



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE MEDICINA

**TEMA: SEROPREVALENCIA ANTI-TOXOPLASMA
GONDII EN EMBARAZADAS QUE ACUDEN AL
HOSPITAL ALFREDO G. PAULSON. GUAYAQUIL,
AGOSTO 2016 – JULIO 2017.**

AUTOR: AGUIRRE ORDÓÑEZ ALISSON CRISTINA
TUTOR: DRA. MARÍA AUXILIADORA CALERO ZEA

GUAYAQUIL, MAYO 2018



UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE MEDICINA

**TEMA: SEROPREVALENCIA ANTI-TOXOPLASMA
GONDII EN EMBARAZADAS QUE ACUDEN AL
HOSPITAL ALFREDO G. PAULSON. GUAYAQUIL,
AGOSTO 2016 – JULIO 2017.**

AUTOR: AGUIRRE ORDÓÑEZ ALISSON CRISTINA
TUTOR: DRA. MARÍA AUXILIADORA CALERO ZEA

GUAYAQUIL, MAYO 2018



FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA
UNIDAD DE TITULACIÓN



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA			
FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE			
TÍTULO Y SUBTÍTULO:	SEROPREVALENCIA ANTI-TOXOPLASMA GONDII EN EMBARAZADAS QUE ACUDEN AL HOSPITAL ALFREDO G. PAULSON. GUAYAQUIL, AGOSTO 2016 – JULIO 2017		
AUTOR(ES)	AGUIRRE ORDÓÑEZ ALISSON CRISTINA		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES) (apellidos/nombres):	DR. CORNEJO CARMIGNIANI EDUARDO DRA. CALERO ZEA MARÍA AUXILIADORA		
INSTITUCIÓN:	UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL		
UNIDAD/FACULTAD:	FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS		
MAESTRÍA/ESPECIALIDAD:	ESCUELA DE MEDICINA		
GRADO OBTENIDO:	MÉDICO		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	MAYO 2018	No. DE PÁGINAS:	65
ÁREAS TEMÁTICAS:	ENFERMEDADES TROPICALES TRANSMITIDAS POR AGUA Y ALIMENTOS.		
PALABRAS CLAVE:	TOXOPLASMOSIS, SEROPREVALENCIA, EMBARAZO, TOXOPLASMA GONDII, ANTICUERPOS IGM-IGG ANTI-TOXOPLASMA.		
RESUMEN/ABSTRACT (150-250 palabras): La toxoplasmosis es una infección producida por <i>Toxoplasma gondii</i>. El presente estudio tuvo como objetivo determinar la seroprevalencia anti-toxoplasma gondii en embarazadas que acudieron al Hospital Alfredo Paulson. Se analizó los resultados de la serología <i>Toxoplasma</i> IgG e IgM de 5683 pacientes por medio de ECLIA (electroquimioluminiscencia) para diferenciar pacientes seropositivas de seronegativas y realizar el seguimiento de las seronegativas para evidenciar, de existir, seroconversión durante la gestación. Tomando en cuenta la importancia del diagnóstico y el tratamiento oportuno para evitar la infección fetal. Los resultados obtenidos fueron: Infección antigua para toxoplasma 4154 pacientes (73%), seroconversión durante la gestación 87 (2%), seronegativas hasta el final del embarazo 1442 (25%). Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la edad materna y la infección por toxoplasma, siendo este el principal factor de riesgo en pacientes seroconvertidas, el grupo principalmente afectado fue de 20-29 años de edad (49%). De las 87 pacientes que seroconvirtieron durante la gestación, fue demostrable la infección fetal por técnica de PCR/ADN en 1 caso (0,56%).			
ADJUNTO PDF:	☒ SI		☐ NO
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: 0995445086	E-mail: crissa.aguirre.ordonez@gmail.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN:	Nombre: UNIVERSIDAD DE GUAYAQUIL – FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS – ESCUELA DE MEDICINA		
	Teléfono: 0422390311		
	E-mail: www.ug.edu.ec		



**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA
UNIDAD DE TITULACIÓN**

ANEXO 11

Guayaquil, 2 de mayo del 2018

CERTIFICACIÓN DEL TUTOR REVISOR

Habiendo sido **CORNEJO CARMIGNIANI EDUARDO**, tutor del trabajo de titulación **SEROPREVALENCIA ANTI-TOXOPLASMA GONDII EN EMBARAZADAS QUE ACUDEN AL HOSPITAL ALFREDO G. PAULSON. GUAYAQUIL, AGOSTO 2016 – JULIO 2017** certifico que el presente trabajo de titulación, elaborado por **AGUIRRE ORDÓÑEZ ALISSON CRISTINA** con C.I. No. **0919567701**, con mi respectiva supervisión como requerimiento parcial para la obtención del título de Médico, en la Facultad de Ciencias Médicas, escuela de Medicina. Ha sido **REVISADO Y APROBADO** en todas sus partes, encontrándose apto para su sustentación.

DR. CORNEJO CARMIGNIANI EDUARDO
CI: 090394969-1



**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA
UNIDAD DE TITULACIÓN**

ANEXO 12

Guayaquil, 27 de abril del 2018

**LICENCIA GRATUITA INTRANSFERIBLE Y NO EXCLUSIVA PARA EL USO
NO COMERCIAL DE LA OBRA CON FINES NO ACADÉMICOS**

Yo AGUIRRE ORDÓÑEZ ALISSON CRISTINA con C.I. No. 0919567701, certifico que los contenidos desarrollados en este trabajo de titulación, cuyo título es “SEROPREVALENCIA ANTI-TOXOPLASMA GONDII EN EMBARAZADAS QUE ACUDEN AL HOSPITAL ALFREDO G. PAULSON. GUAYAQUIL, AGOSTO 2016 – JULIO 2017” son de mi absoluta propiedad y responsabilidad Y SEGÚN EL Art. 114 del CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN*, autorizo el uso de una licencia gratuita intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la presente obra con fines no académicos, en favor de la Universidad de Guayaquil, para que haga uso del mismo, como fuera pertinente

AGUIRRE ORDÓÑEZ ALISSON CRISTINA
C.I. No. 0919567701

*CÓDIGO ORGÁNICO DE LA ECONOMÍA SOCIAL DE LOS CONOCIMIENTOS, CREATIVIDAD E INNOVACIÓN (Registro Oficial n. 899 - Dic./2016) Artículo 114.- De los titulares de derechos de obras creadas en las instituciones de educación superior y centros educativos.- En el caso de las obras creadas en centros educativos, universidades, escuelas politécnicas, institutos superiores técnicos, tecnológicos, pedagógicos, de artes y los conservatorios superiores, e institutos públicos de investigación como resultado de su actividad académica o de investigación tales como trabajos de titulación, proyectos de investigación o innovación, artículos académicos, u otros análogos, sin perjuicio de que pueda existir relación de dependencia, la titularidad de los derechos patrimoniales corresponderá a los autores. Sin embargo, el establecimiento tendrá una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra con fines académicos.



**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA
UNIDAD DE TITULACIÓN**

ANEXO 6

CERTIFICADO PORCENTAJE DE SIMILITUD

CALERO ZEA MARÍA AUXILIADORA habiendo sido nombrado tutor del trabajo de titulación certifico que el presente trabajo de titulación ha sido elaborado por **AGUIRRE ORDÓÑEZ ALISSON CRISTINA CON C.I. 0919567701**, con mi respectiva supervisión como requerimiento parcial para la obtención del título de **MÉDICO**. Se informa que el trabajo de titulación: **SEROPREVALENCIA ANTI-TOXOPLASMA GONDII EN EMBARAZADAS QUE ACUDEN AL HOSPITAL ALFREDO G. PAULSON**, ha sido orientado durante todo el periodo de ejecución en el programa anti plagio (**URKUND**) quedando el **4 %** de coincidencia.

The screenshot displays the URKUND plagiarism report for the document 'AGUIRRE ORDÓÑEZ ALISSON CRISTINA PARA URKUND.docx'. The report indicates a similarity score of 4% across 25 pages, with 5 sources identified. The sources listed include 'TESIS INES PABA ANALISI URKUND.docx', 'http://docplayer.es/26195550-Universidad-tecnica-de-ambato-facultad-de-ciencias-de-la-sal...', 'http://fundaciongillow.org/diagnostico-molecular/', 'http://www.cfrpb.iastate.edu/Factsheets/es/toxoplasmosis-es.pdf', and 'http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-18-articulo...'. The document content is partially visible, showing a discussion on the seroprevalence of Toxoplasma gondii in pregnant women.

<https://secure.arkund.com/view/16964445-251036-988649#DccxDglx/DADBV6>

DRA. MARÍA AUXILIADORA CALERO ZEA

C.I. 0909318057



**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA
UNIDAD DE TITULACIÓN**

ANEXO 4

Guayaquil, 8 de abril del 2018

DOCTOR

CECIL HUGO FLORES BALSECA, MSc.

**DIRECTOR DE LA CARRERA DEMEDICINA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS UNIVERSIDAD
DE GUAYAQUIL**

Ciudad. -

De mis consideraciones:

Envío a Ud. el Informe correspondiente a la tutoría realizada al Trabajo de Titulación: **SEROPREVALENCIA ANTI-TOXOPLASMA GONDII EN EMBARAZADAS QUE ACUDEN AL HOSPITAL ALFREDO G. PAULSON, AGOSTO 2016- JULIO 2017** de la estudiante **AGUIRRE ORDÓÑEZ ALISSON CRISTINA**. Indicando que ha cumplido con todos los parámetros establecidos en la normativa vigente:

- El trabajo es el resultado de una investigación.
- El estudiante demuestra conocimiento profesional integral.
- El trabajo presenta una propuesta en el área de conocimiento.
- El nivel de argumentación es coherente con el campo de conocimiento.

