre factores de riesgo.

## **X. RECOMENDACIONES**

1. Realizar un estudio de prevalencia de infección congénita por *T. gondii* en centros hospitalarios con muestra representativa de la población, utilizando como base los hallazgos obtenidos.
2. Realizar un estudio sobre la frecuencia de factores de riesgo para infección congénita por *T. gondii*.
3. Realizar campañas de educación en la población guatemalteca sobre la toxoplasmosis congénita, formas de prevención, transmisión y tratamiento.

## XI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Aguilar, J. (1991). *Parasitología Médica* (2da ed.). Guatemala: Litografía Delgado S.A. 291p.
- Alvarez, V., Thiermann, E., Niedman, G. (1963). *Toxoplasmosis canina*. *Zoiatria*, 4, 3-4.
- Ameghino, E. (1991). *Causas de mortalidad en crías de alpaca*. En: *Producción de Rumiantes Menores; Alpacas*. Lima, Perú: Cesar Novoa. p.20
- Arthur, G., et al. (1991). *Reproducción y Obstetricia Veterinaria* (6ta ed.). España: Interamericano.
- Atias, A. (1994). *Parasitología Clínica* (3era ed.). Santiago de Chile: Publicaciones Mediterráneo. p.269- 282
- Bahía-Oliveira, L., et al. (2003). *Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil*. *Emerging Infectious Diseases*, vol. 9(1), 55-62.
- Barba, J. (2004). *Tamiz Neonatal: Una estrategia en la medicina preventiva*. *Revista Mexicana de Patología Clínica*, vol. 51(3), 131-133.
- Barder, T., Macones G., Asch, D. (1997). *Prenatal screening for toxoplasmosis*. *Obstetrics and Gynecology*, vol.90, 457-464.
- Bessières, M., Roques, C., Berrebi, A., Barre, V., Cazaux, M & Séguéla, J (1992). *IgA antibody response during acquired and congenital toxoplasmosis*. *Journal of Clinical Pathology*, 45, 605-608.
- Blood, D., Henderson, J. y Radostits, O., (1986). *Medicina Veterinaria* (6ta ed.). México: Interamericana. p.973-976



Bolaños, K. (1998). *Prevalencia de infección por Toxoplasma gondii en la mujer embarazada y su riesgo de transmisión perinatal*. Tesis de Graduación, Facultad de Medicina, Universidad Francisco Marroquín.

Botero, D. y Restrepo, M. (Ed). (1992). *Parasitosis humanas*. 2a ed. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas.

Bowie, W., et al. (1997). *Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water*. Lancet, vol. 350(9072), 173-177.

Breugelmans, M., Naessens, A., Foulon, W. (2004). *Prevention of toxoplasmosis during pregnancy. An epidemiologic survey over 22 consecutive years*. Journal of Perinatal, Medicine, Vol 32 (3), 211-214.

Cabrera, N. & Toledo, A. (2008). *Studies on active screening in Cuba*. Revista Cubana de Salud Pública, vol.34(1), 4-6.

Cardona, W. (1994). *Prevalencia de infección por Toxoplasma gondii en un área rural y urbana de Guatemala*. Tesis de licenciatura, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Castañeda, L. (1998). *Prevalencia de Infección por Toxoplasma gondii en pacientes embarazadas*. Tesis de Graduación, Facultad de Medicina, Universidad de San Carlos de Guatemala.

Couper, J. & Desmonts, G. (1962). *Congenital and maternal toxoplasmosis. A review of 300 congenital cases*. Developmental Medicine & Child Neurology, 4, 519-530.

Crino, J. (1999). *Ultrasound and fetal diagnosis of perinatal infection*. Clinical Obstetrics & Gynecology, Vol 42(1), 71-80.

Danforth, DN. (2005). *Tratado de Obstetricia y Ginecología*. Ed. Interamericana. 9na.ed. México.

Decoster, A., et al. (1995). *Detection of Anti-Toxoplasma Immunoglobulin A Antibodies by Platelia-Toxo IgA Directed against P30 and by IMx Toxo IgA for Diagnosis of Acquired and Congenital Toxoplasmosis*. Journal of Clinical Microbiology, 33(8), 2206-2208.

Del Castillo, F. (2004). *Toxoplasmosis congénita. Una enfermedad con demasiados interrogantes*. Elsevier, vol.61, 115-117.

Del Castillo, F. y Herruzo, R. (1998). *Factores de riesgo de toxoplasmosis en el niño*. Enfermedades infecciosas Microbiología Clínica, 16, 224-229.

Del Castillo F. (2004). *Toxoplasmosis congénita. Una enfermedad con demasiados interrogantes* Anales de Pediatría 61: 112 – 118

Durlanch R, Kauler F, Carral L. (2008). *Consenso argentino de toxoplasmosis congénita*. Medicina 68(1): 75-87.

Echeverría, J., et. al. (1993). *Serología de la embarazada Procedimientos en Microbiología Clínica*. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica.

Ertug, S., Okay, P., Turkmen, M., Yuksel, H. (2005). *Seroprevalence and risk factors for toxoplasmosis infection among pregnant women in Aydin providence, Turkey*. Biomedical Central Public Health Public Health, vol. 5(66).

Espinosa, F., *et al.* (1998). *Programa De Actualización Continua En Infectología. Parasitología.* (1era Ed.). Asociación Mexicana De Infectología y Microbiología Clínica, A.C. México: Intersistemas, S.A. de C.V.

Estrada, C., Rodas, J. (2012). *Tamizaje Neonatal de la Enfermedad de Chagas en la República de Guatemala. I. Adaptación y Evaluación del Método Serológico II. Estudio Piloto en 4 centros de atención de salud del área endémica.* Universidad de San Carlos de Guatemala, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Guatemala

Evengard, B. *et.al.* (2001). *Low incidence of toxoplasma infection during pregnancy and newborns in Sweden.* *Epidemiology & Infection*, vol.127 (1), 121-127.

Feigin, R. y Cherry, J. (1987). *Tratado de infecciones en Pediatría* (2da ed.). México: Interamericana. p.247-250

Felices, G. (2002). *Determinación de la seroprevalencia de la toxoplasmosis en alpacas y llamas en la estación experimental Inia-Puno.* Lima. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de Medicina Veterinaria.

Figueras, C. (2008). *Toxoplasmosis Congénita.* Barcelona: AMI. HUVH. p 4, 8.

Freeman, K., *et al.* (2005). *Association between congenital toxoplasmosis and parent-reported developmental outcomes, concerns, and impairments, in 3 year old children.* *BioMed Central Pediatrics*, 5(21).

Frenkel, J. (1986). *La inmunidad en la toxoplasmosis.* *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*, 100(3), 283-299.

Gibson, C. & Nell, C. (1958). *The prevalence of Toxoplasma antibodies in Guatemala and Costa Rica*. The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 7(3), 334-338.

Gilbert, R., et al. (2001). *Ecological comparison of the risks of mother-to-child transmission and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis according to prenatal treatment protocol*. International Journal of Epidemiology, Vol 127(1), 113-120.

Gilbert, R., et al. (2001). *Effect of prenatal treatment of mother to child transmission of Toxoplasma gondii: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France*. International Journal of Epidemiology, Vol 30, 1303-1308.

Gilbert, R. & Gras, L. (2003). *Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of Toxoplasma gondii*. International Journal of Obstetrics and Gynecology, Vol 110(2), 112-120.

Gilbert, R & Peckham, C. (2002). *Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen?* Journal of Medical Screening, vol.9, 135-141.

Gómez, N. (1999). *Toxoplasmosis felina*. Asociación argentina de medicina felina.

Gomez, G. et.al. (2007). *Clinical practice guidelines for toxoplasmosis during pregnancy and congenital toxoplasmosis in Colombia*. Infections, 11 (3), 129-141.

González, I., Díaz, M., y Pérez, J. (1999). *Coriorretinitis por Toxoplasma en niños*. Revista. Cubana de Medicina Tropical, vol. 51, 138- 142.

González, N. y González, A. (2003). *Programa de prevención de la toxoplasmosis congénita*. Biomedical Science Careers Program. Vol. 27(1), 1-16.

Guerinam N., et al. (1994). *Neonatal serologic screening and early treatment for congenital Toxoplasma gondii infection*. The New England Journal of Medicine, vol. 330, 1858-1863.