Adicionalmente, se adjunta el certificado de porcentaje de similitud y la valoración del trabajo de titulación con la respectiva calificación. Dando por concluida esta tutoría de trabajo de titulación, CERTIFICO, para los fines pertinentes, que el estudiante está apto para continuar con el proceso de revisión final.

Atentamente,

DRA. MARÍA AUXILIADORA CALERO ZEA

C.I. 0909318057

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, agradezco a Dios por las bendiciones con las que llena mi vida día a día, por la vida y la salud. Agradezco a la Universidad de Guayaquil por haberme aceptado como parte de ella, en ella he marcado el inicio de mi carrera. A mi familia, que ha sido mi apoyo año tras año, en especial a la Ab. Carmen del Pilar Ordóñez Pazos, mi madre y al Dra. Karla Nicole Aguirre Ordóñez, mi hermana. Agradezco a mi pareja y mejor amigo Eladio Varas, que ha sido mi compañero y complemento durante toda la carrera, juntos hemos adquirido los conocimientos que sé, nos encaminan a ser grandes profesionales. A mis amigos.

A mi amigo y maestro el Dr. Telmo Eduardo Fernández Ronquillo, quien compartió conmigo sus conocimientos de medicina tropical e hizo que me apasione por esta hermosa rama de la medicina, a la Dra. María Auxiliadora Calero Zea quien ha recorrido junto a mí el proceso de la realización de este trabajo de titulación con el fin de llegar, con el mayor de los éxitos a la primera de muchas metas que he puesto en mi vida, ser médico.

TABLA DE CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I: EL PROBLEMA	3
1.1 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA	3
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
1.3 CONTEXTUALIZACIÓN	4
1.4 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:	6
1.5 OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS	6
1.5.1 OBJETIVO GENERAL.....	6
1.5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	6
1.6 JUSTIFICACIÓN	6
1.7 DELIMITACIÓN	8
1.8 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	8
1.9 HIPOTESIS	11
CAPITULO II MARCO TEORICO	12
2.1 HISTORIA DE TOXOPLASMOSIS	12
2.2 EPIDEMIOLOGÍA.....	13
2.3 FACTORES DE RIESGO	15
2.3.1 EDAD MATERNA.....	16
2.3.2 EDAD GESTACIONAL.....	16
2.3.4 ÁREA DE RESIDENCIA	16
2.3.5 NIVEL DE EDUCACIÓN	16
2.3.6 CONTACTO CON GATOS	16
2.3.7 EL CONSUMO DE CARNE POCO COCIDA, CONTAMINADA CON OOSQUISTE DE TOXOPLASMA GONDII	17
2.4 AGENTE ETIOLÓGICO	17
2.5 CADENA EPIDEMIOLOGICA	18
2.5.1 AGENTE INFECCIOSO.....	18
2.5.2 RESERVORIO.....	18
2.5.3 PUERTA DE SALIDA.....	18

2.5.4 MODO DE TRANSMISIÓN	19
2.5.5 PERIODO DE TRANSMISIBILIDAD	19
2.5.6 PUERTA DE ENTRADA.....	19
2.6 CICLO DE VIDA	19
2.6.1 CICLO EN EL GATO.....	19
2.6.2 CICLO EN EL HOMBRE	20
2.6.3 TRANSMISIÓN TRANSPLACENTARIA	21
2.7 PATOGENIA.....	21
2.8 MANIFESTACIONES CLÍNICAS.....	22
2.8.1 TOXOPLASMOSIS AGUDA SINTOMÁTICA	22
2.8.2 TOXOPLASMOSIS GANGLIONAR O LINFÁTICA.....	23
2.8.3 TOXOPLASMOSIS CEREBRAL	23
2.8.4 TOXOPLASMOSIS OCULAR	23
2.8.5 TOXOPLASMOSIS DEL EMBARAZO	24
2.8.6 TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA	25
2.8.7 SINTOMATOLOGÍA EN EL RECIÉN NACIDO:	26
2.9 INMUNIDAD.....	27
2.10 DIAGNOSTICO	28
2.10.1 METODOS SEROLÓGICOS.....	29
2.10.2 PCR.....	32
2.10.3 DEMOSTRACIÓN DIRECTA DEL PARÁSITO	33
2.10.4 INOCULACIÓN Y CULTIVO	33
2.10.5 DIAGNÓSTICO PRENATAL.....	33
2.10.6 INMUNOFLORESCENCIA INDIRECTA (IFI)	35
2.10.7 PRUEBA DE ELISA	35
2.10.8 PRUEBA DE HEMAGLUTINACIÓN INDIRECTA	36
2.10.9 PRUEBA DE AGLUTINACIÓN DIRECTA	36
2.10.10 PRUEBA DE SABIN Y FELDMAN	36
2.10.11 OTRAS PRUEBAS SEROLOGICAS	36
2.10.11.1 TOXOPLASMINA.....	37
2.10.11.2 DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO DE TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA.....	37
2.11 PREVENCIÓN	38
2.12 TRATAMIENTO: RÉGIMEN DE TRATAMIENTO MATERNO PARA LA REDUCCIÓN DE LA TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA	39
2.12.1 RÉGIMEN DE MEDICAMENTOS	40

2.13 REFERENTES EMPÍRICOS	42
CAPITULO III: MATERIALES Y MÉTODOS	44
3.1 METODOLOGÍA	44
3.3 UNIVERSO DE LA INVESTIGACIÓN	44
3.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:.....	44
3.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:.....	44
3.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	44
3.5 VIABILIDAD.....	45
3.6 VARIABLES DE LA INVESTIGACIÓN	45
3.7 MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	46
3.8 MATERIALES.....	46
3.8.1 RECURSOS HUMANOS.....	46
3.8.2 RECURSOS FÍSICOS:	46
3.9 INSTRUMENTO DE EVALUACIÓN O RECOLECCIÓN DE DATOS	47
3.10 METODOLOGÍA PARA EL ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	48
3.11 CONSIDERACIONES BIOÉTICAS.....	48
CAPITULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN	49
DISCUSIÓN	61
CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....	64
CONCLUSIONES.....	64
RECOMENDACIONES	65
CAPITULO VI: BIBLIOGRAFÍA	66

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Seroprevalencia anti-toxoplasma en pacientes que acuden a control pre-natal. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016 – 2017.....	49
Tabla 2 Titulaciones IgG anti-toxoplasma en relación a la edad materna. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016 – 2017.....	50
Tabla 3 Pacientes que presentaron durante la gestación cuadro clínico compatible con toxoplasmosis, titulación IgM. Hospital Alfredo G. Paulson, 2016 – 2017.....	51
Tabla 4 Resultado de estudio TEST DE AVIDEZ IgG en embarazadas con sospecha de primo-infección por Toxoplasma. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.	52
Tabla 5 Sero-conversión toxoplasmosis durante la gestación, prevalencia en función a la edad materna. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.....	53
Tabla 6 Sero-conversión para toxoplasmosis durante la gestación en relación a factor de riesgo: Consumo de carne poco cocida. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.	54
Tabla 7 Sero-conversión para toxoplasmosis durante la gestación en relación a factor de riesgo: Contacto con gatos menores de 4 meses. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.....	55
Tabla 8 Sero-conversión para toxoplasmosis durante la gestación en relación a factor de riesgo: Residencia. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.....	56
Tabla 9 Relación entre los principales factores de riesgo en pacientes que presentaron seroconversión para toxoplasma durante la gestación. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.....	57
Tabla 10 Trimestres de gestación en la que se presentó la seroconversión para toxoplasmosis. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.....	59
Tabla 11 Resultado de estudio PCR/ADN por amniocentesis en embarazadas con sospecha de primo-infección por Toxoplasma. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.	60

INDICE DE ILUSTRACIONES

Ilustración 1 Seroprevalencia anti-toxoplasma en pacientes que acuden a control pre-natal. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016 – 2017.	49
Ilustración 2 Titulaciones IgG anti-toxoplasma en relación a la edad materna. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016 – 2017.....	50
Ilustración 3 Pacientes que presentaron durante la gestación cuadro clínico compatible con toxoplasmosis, titulación IgM. Hospital Alfredo G. Paulson, 2016 – 2017.	51
Ilustración 4 Resultado de estudio TEST DE AVIDEZ IgG en embarazadas con sospecha de primo-infección por Toxoplasma. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.	52
Ilustración 5 Sero-conversión toxoplasmosis durante la gestación, prevalencia en función a la edad materna. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.....	53
Ilustración 6 Sero-conversión para toxoplasmosis durante la gestación en relación a factor de riesgo: Consumo de carne poco cocida. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.....	54
Ilustración 7 Sero-conversión para toxoplasmosis durante la gestación en relación a factor de riesgo: Contacto con gatos menores de 4 meses. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.	55
Ilustración 8 Sero-conversión para toxoplasmosis durante la gestación en relación a factor de riesgo: Residencia. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.	56
Ilustración 9 Relación entre los principales factores de riesgo en pacientes que presentaron seroconversión para toxoplasma durante la gestación. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.....	58
Ilustración 10 Trimestres de gestación en la que se presentó la seroconversión para toxoplasmosis. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.....	59
Ilustración 11 Resultado de estudio PCR/ADN por amniocentesis en embarazadas con sospecha de primo-infección por Toxoplasma. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.....	60



**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA
UNIDAD DE TITULACIÓN**

“SEROPREVALENCIA ANTI-TOXOPLASMA GONDII EN EMBARAZADAS QUE ACUDEN AL HOSPITAL ALFREDO G. PAULSON. GUAYAQUIL, AGOSTO 2016 – JULIO 2017”.