Jawetz, D., et al. (1992). *Microbiología Médica*. El Manual Moderno, S.A. México. 290-301

Jones, J., et al. (2001). *Survey of obstetrician-gynecologists in the United States about toxoplasmosis*. Infectious Diseases in Obstetrics & Gynecology, vol.9 (1), 23-31.

Jones, J., et al. (2003). *Toxoplasmosis-related knowledge and practices among pregnant women in the United States*. Infectious Diseases in Obstetrics & Gynecology, vol.11 (3), 139-145.

Jones, J., et al. (2005). *Toxoplasma gondii Infection in Rural Guatemalan Children*. The American Society of Tropical Medicine and Hygiene, 72 (3), 295-300.

Kats, M. (1986). *Parasitic diseases*. Sringer-Verlag. USA. p145, 147.

Lebech, M., et al. (1999). *Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment*. Lancet, vol.353, 1834-1837.

Les, J., Rosso, F. y Montoya, J. (2006). 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: Tribune

López, I. (1977). *Infeción por Toxoplasma gondii en un área rural de Guatemala*. Tesis de licenciatura, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia Universidad de San Carlos de Guatemala.

López, M., *et al.* (2007). *Toxoplasmosis y pérdida de la visión en niños de Guatemala*. Universidad del Valle de Guatemala. CONCYT, SENACYT, FONACYT. Informe Final. Guatemala. p. 3, 16-17.

Machín, R., Bravo, J., Mitjans, A. y Raúl Cordoví. (1984). *Toxoplasmosis II*. Algunos aspectos relativos a trastornos oculares. *Revista Cubana de Medicina Tropical*, vol. 12, 305-314.

Matas, L. (1998). *Toxoplasmosis: diagnóstico serológico en las gestantes* Badalona, Barcelona. Boletín de Control de Calidad SEIMC, 3.

McAuley, J., *et al.* (1994) *Early and longitudinal evaluations of treated infants and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: The Chicago collaborative treatment trial*. *Clinical Infectious Diseases*, Vol 18(1), 38-72.

McLeod, R., *et al.* (2006). *Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: the National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study*. *Clinical Infectious Diseases*, 1383-1394.

Montoya, J. (2002, feb. 15). *Laboratory diagnosis of Toxoplasma gondii infection and toxoplasmosis*. *The Journal of Infectious Diseases*, 185, 73-82.

Murray, P., *et al.* (1990). *Microbiología Médica*. Madrid: Mosby.

Murray P, *et al.* (2003). *Manual of clinical Microbiology*. (8a ed.) American society for Microbiology. Washington: ASM Press. (8) 1970-1980.

Parslow, T., *et al.* (2002). *Inmunología básica y clínica* (10a. ed.). México: Editorial El Manual Moderno S.A. de C.V. p. 251

Patel, D., *et al.* (1996). *Resolution of intracranial calcifications in infants with treated congenital toxoplasmosis.* *Radiology* vol 199(2), 433-440.

Paul, M., Petersen, E., Pawlowski, Z. y Szczapa, J. (2000). *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.* *Pediatric Infection Disease*, vol.19, 30-36.

Pinon, J., *et al.* (2001). *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.* *Journal of Clinical Microbiology*, 39 (6), 2267-2271.

Prado L, Ramírez M. (1996). *Bajo peso al nacer. Enfoque clínico, epidemiológico y social.* *Revista Cubana de Medicina General Integral.* 12(3): 242-7.

Pumarola, A. (1998). *Microbiología y parasitología médica* (2da ed.). Buenos Aires: Masson. p. 916

Reis, M. (2001). *Diagnóstico de la toxoplasmosis congénita.* *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, 20, 119-120.

Remesar, G., & Danés, I. (2009). *Tratamiento de la toxoplasmosis durante el embarazo.* *Medicina Clínica*, 19(133), 763–765.

Remington, J., McLeod, R., Desmont, G. (2006). *Toxoplasmosis. Infectious diseases of the fetus and newborn infant.* (6a ed.). Philadelphia: WB Saunders.

Remington, J. & Efrom, B. (1970). *Studies on toxoplasmosis in El Salvador. Prevalence and incidence of toxoplasmosis and measured by the Sabin-Feldman dye test.* Sociedad Real de Medicina Tropical e Higiene. 64, 252-267.

Remington, J. & Klein, J. (Ed). (2001). *Infectious diseases of the fetus and newborn infant.* (5ta. ed). Philadelphia: WB Saunders.

Schmidt, D., Hogh, B., Andersen, O., Fuchs, J., Fledelius, H. & Petersen, E. (2006). *The national neonatal screening program for congenital toxoplasmosis in Denmark: results from the initial four years, 1999-2002.* Archives of Disease Childhood, 91(8), 661–665.

Sierra, M., Bosch, J., Juncosa, T., Matas, L. y Muñoz C. (1998). *Diagnóstico serológico de las infecciones por Toxoplasma gondii.* Boletín de Control de Calidad SEIMC vol. 10, 31-44.

Sinibaldi, J. & De Ramírez, I. (1992) *Incidencia de toxoplasmosis congénita en niños guatemaltecos recién nacidos.* European Journal of Epidemiology, Vol 8(4), 516.

Stepick-Biek, P., Thulliez P., Araujo, F. & Remington, J. (1990). *IgA antibodies for diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasmosis.* The Journal of Infectious Diseases, 162 , 270-273.

Stites, D., Terr, A. (1996). *Inmunología Básica y Clínica* (8va. ed.). México: El Manual Moderno, S.A.

Subujuy, C. (1986). *Incidencia de Toxoplasmosis en el Hospital de Ginecología y Obstetricia del Instituto Guatemalteco de Seguridad Social* (Tesis de Licenciatura). Facultad de Medicina. Universidad de San Carlos de Guatemala



Thiébaud, R., *et al.* (2001). *Bases in observational studies of the effect of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis.* European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, Vol 124(1), 3-9.

Thiébaud, R., Leproust, S., Chêne, G. & Gilbert, R. (2007). *Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data.* Lancet, vol 369(9556), 115-122.

Thulliez, P. (2001). *Commentary efficacy of prenatal treatment of toxoplasmosis: a possibility that cannot be ruled out.* International Journal of Epidemiology, Vol 30 (6), 1315-1316.

Tizard, I. (1991). *Inmunología Veterinaria* (4ta. ed.). México: Mc Graw-Hill.

Vela, M., Cañedo, I., Gutiérrez, P., Pérez, M., González, C., Ortiz, J., *et al.* (2005). *Short Report: Neonatal Screening Pilot Study of Toxoplasma gondii Congenital in México.* American Journal of Tropical Medicine and Hygiene, Vol 72(2), 142-144.

Vela M, Belmont, L., Ibarra, I. y Fernández, C. (2009). *Variabilidad interinstitucional del tamiz neonatal en México.* Boletín médico del Hospital Infantil de México, 66, 431-439.

Wallon, M, Liou, C, Garner, P. & Peyron, F. (1999). *Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy.* British Medical Journal, Vol 318, 1511-1514.

Walton, B. (1967). *Toxoplasmosis Seroepidemiology. Annual Progress Report.* U.S. Alexandria, VA: U.S. Army.

Wong, S. & Remington, J. (1994). *Toxoplasmosis in pregnancy*. *Clinical Infectious Diseases*, Vol 18, 853.

## XII. ANEXOS

### Anexo 1

#### INFORME DE CONSENTIMIENTO Tamizaje Neonatal de Toxoplasmosis Congénita. Dirección de Área del Hospital Nacional

**Identificación:** Este estudio está siendo conducido por la Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia y Dirección de Área del Hospital Nacional. Usted y su bebé están siendo invitados a participar como voluntarios dentro de un estudio sobre el Tamizaje Neonatal de Toxoplasmosis Congénita. El fin del estudio es para realizar un diagnóstico temprano y prevenir daños de salud.

**Procedimientos:** Durante el estudio será entrevistado a cerca de usted y su embarazo. Además se le solicitará consentimiento para tomar una muestra de sangre venosa de su bebé (4-6 gotas), la cual se tomará en el hospital. La información recolectada será parte de su historial médico y será confidencial.