Autor: Aguirre Ordóñez Alisson Cristina

Tutor: Dra. Calero Zea María Auxiliadora

RESUMEN

La toxoplasmosis es una infección producida por *Toxoplasma gondii*. El presente estudio tuvo como objetivo determinar la seroprevalencia anti-toxoplasma gondii en embarazadas que acudieron al Hospital Alfredo Paulson. Se analizó los resultados de la serología Toxoplasma IgG e IgM de 5683 pacientes por medio de ECLIA (electroquimioluminiscencia) para diferenciar pacientes seropositivas de seronegativas y realizar el seguimiento de las seronegativas para evidenciar, de existir, seroconversión durante la gestación. Tomando en cuenta la importancia del diagnóstico y el tratamiento oportuno para evitar la infección fetal. Los resultados obtenidos fueron: Infección antigua para toxoplasma 4154 pacientes (73%), seroconversión durante la gestación 87 (2%), seronegativas hasta el final del embarazo 1442 (25%). Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la edad materna y la infección por toxoplasma, siendo este el principal factor de riesgo en pacientes seroconvertidas, el grupo principalmente afectado fue de 20-29 años de edad (49%). De las 87 pacientes que seroconvirtieron durante la gestación, fue demostrable la infección fetal por técnica de PCR/ADN en 1 caso (0,56%).

Palabras clave: Toxoplasmosis, seroprevalencia, embarazo, *Toxoplasma gondii*, anticuerpos IgM-IgG anti-toxoplasma.



**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA
UNIDAD DE TITULACIÓN**

“ANTITOXOPLASMA GONDII SEROPREVALENCE IN PREGNANT WOMEN WHO WERE ATTENDED AT ALFREDO G. PAULSON HOSPITAL, GUAYAQUIL, AUGUST 2016-JULY 2017”.

Author: Aguirre Ordóñez Alisson Cristina
Advisor: Dra. Calero Zea María Auxiliadora

ABSTRACT

Toxoplasmosis is an infection caused by toxoplasma gondii. The objective of the present study was to determine the anti-toxoplasma gondii seroprevalence in pregnant women who were attended at the Alfredo G. Paulson hospital. The 5683 patient's results toxoplasma IgG and IgM serology were analyzed using ECLIA (electrochemiluminescence) to differentiate seropositive patients from seronegative patients and make a follow up to show seroconversion, if it exists. By keeping in mind, the importance of diagnosis and timely treatment to avoid fetal infection. The results obtained were: Old infection for toxoplasma 4154 patients (73%), seroconversion during pregnancy 87 (2%), seronegative until the end of the pregnancy 1442 (25%). We found a statistically significant relationship between maternal age and toxoplasma infection, being this, the main risk factor in seroconverted patients. The mainly affected group was the one between 20 and 29 years old (49%). Of the 87 patients who seroconverted during gestacion, it was demonstrable the fetal infection using PCR/ADN technique in one case (0.56%)

Key words: Toxoplasmosis, seroprevalence, pregnancy, Toxoplasma gondii, IgM-IgG anti-toxoplasma antibodies.

INTRODUCCIÓN

La toxoplasmosis es una enfermedad tropical, Ecuador es un país tropical. La toxoplasmosis resulta de la infección por *Toxoplasma gondii*, un parásito protozoario perteneciente a la familia Apicomplexa. Es una patología originaria de América del Sur que ha logrado difundirse a todos los continentes considerándose que un tercio de la población mundial tiene una infección crónica por *Toxoplasma*.

El estudio de las patologías tropicales adquiere gran importancia en nuestro medio, de entre estas, destaca la toxoplasmosis por tener la capacidad tras la primoinfección durante la gestación de producir daño fetal con un gran impacto en la esfera psicosocial de la familia que recibirá ese nuevo integrante. De manera que, es de monumental importancia el estudio del estado serológico de la madre y el seguimiento del mismo tras confirmar la seronegatividad inicial, pues, esto indica que es susceptible de seroconvertir durante el embarazo.

La correcta interpretación de los resultados será la mejor arma para el diagnóstico oportuno y el tratamiento eficaz de una patología generalmente asintomática en una madre inmunocompetente en quién sin tener estudios periódicos no se podría sospechar de una infección aguda. Una vez detectada la infección aguda materna se debe enfocar el estudio en la detección de una posible infección fetal por medio de técnicas de biología molecular como el *Toxoplasma* PCR/ADN por amniocentesis después de las 18 semanas de gestación.

Se desconoce la seroprevalencia de toxoplasmosis en embarazadas que acuden al Hospital Alfredo G. Paulson, situación que me motivó a realizar este estudio para tener conocimiento del estado serológico de las pacientes que acudieron a control prenatal durante el periodo agosto 2016 a julio 2017 el mismo que una vez determinado sería mi guía para definir la relación que existe entre este y la edad materna, conocer los casos inicialmente seronegativos para determinar en valoraciones posteriores quienes seroconvirtieron durante la gestación, conocer que trimestre de la gestación presentó mayor número de casos seroconvertidos, analizar la relación entre la seroconversión durante la gestación con los factores de riesgo asociados a esta patología y, finalmente determinar el número de casos confirmados de infección fetal por medio de técnicas de

biología molecular. Este es un trabajo realizado con la esperanza de que los resultados sean orientativos a la realidad del problema al que nos enfrentamos. Esta investigación tiene un enfoque cuantitativo, con diseño no experimental, de corte transversal con método observacional descriptivo y analítico. La recolección de datos se basó en variables previamente seleccionadas y estudiadas, la fuente de información fue obtenida a través de historias clínicas con previa autorización de dirección técnica, docencia y estadística del Hospital Alfredo G. Paulson y laboratorio del Hospital Roberto Gilbert E. manteniendo el anonimato de cada una de las pacientes, la información fue recolectada en hojas de datos digital de Excel 2016 para posteriormente ser analizada en el programa estadístico IBM-SPSS. Los resultados obtenidos se presentan en tablas e ilustraciones comparativas.

CAPÍTULO I: EL PROBLEMA

1.1 ANTECEDENTES DEL PROBLEMA

La Toxoplasmosis es la zoonosis más difundida en el planeta, resulta de la infección por *Toxoplasma gondii* en el hombre, otros mamíferos e inclusive algunas especies de aves. Su transmisión es dada por ooquistes excretados en las heces de gatos menores de 6 meses quienes participan en el ciclo evolutivo del parásito como huésped definitivo, otro mecanismo de transmisión es la ingestión de quistes tisulares en carnes mal cocidas. (1)

Esta patología puede causar una gran variedad de cuadros nosológicos y de entre ellos adquiere especial importancia la llamada toxoplasmosis congénita la misma que es el resultado de la primoinfección materna durante la gestación, esta infección que puede pasar desapercibida por la madre puede causar a su vez daños graves en el producto.

El diagnóstico de esta patología es serológico. El estudio serológico se realiza sobre todo en la mujer embarazada de manera obligatoria en algunos países, incluido el nuestro.

Es este estudio serológico el que nos permite decidir las medidas a tomarse en cada caso concreto, es decir reglas higiénico-dietéticas en las pacientes seronegativas que constituyen el grupo susceptible a infectarse y producirse de esta manera lesiones en el producto de la gestación y el tratamiento adecuado de existir seroconversión. Si los recursos lo permiten se puede utilizar otros métodos como amniocentesis y reacción de la cadena de la polimerasa para el diagnóstico prenatal. (2)

El diagnóstico serológico es de gran ayuda si se domina su interpretación, suele haber dificultades sobre todo cuando existe la presencia de IgM en el primer trimestre de gestación.

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se desconoce la seroprevalencia de toxoplasmosis en embarazadas que acuden al Hospital de la Mujer, Alfredo G. Paulson desde agosto 2016 a julio 2017.

1.3 CONTEXTUALIZACIÓN

La toxoplasmosis es una zoonosis originaria en América del Sur es la parasitosis más difundida a nivel mundial, ha logrado expandirse a todos los continentes con una seroprevalencia que abarca aproximadamente del 30 al 80% en el ser humano, el agente causal de esta patología es el protozoo *Toxoplasma gondii*, el contacto con este parásito causa que al menos 500 millones de personas estén infectadas en el mundo. (3)

A partir del año de 1950 se utilizaron pruebas serológicas que nos brindaron el conocimiento de la existencia de infecciones inaparentes por *T. gondii*, así es el caso de los embarazos asintomáticos que resultaron en neonatos con enfermedad congénita. En este periodo de tiempo también se logró identificar problemas oculares entre estos la retinocoiditis que es la afección más frecuente en la toxoplasmosis congénita y se conoce como una manifestación tardía de la misma. (4) Un estudio realizado sobre resultados a largo plazo en niños con toxoplasmosis congénita diagnosticados y tratados en el útero (todas las madres recibieron espiramicina, solo o asociado con pirimetamina-sulfadoxina, y se sometieron a una amniocentesis y a un examen de ultrasonido mensual) demostró que el porcentaje de coriorretinitis en los niños tratados depende del tiempo de seguimiento, pero esta complicación ocurre principalmente antes de los 5 años y casi siempre antes de los 10 años. La discapacidad visual rara vez fue grave en esta situación. Por lo que se recomienda un seguimiento a largo plazo para controlar el pronóstico ocular y neurológico de los niños. (5) En el año 2013 se calculó que la incidencia anual de toxoplasmosis a nivel mundial es de 190.100 lo que corresponde a una carga de 1.2 millones de años de vida con discapacidad con mayor impacto en Sudamérica. (6)

La seroprevalencia en Europa es alta, llega hasta el 54% en los países del sur de Europa; disminuye al aumentar la latitud al 5% y al 10% en el norte de Suecia y Noruega, respectivamente. Se estima que, en Francia, donde la infección es especialmente frecuente, se alcanzan cifras de prevalencia en torno al 70%. (7) En general, las infecciones por *Toxoplasma* son especialmente frecuentes en Europa, América del Sur y África. (8)

En Francia, se realizó un estudio de casos y controles para identificar los factores de riesgo de infección por *T. gondii* durante el embarazo, con el objetivo de mejorar la

prevención primaria. Un total de 80 mujeres embarazadas que se seroconvirtieron a *Toxoplasma* se emparejaron con 80 mujeres embarazadas que tuvieron repetidamente pruebas negativas. (9) Se obtuvo información directa de las mujeres sobre la exposición a posibles factores de riesgo y el tipo de información sobre la prevención recibida durante el embarazo donde los principales factores resultaron ser higiene de manos deficiente, consumo de carne de res mal cocida, tener una mascota gato, consumo frecuente de vegetales crudos fuera del hogar. Aunque los gatos desempeñan un papel de importancia monumental en la epidemiología de la enfermedad, no existe una correlación estadística claramente establecida entre la infección por *Toxoplasma* y tener un gato. (7)

En Canadá se presentan aproximadamente de 40 a 400 casos al año convirtiéndose en un gran problema de salud en este país. En Latinoamérica, México presenta una prevalencia para *T. gondii* de aproximadamente 35%, en Brasil se han informado valores de alrededor de 59% - 78%. En Brasil, hay una mayor prevalencia de *T. gondii* correspondiente al 79% en pacientes masculinos y 63% en mujeres, según datos obtenidos de un banco de sangre. Además, en este país en otros estudios se determinó que el agua era el vehículo sospechoso de diseminación de *Toxoplasma gondii* en un brote de toxoplasmosis del país. (10)

Si esperamos conocer el riesgo de transmisión congénita es importante el conocimiento de la seroprevalencia en adultos y un estudio realizado en 1989 nos da un promedio en la región costa de 74%, otro estudio que se realizó en la Universidad de Guayaquil en estudiantes con un promedio de edad de 21 años, señala un 79% de seropositividad. (4) El impacto familiar que produce la existencia de un niño con toxoplasmosis congénita es grande. En el año de 1989 se estimó que en Guayaquil serían 147 los casos anuales esperados.

Existen pruebas diagnósticas para toxoplasmosis y dentro de estas se encuentran los métodos de IgG, IgM e IgA que son de fácil manejo y tienen facilidad de diferenciación de resultados con esto se concluye que son útiles para diagnosticar toxoplasmosis siendo un método de screening adecuado en el embarazo. Hay que recordar que desde el punto de vista epidemiológico el grupo de gestantes que adquiere mayor importancia al inicio de

los controles prenatales son las seronegativas ya que representan un grupo susceptible a infectarse por este parásito.

1.4 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA:

¿Cuál es la seroprevalencia de *Toxoplasma gondii* en embarazadas atendidas en el Hospital Alfredo G. Paulson en el periodo agosto 2016- Julio 2017?

1.5 OBJETIVOS GENERALES Y ESPECÍFICOS

1.5.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la seroprevalencia anti-toxoplasma *gondii* en embarazadas que acuden al Hospital Alfredo G. Paulson en el periodo agosto 2016- julio 2017.

1.5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Definir la relación entre la edad materna y la serología anti-toxoplasma.
- Descubrir el número de casos de embarazadas con IgM anti-toxoplasma *gondii* positiva.
- Determinar que trimestre del embarazo presenta mayor porcentaje de seroconversión durante la gestación para toxoplasma.
- Analizar la relación de seroconversión para toxoplasmosis durante el embarazo con los factores de riesgo asociados a esta patología.
- Identificar el número de casos confirmados de infección fetal por técnica de amniocentesis PCR/ADN- Toxoplasma.

1.6 JUSTIFICACIÓN

La toxoplasmosis congénita (TC) es una variedad de toxoplasmosis que tiene gran importancia por su capacidad de ocasionar graves lesiones en el feto produciendo un gran impacto en la esfera psicosocial de la familia que recibirá ese nuevo integrante de la familia.

Incluso antes del parto, por la incertidumbre de si existirá o no en el producto alguna secuela por la infección materna durante la gestación o incluso si el embarazo culmine con un producto vivo ya que se conoce que el 4% de los fetos tiene posibilidad de morir

por esta infección. Lo que hace que esta presentación se convierta en mi objeto de estudio. Se conoce que la transmisión transplacentaria ocurre únicamente en la primoinfección durante el embarazo y la probabilidad de transmisión una vez infectada la madre aumenta conforme progresa el embarazo, es decir hay mayor probabilidad de transmisión en el tercer trimestre que en el primero. En contraste a esto, a menor trimestre de embarazo mayor será el daño fetal por esta razón mi estudio abarca las tres etapas de la gestación.

El diagnóstico de toxoplasmosis está basado en análisis serológicos y es por esta razón que mi enfoque es hacia la serología de los pacientes en relación a esta patología. Aun cuando un gran porcentaje de mujeres presentan anticuerpos anti-toxoplasma previo al embarazo, el grupo que es seronegativo representa un grupo mayor importancia por el riesgo de seroconvertir durante la gestación produciendo daños en el producto de la misma. Por esta razón se va a investigar el grupo de mujeres en riesgo, los grupos etarios más afectados, el periodo de gestación que con mayor frecuencia seroconvierte, los factores de riesgo que pueden estar llevando al contacto con el parásito en esta etapa tan específica de la vida de la mujer.

Este trabajo se realiza con la esperanza de que los resultados den una idea de la gravedad del problema al que nos enfrentamos actualmente, esperando que nos brinde la información una visión realista acerca de lo que ocurre en las embarazadas que atraviesan por esta situación y que esta información sea de utilidad para especialistas con el objetivo de desarrollar posibles medidas para reducir el número de casos.

Cuento con la supervisión de médicos especialistas en medicina tropical y gineco-obstetricia, estos que se encargan del estudio y seguimiento de cada uno de los casos que se presentan. El complejo hospitalario Alejandro Mann cuenta también con un laboratorio capaz de brindarnos información fiel a la realidad al estar constituido por personal sumamente capacitado.

He decidido hacer un estudio retrospectivo en el que se analiza información de agosto 2016 a julio 2017 mediante recopilación de información de historia clínica y exámenes complementarios.

1.7 DELIMITACIÓN

La ciudad de Guayaquil es una de las más grandes del Ecuador. Cifras manejadas por el INEC al 2017 indican que consta con una población de 2'644.891 habitantes. El presente estudio es realizado en el Hospital Alfredo G. Paulson (Hospital de la Mujer de la Junta de Beneficencia de Guayaquil). Ubicado en esta ciudad en la Av. Dr. Roberto Gilbert y Av. de la Democracia. Esta institución se especializa en el cuidado de la mujer en todas las etapas de su vida, desde la adolescencia hasta la adultez. Incluyendo, por lo tanto, la etapa de gestación.

1.8 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

	DEFINICIÓN	INDICADORES	ESCALA VALORATIVA	FUENTE
VARIABLES INDEPENDIENTES	Los anticuerpos que se detectan son principalmente IgM e IgG los que nos dan orientación sobre el tiempo aproximado del inicio de la infección.	ANTICUERPOS	IgM IgG Ambos Ninguno	HISTORIA CLÍNICA

	Incremento de la fuerza de enlace entre la IgG específica y el antígeno a través del tiempo	TEST DE AVIDEZ	< 70% 70-79 % > 80%	HISTORIA CLÍNICA
	Detección de ADN de Toxoplasma gondii en líquido amniótico	PCR/ADN	Detectado No detectado	HISTORIA CLÍNICA
VARIABLES DEPENDIENTES	Período que transcurre desde la implantación en el útero del óvulo fecundado al momento del parto.	MUJER EMBARAZADA	Seropositiva Seronegativa	HISTORIA CLÍNICA

	El primer trimestre va de la semana 1 a la 12. El segundo trimestre de la semana 13 a la 26. El tercer trimestre va de la semana 27 hasta el final del embarazo.	TRIMESTRE DE EMBARAZO	1 2 3	HISTORIA CLÍNICA
	Cambio de IgM previamente negativa a positiva	SEROCONVERSIÓN	Si No	HISTORIA CLÍNICA
VARIABLES INTERVINIENTES	Edad cronológica de la madre durante la gestación	EDAD MATERNA	< 20 21-30 >30	HISTORIA CLÍNICA
	Lugar donde habita la paciente sea un área urbana o rural	RESIDENCIA	Urbana Rural	HISTORIA CLÍNICA

	Exposición de la embarazada a gatos menores de 6 meses que son los que participan como huésped definitivo.	CONTACTO CON GATOS (<6 MESES)	Si No	HISTORIA CLÍNICA
	Se incluye principalmente el consumo de carne poco cocida.	HÁBITOS DE HIGIENE	Siempre Frecuentemente Ocasionalmente Nunca	HISTORIA CLÍNICA

1.9 HIPOTESIS

El número de mujeres seropositivas para toxoplasmosis durante la gestación es mayor que el número de mujeres seronegativas para esta patología en pacientes que acuden a control prenatal al Hospital Alfredo G. Paulson durante el periodo agosto 2016 – julio 2017.