**Riesgo:** No existen riesgos específicos relacionados con su participación en este estudio que difieran de los riesgos mínimos asociados al seguimiento clínico regular que se realiza a todos los pacientes del hospital. Se utilizará material estéril para el desarrollo del mismo.

**Beneficio:** Si usted desea participar, recibirá información acerca de su condición y su tratamiento.

**Confidencialidad:** Su información será mantenida en la confidencialidad de acuerdo a las prácticas médicas estándar y hasta donde lo permite la ley. Su nombre no será utilizado en ningún reporte o publicación resultante de este estudio. La información del estudio será codificada y guardada en archivos bajo llave. Solo el personal tendrá acceso a los archivos, cuando sea necesario.

**Consideraciones Financieras:** Su participación en el estudio no implicará ningún gasto para usted. No se le dará compensación directa por participar en este estudio.

**Participación Voluntaria:** Su participación en este estudio es voluntaria. Usted puede decidir no ser parte del estudio o salir de él en cualquier momento.

#### Consentimiento:

1. Yo reconozco que mi participación en este estudio es voluntaria. Tengo libertad de participar o salir del estudio en cualquier momento.
2. Yo doy el permiso a los investigadores de este estudio para usar la información recolectada en el cuestionario y concedo el acceso a mi archivo médico del Hospital.

Firma del paciente o familiar: \_\_\_\_\_ Nombre: \_\_\_\_\_


Fecha: \_\_\_\_\_


Firma del testigo: \_\_\_\_\_ Nombre: \_\_\_\_\_


Fecha: \_\_\_\_\_


Firma del entrevistador: \_\_\_\_\_ Nombre: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

Boleta #:	<b>BOLETA DE DATOS PARA TAMIZAJE TOXOPLAMOSIS</b>	
Fecha toma de muestra: ___/___/___		
Hijo(a) de: _____	Parto: normal <input type="checkbox"/> cesárea <input type="checkbox"/>	
Teléfono: _____	Dirección: _____	
Sexo: femenino <input type="checkbox"/> masculino <input type="checkbox"/>		
Peso al nacer: _____	Fecha de nacimiento: ___/___/___	
Semanas embarazo _____	Núm. embarazos _____	Núm. abortos _____
¿Tiene animales dentro de su casa? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
¿Tiene gatos? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		

Boleta #:	<b>BOLETA DE DATOS PARA TAMIZAJE TOXOPLAMOSIS</b>	
Fecha toma de muestra: ___/___/___		
Hijo(a) de: _____	Parto: normal <input type="checkbox"/> cesárea <input type="checkbox"/>	
Teléfono: _____	Dirección: _____	
Sexo: femenino <input type="checkbox"/> masculino <input type="checkbox"/>		
Peso al nacer: _____	Fecha de nacimiento: ___/___/___	
Semanas embarazo _____	Núm. embarazos _____	Núm. abortos _____
¿Tiene animales dentro de su casa? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
¿Tiene gatos? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		

Boleta #:	<b>BOLETA DE DATOS PARA TAMIZAJE TOXOPLAMOSIS</b>	
Fecha toma de muestra: ___/___/___		
Hijo(a) de: _____	Parto: normal <input type="checkbox"/> cesárea <input type="checkbox"/>	
Teléfono: _____	Dirección: _____	
Sexo: femenino <input type="checkbox"/> masculino <input type="checkbox"/>		
Peso al nacer: _____	Fecha de nacimiento: ___/___/___	
Semanas embarazo _____	Núm. embarazos _____	Núm. abortos _____
¿Tiene animales dentro de su casa? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
¿Tiene gatos? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		

Boleta #:	<b>BOLETA DE DATOS PARA TAMIZAJE TOXOPLAMOSIS</b>	
Fecha toma de muestra: ___/___/___		
Hijo(a) de: _____	Parto: normal <input type="checkbox"/> cesárea <input type="checkbox"/>	
Teléfono: _____	Dirección: _____	
Sexo: femenino <input type="checkbox"/> masculino <input type="checkbox"/>		
Peso al nacer: _____	Fecha de nacimiento: ___/___/___	
Semanas embarazo _____	Núm. embarazos _____	Núm. abortos _____
¿Tiene animales dentro de su casa? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		
¿Tiene gatos? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>		