CAPITULO II MARCO TEORICO

La Toxoplasmosis resulta de la infección por *T. gondii*, un parásito protozoario que pertenece a la especie Apicomplexa. Es una enfermedad que ha logrado expandirse a todos los continentes. Este parásito intracelular obligado tiene tres formas: Esporozoito que se excreta solo en las heces de los gatos; el taquizoito (una forma de división rápida que se observa en la fase aguda de la infección); y el bradizoíto (una forma de crecimiento lento que se observa dentro de los quistes tisulares). (1) (11)

En promedio, se considera que entre un cuarto y un tercio de la población mundial tiene una infección crónica por *Toxoplasma*, situación que es variable en cada país y esta variación se encuentra entre el 10-80 % de acuerdo con las condiciones climáticas, que permiten o no la viabilidad de los ooquistes, y de factores como condiciones de higiene, hábitos alimenticios, servicios básicos, entre otras. (12) (3)

2.1 HISTORIA DE TOXOPLASMOSIS

Toxoplasma gondii fue observado por primera vez por Splendor en el año de 1908 en Brasil, pero en esta ocasión no se identifica ni ubica taxonómicamente al parásito. Ese mismo año Nicolle y Manceaux aíslan al parásito en células mononucleares del bazo y el hígado de un roedor (*Ctenodactylus gondii*), en el laboratorio de Charles Nicolle del Instituto Pasteur de Túnez (12) y es por su estructura en forma de arco (del griego toxon) lo denominan *Toxoplasma*. (1)

Debe destacarse que las primeras descripciones de toxoplasmosis humana fueron realizadas por Castellani, en 1913; pero fue el oftalmólogo checo Janku, en 1923, que describió por primera vez la presencia de toxoplasma en la retina en el cadáver de un niño que presentó un cuadro de coriorretinitis y microftalmia. Durante 1937 Wolf y Cowen encuentran dos casos en humanos en un periodo de dos años, ambos se trataban de toxoplasmosis congénita, eran recién nacidos con diagnóstico de encefalitis. Posteriormente se realizaron una gran cantidad de estudios referentes descubriéndose que la toxoplasmosis era una patología altamente frecuente y había evidencia de su transmisión congénita. (1)

Una de las aportaciones más importantes dentro del estudio de esta patología es la de Hutchinson en el año de 1965, quien observa la existencia de formas de resistencia del parásito, en las heces del gato, que hasta entonces eran desconocidas, en este hecho pone de manifiesto la importancia del gato en el ciclo y la transmisión de la toxoplasmosis. En 1983, Luft y colegas informaron sobre casos de encefalitis necrosante en 10 pacientes, y se destacó la necesidad de incluir a esta patología en el diagnóstico diferencial de la encefalitis de etiología desconocida. (13)

En el año de 1984, se informó de encefalitis toxoplásmica en 70 pacientes con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), y *T. gondii* se incluyó en la lista de patógenos oportunistas. Desde ese momento, la tasa de infecciones toxoplásmicas potencialmente mortales en pacientes positivos para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) ha disminuido, pero todavía se informan regularmente en pacientes con trasplante. (13)

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

La toxoplasmosis no es una enfermedad notificable y su prevalencia se basa en estudios regionales. Por lo tanto, la prevalencia de la infección por *T. gondii* varía ampliamente, como veremos y depende de las condiciones socioeconómicas, los hábitos alimentarios, los factores tanto geográficos como climáticos y el estilo de vida. (14)

La toxoplasmosis tiene una amplia distribución, se considera a *T. gondii* como un parásito eurixeno por su capacidad de multiplicarse en aproximadamente 300 especies de mamíferos, tiene particularidad de realizar su ciclo sexual de forma específica solo en el gato doméstico y especies muy afines a este. (1)

Esta zoonosis originaria en América del Sur es la parasitosis más difundida a nivel mundial, ha logrado expandirse a todos los continentes con una seroprevalencia que abarca aproximadamente del 30 al 80% en el ser humano, el agente causal de esta patología es el protozooario *Toxoplasma gondii*, el contacto con este parásito causa que al menos 500 millones de personas estén infectadas en el mundo. (3)

En el año 2013 se calculó que la incidencia anual global de toxoplasmosis es de 190.100 casos lo que corresponde a una carga de 1.2 millones de años de vida con

discapacidad con gran impacto en Sudamérica así como en algunos países de oriente medio. (6) (15)

Se han descrito variaciones en la prevalencia, en América del Norte es baja (10-30%), así también en algunos países del Sudeste Asiático, en Japón, en el norte de Europa y en las zonas sahelianas de África; una prevalencia media (30-50 %) en los países del centro y del sur de Europa. En otros informes, la seroprevalencia era de 8 a 37% en India, 28% en Tailandia y 39% en Trinidad y Tobago. (16) Se encuentran tasas de seroprevalencia mucho más altas (hasta 80 por ciento) en algunas áreas de los trópicos, particularmente en comunidades expuestas a suelo contaminado, carne poco cocida o agua no filtrada esto sucede en regiones tropicales húmedas de los países de América Latina como nuestro país Ecuador y algunos países de África. (12)

La seroprevalencia de *T. gondii* suele variar por regiones y esto se atribuye a los hábitos de higiene y alimentarios de cada población conociéndose que mayor seroprevalencia se ha encontrado en poblaciones que se ubican en zonas de menor salubridad y más populosas con lo que se podría concluir que es la vía oral el modo de transmisión más importante. (17) También adquiere importancia el contacto con gatos menores de 4 meses de vida, un estudio llevado a cabo en Beijing, presentó que el 57,8 % de los gatos callejeros fueron seropositivos con anticuerpos de *T. gondii*, datos que son significativamente más altos que los de los gatos domésticos en quienes hubo un 14.9% de seropositividad. (12)

A partir del año de 1950 se utilizaron pruebas serológicas que nos brindaron el conocimiento de la existencia de infecciones inaparentes por *T. gondii*, así es el caso de los embarazos asintomáticos que resultaron en neonatos con enfermedad congénita. La primo-infección por *Toxoplasma gondii* durante la gestación representa un gran reto para la salud pública. La tasa global de infección congénita varía de 1 a 120 casos por 10000 nacimientos. (4)

Si esperamos conocer el riesgo de transmisión congénita es importante el conocimiento de la seroprevalencia en adultos y estudios realizados en 1987 en Ecuador demuestran una seroprevalencia humana de 40 a 50% de portadores sanos. (4)

La prevalencia de anticuerpos IgG -IgM contra *T. gondii* encontrada un estudio realizado en la provincia de El Oro en el año 2014 señaló 50% de prevalencia para la ciudad de Machala, y la ciudad de Pasaje presento una prevalencia de 36.8%, permite inferir que Machala y Pasaje son ciudades endémicas importantes. (18)

Otro estudio realizado en 1989 nos da un promedio en la región costa de 74%. Finalmente, una investigación que se realizó en la Universidad de Guayaquil, en estudiantes con un promedio de edad de 21 años, señala un 79% de seropositividad. (4)

En relación a la mortalidad, por toxoplasmosis en el 2006 esta fue de 6 pacientes de estos el 50% eran menores de un año de edad en el año 2007 la mortalidad por toxoplasmosis ascendió a 10 pacientes de los cuales el 20% corresponde a la edad es entre 1 a 4 años y el mayor grupo correspondía edades de 15 a 49 años.

En relación a la infección transplacentaria se conoce que cinco de cada 1000 mujeres embarazadas que son inmunológicamente competentes pueden adquirir esta infección, con un alto riesgo de transmisión al feto, dependiendo siempre de la semana de gestación en la que se encuentre. (12) La transmisión transplacentaria ocurre únicamente en la primoinfección durante la gestación y la probabilidad de transmisión una vez infectada la madre aumenta conforme progresa el embarazo, es decir hay mayor probabilidad de transmisión en el tercer trimestre que en el primero. En contraste a esto, a menor trimestre de embarazo mayor será el daño fetal. El riesgo global de transmisión durante la gestación es aproximadamente del 40% el mismo que reduce con la administración de un tratamiento oportuno. Se conoce que el 4% de los fetos tiene posibilidad de morir por esta infección. (19) En términos generales se puede afirmar que a mayor número de mujeres infectadas antes del embarazo menor es el riesgo de que se produzca toxoplasmosis congénita. (1)

2.3 FACTORES DE RIESGO

Según la OMS, un factor de riesgo es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad. Son varios los factores de riesgo de toxoplasmosis congénita, sin embargo, la presencia o no de ellos, va a estar determinada, por la zona geográfica, por las costumbres y las formas de vida a las que está adaptada la madre. (20) Se incluyen los siguientes:

2.3.1 EDAD MATERNA

Las mujeres en edad reproductiva, tienen una seroprevalencia aproximada del 68,8% para toxoplasmosis. La sero-negatividad adquiere importancia en este estudio, de ellas el grupo más vulnerable son las madres adolescentes. (21)

2.3.2 EDAD GESTACIONAL

Duración o período de embarazo en el que se encuentra una mujer, calculado desde el primer día de la última menstruación hasta la fecha actual, un embarazo normal dura 280 días, equivalente a 40 semanas divididos en tres trimestres o periodos. Estos periodos son importantes al valorar la primo-infección, por la gravedad y la frecuencia de la misma, conociendo que es infrecuente en el primer trimestre, pero los efectos son más severos, como: aborto involuntario, anomalías fetales, hidrocefalia, coriorretinitis, entre otros. (17)

2.3.4 ÁREA DE RESIDENCIA

Lugar geográfico donde está ubicada la vivienda. En la infección por toxoplasma gondii es importante valorar el área de procedencia o residencia, ya que estudios demuestran asociación entre la residencia en zonas rurales y esta patología.

2.3.5 NIVEL DE EDUCACIÓN

Tiempo durante el cual asiste a un establecimiento educativo; el nivel de educación se puede clasificar en tres tipos: Educación primaria, secundaria y educación superior.

2.3.6 CONTACTO CON GATOS

Este factor de riesgo hace referencia a la exposición que tiene la embarazada con gatos infectados, ya que estos liberan ooquistes en sus heces que pueden contaminar el suelo, agua y alimentos, y de esta manera si no se tiene las medidas higiénicas adecuadas, la gestante está en riesgo de infectarse.

2.3.7 EL CONSUMO DE CARNE POCO COCIDA, CONTAMINADA CON OOSQUISTE DE TOXOPLASMA GONDII

Es considerada como un factor de riesgo en países desarrollados. Sin embargo, dos estudios realizados en nuestro país, en las ciudades de Ambato y Guayaquil, concluyen que no existe gran asociación de este factor con la infección de toxoplasmosis, ya que muchas mujeres que consumen carne, aseguran que no la ingieren cruda o poco cocida. A pesar de estos resultados se debe considerar importante el análisis de este factor debido a la pluriculturalidad y tradiciones diversas en nuestro país. Inclusive hábitos como comer fuera de casa por motivos de trabajo, entre otros, que podría sumar importancia a este factor de riesgo actualmente. (4)

2.4 AGENTE ETIOLÓGICO

Toxoplasma gondii pertenece al filo Apicomplexa, clase Sporozoa y familia Sarcocystidae, orden Coccidia, son parásitos que tienen la capacidad de multiplicarse dentro de las células y movilizarse rápido viajando activamente a través de la sangre y de barreras biológicas como la pared intestinal, la barrera hematoencefálica y la placenta. (12) Este parásito tiene varias formas evolutivas, consta de dos estadios asexuales que corresponden a trofozoitos y quistes tisulares y un estadio sexuado, los ooquistes. (1)

El nombre *Toxoplasma* deriva del griego “toxon” que significa arco debido a su morfología en forma de medialuna. Tiene un tamaño aproximado de 4 a 6 micras de longitud por 2 de diámetro. (17) Este, en base a su estructura interna presenta el conoide que es una estructura en forma de cono truncado, tiene importancia porque el parásito al entrar en contacto con una célula efectúa movimientos de retracción y rotación con los que se fija a la célula y por medio de secreciones de las roptrias u organelas secretoras logra penetrar a la célula.

Durante la infección aguda se encuentra en forma de taquizoito, su forma proliferativa, tiene la capacidad de multiplicarse de forma muy veloz. A la microscopía con Giemsa se puede observar como su citoplasma toma color azul pálido y su núcleo un color rojizo. El parásito *T. gondii* es frecuente en los ecosistemas de vida silvestre y presenta un alto nivel de variación genética la que se agrupa en tres tipos de linajes genéticos: I, II y III determinados de acuerdo a su virulencia. (12)

Su forma infectante, el ooquiste, es expulsado por el gato domestico a través de las heces y tienen una estructura semiesférica con un tamaño de 10 a 12 micras de diámetro conteniendo en su interior esporoquistes con esporozoitos en número de 4 en cada esporoquiste. (22) Por otra parte, el taquizoito tiene un tamaño de 6 micras de longitud por 2 de diámetro tiene una morfología alargada semiarqueada con una membrana externa y otra interna. En el citoplasma se visualiza el citoesqueleto. Finalmente, los quistes tisulares son estructuras de 20 a 200 micras de diámetro que poseen membrana propia. En el interior de esta forma evolutiva se encuentran cientos de bradizoitos (multiplicación lenta) que tienen un tamaño de 7 micras de longitud por 2 micras de diámetro. (17)

En relación a su reproducción, los trofozoitos se multiplican por endodiogenia, proceso asexual donde dentro de una célula madre, en una vacuola parasitófora, se forman dos células hijas de forma rápida por lo que se denominan taquizoitos. Los quistes tisulares se reproducen por multiplicación binaria, lenta por lo que se denominan bradizoitos. En contraste, la reproducción de los ooquistes es sexual, reproducción que se realiza en las células epiteliales del intestino del gato. (1)

2.5 CADENA EPIDEMIOLÓGICA

2.5.1 AGENTE INFECCIOSO

Toxoplasma gondii

2.5.2 RESERVORIO

Incluye los felinos especialmente los gatos que son portadores del estadio invasivo de toxoplasma que se denomina trofozoíto. Los felinos son la clave en la distribución de *T. gondii* debido a que son los únicos huéspedes que arrojan, a través de sus heces, millones de ooquistes, que después de la esporulación en el medio ambiente infectan a los animales de sangre caliente, incluyendo a los seres humanos. (12)

2.5.3 PUERTA DE SALIDA

El parásito es eliminado a través de las heces del gato en forma de ooquistes. (23)

2.5.4 MODO DE TRANSMISIÓN

Incluye la ruta transplacentaria, la misma que fue el primer medio reconocido de transmisión del parásito en el ser humano. También se incluyen infecciones posnatales adquiridas por vía oral a través del consumo de carnes mal cocidas o crudas las que contienen quistes del parásito, transfusiones sanguíneas, trasplantes de órganos (principalmente toxoplasmosis ocular) e infecciones de laboratorio por inoculación accidental. (24)

2.5.5 PERIODO DE TRANSMISIBILIDAD

Los quistes que han sido eliminados entre 3 a 24 días de iniciada las infecciones en el gato se vuelven infectantes al pasar 1 a 5 días de su eliminación. (17)

2.5.6 PUERTA DE ENTRADA

Puede ser digestiva, hemática, a través de órganos de donantes infectados o a través de mucosas. (23)

2.6 CICLO DE VIDA

Toxoplasma gondii cuenta con un ciclo de vida heteroxeno lo que significa que lleva a cabo su ciclo de vida en dos o más huéspedes, con los animales de sangre caliente como huéspedes intermediarios y los felinos como huéspedes definitivos. El ciclo de vida completo comprende tres fases: una de replicación sexual conocida como enteroepitelial que se presenta solo en el epitelio digestivo del gato y otros felinos; una fase de replicación asexual o extraepitelial, que sucede tanto en los seres humanos, las aves y otros mamíferos de sangre caliente, como en sus huéspedes definitivos (felinos); y una fase esporogónica, que ocurre en el medio ambiente. En todas las tres etapas el parásito es susceptible de morir a una temperatura de 65 °C. (12)

2.6.1 CICLO EN EL GATO

Toxoplasma gondii presenta un ciclo enteroepitelial en el que aparecen formas sexuales y asexuadas. Es el gato el huésped definitivo de *T. gondii*, el que se infecta tras ingerir carne de roedores o aves contaminada con quistes tisulares, así también podría ser por ooquistes de heces de otro gato o por beber agua contaminada. (14) Al ingerir el

gato u otro felino cualquiera de las formas infectantes del parásito (bradizoitos enquistados, taquizoitos y/o ooquistes) en alimentos contaminados, enzimas proteolíticas digestivas disuelven la pared de los quistes tisulares o de los ooquistes y así los bradizoitos y los esporozoitos son liberados e ingresan a los enterocitos del intestino delgado del felino (12) es ahí donde el parásito se multiplica por medio de esquizogonias o merogonias. Luego de 3 a 15 días de la infección, los merozoitos se diferencian a formas sexuales o gametogonias, que incluyen los macro y microgametocitos. Donde el gameto masculino o microgameto que es flagelado, fecunda al macrogameto femenino para formar el cigote, que se transforma en el ooquiste que sale a la luz intestinal. Tras este evento, el gato arroja varios millones de ooquistes no esporulados en sus heces, en un periodo prepatente de 3-10 días después de la ingestión de quistes tisulares o bradizoitos; mientras que después de la ingestión de taquizoitos u ooquistes, el periodo prepatente es de aproximadamente 18 días. (12) En el gato también se puede dar la invasión extraepitelial formándose quistes tisulares. (17)

2.6.2 CICLO EN EL HOMBRE

El hombre se infecta tras ingerir carnes que contiene quistes tisulares o con ooquistes por medio del ambiente. El ciclo tiene multiplicación intestinal inicial con diseminación linfo-hemática posterior a cualquier órgano. Se conoce que aproximadamente a los 30 minutos de haber ingerido los ooquistes se liberan los esporozoitos para realizar la invasión extraintestinal, entran a las células por fagocitosis e invasión activa, dentro de la célula parasitada forman la vacuola parasitófora que es el sitio donde se transforman en taquizoitos que se reproducen dentro de los macrófagos u otras células por endodiogenia. (12) El gran número de parásitos produce destrucción de la célula parasitada liberando al parásito y estos infectan otras células constituyendo el ciclo proliferativo. (17)

Una vez que el huésped desarrolla inmunidad, los parásitos se alojan en los tejidos dentro de las células y se inicia la formación de los quistes tisulares quienes contienen bradizoitos en su interior constituyéndose lo que se conoce como ciclo quístico. Existen varias formas de infección, por ejemplo, tras el consumo de carne mal cocida que contenga quistes tisulares, transfusiones sanguíneas y la vía transplacentaria que

adquiere gran importancia en este trabajo. Al no ocurrir en el ser humano la forma sexuada, este no puede eliminar ooquistes al medio ambiente. (17)

2.6.3 TRANSMISIÓN TRANSPLACENTARIA

Se conoce que 5 de cada 1000 mujeres en etapa de gestación pueden adquirir toxoplasmosis durante la gestación, con un riesgo de transmisión congénita íntimamente relacionada con la edad gestacional. (12)

La transmisión transplacentaria puede ocurrir únicamente tras la primoinfección materna durante la gestación, excepcionalmente puede producirse cuando se ha dado una infección en los 3 meses previos a la concepción o en infecciones antiguas que se reactivan al cursar con inmunosupresión como en paciente VIH+. (25)

T. gondii es capaz de parasitar la placenta y atravesarla para infectar al producto. Llega por vía sanguínea durante la parasitemia que disemina la infección la misma que solo puede ocurrir una vez en la vida. (1) Posterior a la primo-infección si el producto de la gestación se llega a infectar puede causarse una amplia gama de trastornos en el feto que van desde el aborto hasta el nacimiento de un niño con diversas manifestaciones clínicas producto de esta patología y, en el mejor de los casos un niño asintomático. Sin embargo, la mayoría de los niños nacidos aparentemente sanos desarrollan manifestaciones años después.

Es importante recordar que la transmisión transplacentaria ocurre en relación directa con el tiempo de gestación de manera que a menor tiempo de gestación es menor la probabilidad de transmisión al feto y en etapas avanzadas del embarazo es más probable que se haga efectiva la transmisión vertical. (19) Esto guarda relación con el hecho de que la barrera materno-fetal es más eficaz durante el primer trimestre de gestación, sin embargo, a medida que avanza el embarazo este riesgo de transmisión aumenta debido a que la barrera se hace menos competente al paso del parásito. (12)

2.7 PATOGENIA

En la etapa aguda se produce principalmente daño de tejidos producto de la actividad de los taquizoitos en las células. Inicialmente se presentan linfadenopatías, posteriormente se forman quistes tisulares. En la etapa crónica se produce una reacción

de hipersensibilidad tras romperse los quistes tisulares que contienen los bradizoitos. Los órganos que resultan principalmente más afectados son los ganglios linfáticos, ojos, cerebro, placenta, musculo esquelético y corazón. (17)

Los que determina la severidad del cuadro son el grado del daño celular y la respuesta inflamatoria. (17) La forma invasiva de *T. gondii* son los taquizoitos, los que se multiplican dentro de las células y las lisan invadiendo por contigüidad células vecinas y pueden permanecer viables dentro de los macrófagos largos periodos de tiempo. (3)

El cese de la multiplicación celular coincide con la aparición de la respuesta inmune humoral y celular trayendo como consecuencia la enquistación de los taquizoitos que permanecerán viables por el resto de la vida del individuo. (3) Esto ocurre aproximadamente después de una a dos semanas, estos quistes tisulares pueden tener un tamaño aproximado de 300u, dentro se reproducen los bradizoitos. (17)

2.8 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Es importante recordar que la mayoría de las infecciones suelen ser asintomáticas, en adultos principalmente entre 25-35 años y sobretodo en inmunocompetentes pueden pasar desapercibidas eso es de gran importancia porque la gestante puede infectarse y no presentar ninguna manifestación y se comprueba la infección por serología positiva para *T. gondii*. (19) (26)

La toxoplasmosis puede causar una enfermedad leve o una enfermedad establecida con síntomas constitucionales, linfocitos atípicos y trombocitopenia. La toxoplasmosis congénita como resultado de una infección adquirida durante el embarazo es causa de trombocitopenia neonatal, donde puede estar acompañada de calcificaciones intracraneales, hepatitis y neumonitis. En pacientes inmunodeprimidos, la toxoplasmosis nueva o reactivada puede causar una enfermedad grave, que incluye encefalitis, neumonitis y hepatitis. La trombocitopenia se acompaña con frecuencia de anemia y leucopenia. (27)

2.8.1 TOXOPLASMOSIS AGUDA SINTOMÁTICA

Conocida también como presentación febril exantemática, se caracteriza por un síndrome febril brusco de tipo séptico con escalofrío y sudoración profusa, astenia,

anorexia y un exantema que rara vez se presenta. Tiene un periodo de incubación de 5 a 18 días. Suele presentarse también irritación faríngea y tos, puede presentarse incluso dolor abdominal, náuseas y vómito. Con frecuencia se presentan mialgias y artralgias, las formas graves pueden cursar con hepatitis, miocarditis o encefalitis. (17)

2.8.2 TOXOPLASMOSIS GANGLIONAR O LINFÁTICA

Es el más común de los cuadros sintomáticos con linfadenopatía que incluye ganglios cervicales, subclaviculares, axilares e inguinales, mediastínicos y mesentéricos. Este cuadro se acompaña de febrícula y malestar general así también mialgias, cefalea y cuadro faríngeo junto a un rash maculopapular. Los ganglios inflamados tienen un tamaño moderado suelen ser indoloros sin supuración. Es un cuadro generalmente autolimitado, la linfadenopatía suele persistir varias semanas incluso meses. (1) Durante la enfermedad puede presentarse anemia moderada y leucopenia con linfomonocitosis que puede tardar varios meses en desaparecer. (17) El cuadro diferencial con esta variedad puede incluir enfermedad de Hodgkin, mononucleosis, rubeola. (1)

2.8.3 TOXOPLASMOSIS CEREBRAL

Se ha descrito encefalitis por *T. gondii* la misma que es más frecuente en pacientes inmunocomprometidos. Es una patología bastante estudiada. Los esquizoitos invaden células nerviosas produciendo una respuesta inflamatoria. Pueden producirse zonas de infarto, calcificaciones y quistes que suelen cursar con poca o ninguna reacción inflamatoria mientras estos quistes permanezcan intactos, la ruptura del quiste desencadena una gran respuesta inflamatoria. Se conoce que la terapéutica apropiada en el caso de pacientes VIH reduce notablemente el riesgo de presentación de encefalitis toxoplásmica. (28)

2.8.4 TOXOPLASMOSIS OCULAR

Localización común considerándose por lo tanto la causa de un tercio de las coriorretinitis, esta puede aparecer a cualquier edad y se considera que puede ser el resultado de una infección prenatal. (29)

La respuesta inflamatoria se origina tras la ruptura de un quiste y esta respuesta tiende a la cicatrización. La ruptura del quiste es súbita y desaparece en un tiempo

aproximado de 4 a 6 semanas, se considera la presentación de retinocoroiditis como una forma aguda generalmente se afecta de manera unilateral de preferencia se ve lesionada la región macular, esta lesión es de apariencia blanquecina y algodonosa. (30) Los síntomas que se producen es disminución de la agudeza visual de manera brusca con fenómenos inflamatorios, se ve el humor vítreo turbio, lo que dificulta el estudio del fondo de ojo. Las recidivas frecuentemente se asocian a la deficiencia inmunitaria temporal, en casos severos puede presentarse desprendimiento de retina o hemorragia en el humor vítreo, más infrecuentemente se encuentra uveitis anterior. (17)

2.8.5 TOXOPLASMOSIS DEL EMBARAZO

Una vez que la madre se infecta por primera vez durante la gestación se produce la parasitemia es ahí donde se da la invasión a todos los órganos entre los que se incluye la placenta. A ser la madre generalmente adulta e inmunocompetente, la infección suele ser asintomática. En algunos casos es benigna y poco específica manifestándose como malestar general, fiebre, cefalea, mialgias lo más sugestivo de esta infección suele ser la presencia de linfadenopatías. El riesgo de transmisión congénita va a depender de la edad gestacional en la que la mujer se infecta, la posibilidad aumenta conforme avanza el embarazo por el contrario el daño fetal es inverso a lo anterior. La infección por *Toxoplasma gondii* adquirida durante la gestación puede conducir, en el 30% de los casos a la infección del feto. (31)

También se conoce que una madre que dio a luz un niño con toxoplasmosis tiene poca probabilidad de tener otro con la misma enfermedad. La infección congénita se produce cuando la mujer embarazada adquiere la infección siendo seronegativa, son muy pocos los casos de toxoplasmosis congénita descritos en mujeres que adquirieron la infección previo a los 6 meses de quedarse embarazadas.

Tras la diseminación hemática puede producirse la infección de la placenta y es ahí donde se formarán acúmulos de taquizoitos y quistes en decidua, corion y cordón umbilical. En algunos casos pueden ocurrir abortos o mortinatos. En el feto se produce invasión de taquizoitos a vísceras con especial elección por cerebro y tejido muscular, también se puede formar quistes con bradizoitos y quedar estos durante varios años latentes.

El riesgo de transmisión vertical del parásito tras la primo-infección materna es de alrededor del 40% la misma que disminuye de manera importante tras la administración de espiramicina. En las últimas tres semanas de gestación el riesgo de infección al feto alcanza hasta el 90%. (19)

2.8.6 TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA

Son diversas las malformaciones congénitas que se pueden derivar de la embriogénesis anormal o de procesos disruptivos causados por agentes infecciosos como *Toxoplasma gondii* es por eso que este parásito representa un problema de salud pública durante la gestación. (6)

Los efectos sobre el producto de la gestación pueden ser alteraciones en el sistema ventricular cerebral con obstrucción, aumento de la presión endocraneana, compresión de tejidos e hidrocefalia. Se puede evidenciar microscópicamente la necrosis e infiltración inflamatoria de polimorfonucleares y linfocitos así también depósito de calcio alrededor de los capilares y neuronas. Los cambios histopatológicos fetales son necrosis, acumulación de pigmento en retina e inflamación de la coroides. (17) El compromiso fetal tras la infección va a variar, puede presentarse coriorretinitis, ceguera, hidrocefalia, calcificaciones intracerebrales, retraso mental, epilepsia, entre otros. Las lesiones más graves se han evidenciado en las infecciones de las primeras semanas, las lesiones son menos intensas cuando la infección se da después de la semana 26.

Existen cuatro formas de presentación clínica, tenemos: Enfermedad neonatal, enfermedad que se manifiesta en los primeros meses de vida, enfermedad que se manifiesta tarde en la vida e infección asintomática. (19)

Se describe como enfermedad neonatal aquella en la que el recién nacido se muestra gravemente afectado con expresión clínica de una enfermedad generalizada y compromiso del SNC. Además, las secuelas que puede presentar muchas veces no se modifican con el tratamiento.

La enfermedad que se manifiesta en los primeros meses de vida incluye a los niños que nacen con la enfermedad cuyo reconocimiento se realizó tardíamente, esta categoría no guarda relación con la gravedad de las lesiones. Se incluyen también a los

niños que a pesar de haber nacido asintomáticos presentan manifestaciones clínicas posteriores. (19)

Se describe a la enfermedad que se manifiesta tarde en la vida como aquella diagnosticada a partir de una secuela o reactivación de una infección que durante la infancia no fue diagnosticada, generalmente esta se manifiesta como coriorretinitis. (19)

Finalmente, la infección asintomática que representa al 90% de los niños infectados, los mismos que son clínicamente sanos, pero serológicamente muestran IgG persistente o creciente como única señal de su infección. Requieren tratamiento igualmente para prevenir secuelas posteriores como coriorretinitis, sordera, hidrocefalia o retraso del desarrollo psicomotor. (19)

En Sudamérica se describen las formas más severas de toxoplasmosis congénita a diferencia de otros continentes, esto puede deberse a la mayor circulación de cepas atípicas más virulentas que interfieren con la respuesta inmune. (6)

La mortalidad en los niños con toxoplasmosis congénita llega hasta el 12% en ausencia de tratamiento. En la toxoplasmosis subclínica la secuela más importante es retinocoroiditis que se puede encontrar hasta un 75% de los casos. Las lesiones oculares se manifiestan a los 11 años de edad o más tarde. (32)

2.8.7 SINTOMATOLOGÍA EN EL RECIÉN NACIDO:

Es amplia la gama de presentación referente a toxoplasmosis congénita esto ligado siempre a la etapa o trimestre del embarazo en la que se dio el contacto de la madre con el parásito, es importante destacar que la madre como ser inmunocompetente generalmente no presenta manifestaciones clínicas durante la infección. Por el contrario, las manifestaciones pueden ser desde casi imperceptibles a lesiones que comprometen el desarrollo normal e inclusive pueden terminar con la vida del producto por lo tanto cuando sucede durante el primer trimestre tenemos afecciones fetales que incluyen síntomas de sepsis, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia, hiperbilirrubinemia e infecciones del sistema nervioso central entre estos retinocoroiditis, hidrocefalia, calcificaciones intracraneales, microoftalmia y microcefalia. También se pueden producir abortos espontáneos. En contraste a esto, las complicaciones encontradas en los recién

nacidos cuyas madres se infectaron durante el tercer trimestre pueden estar inclusive ausentes hasta en un 70% de los casos sin embargo la ausencia de lesiones evidentes inmediatamente no son sinónimo de que ha nacido un producto completamente sano, en muchas ocasiones las lesiones pueden manifestarse de forma tardía incluyendo entre las manifestaciones posteriores corioretinitis, pérdida de audición y retraso mental. (1) (19)

En la radiografía se pueden observar calcificaciones cerebrales de los plexos coroideos, en los casos graves se puede encontrar hidrocefalia y encefalitis en el recién nacido y anomalías en el líquido cefalorraquídeo, las manifestaciones viscerales pueden hacerse presente, pero son menos frecuentes. (32)

2.9 INMUNIDAD

En algunos animales existe resistencia natural a la infección. El hombre aumenta la resistencia con la edad, así como sucede con las embarazadas quienes cursan generalmente con cuadros asintomáticos a diferencia de los niños que con mayor frecuencia desarrollan la enfermedad. La inmunidad se logra en la primoinfección por la activa reproducción intracelular del parásito. La destrucción de las células con liberación de los parásitos conforme la respuesta inmune es estimulada induce al parásito a que forme quistes en los tejidos. Los taquizoítos son destruidos por los anticuerpos y el complemento, sin embargo, esta respuesta inmune no es capaz de destruir a los bradizoítos que se encuentran alojados en fibroblastos, fibras musculares, neuronas y células hepáticas. La destrucción de los parásitos por el macrófago se produce tras la activación del metabolismo oxidativo produciendo la destrucción del parásito a través de metabolitos de oxígeno, además, el IFN- γ produce estimulación de los fagocitos para de esa manera liberar peróxido produciendo la muerte del parásito. Dentro del macrófago donde no se produce la activación del sistema inmune los parásitos no se destruyen, al contrario, logran su multiplicación abundante destruyendo las células. (17)

Si bien es cierto que la inmunidad humoral es efectiva contra el parásito, se tiene conocimiento que más importancia adquiere la inmunidad celular en esta patología. Los linfocitos T secretan sustancias específicas que produce la muerte de los parásitos. Está

probado que las células CD4 tienen actividad citotóxica contra las células que han sido infectadas así también, como contra los parásitos que se encuentran libres. (17)

La capacidad de los macrófagos para producir la muerte de los parásitos va a depender del grado de activación de estos mediante el IFN- γ junto a otras citocinas. Se han realizado estudios que han demostrado buenos resultados usando para diagnóstico de toxoplasmosis congénita liberación de interferón gamma de sangre completa con resultados tales como una especificidad del 94% y una sensibilidad del 99%. Al realizarse la prueba de toxoplasmina lo que se busca demostrar es que cuando las sustancias antigénicas interaccionan con linfocitos sensibilizados se desencadena una respuesta inflamatoria celular que produce lesiones. (17)

Una a dos semanas posterior a la infección se producen anticuerpos IgM que alcanzan su concentración máxima a las dos a tres semanas. Los anticuerpos tipo IgG tienen una aparición más tardía posterior a la segunda o tercera semana de la infección con un pico máximo a los dos meses posteriores al primer contacto del huésped con toxoplasma y persiste por años. (17)

2.10 DIAGNOSTICO

El diagnóstico de toxoplasmosis, así como el de otras patologías tropicales tiene fundamento clínico, epidemiológico y de laboratorio.

En pacientes con sospecha de toxoplasmosis, el enfoque para el diagnóstico correcto depende del estado inmunológico del paciente y su presentación clínica, por ejemplo, en los pacientes inmunocompetentes con sospecha de infección aguda, incluidas las mujeres embarazadas, las pruebas serológicas se utilizan generalmente como el paso diagnóstico de inicio. Para las mujeres embarazadas, a menudo se necesita el uso de laboratorios y métodos de prueba adicionales para evitar retrasos en el diagnóstico. Por otro lado, para aquellos con coriorretinitis, la serología o el análisis de humor acuoso pueden usarse para respaldar el diagnóstico. (33) En el caso de pacientes inmunocomprometidos con lesiones del sistema nervioso central (SNC), un diagnóstico definitivo requiere un síndrome clínico compatible que incluye entre otras cosas: dolor de cabeza, síntomas neurológicos y fiebre, identificación de una o más lesiones masivas mediante imágenes cerebrales y detección de ADN de toxoplasma en LCR o la presencia

del organismo en una muestra de biopsia. Estudios han demostrado que la mortalidad fue significativamente mayor antes de 1996 que después de 1996 lo que corresponde a la era de la terapia antirretroviral de gran actividad. Sin embargo, en algunos casos, se realiza un diagnóstico presuntivo basado en la presentación clínica y se administra tratamiento empírico. Para tales pacientes, la respuesta a la terapia respalda el diagnóstico. (34)

Clínicamente, en la toxoplasmosis aguda existe un síndrome febril con o sin exantema y en este momento entran en juego también los diagnósticos diferenciales como fiebre tifoidea, mononucleosis infecciosa, brucelosis, entre otras patologías. En los casos más graves se presentan encefalitis, miocarditis, neumonía y/o hepatitis por lo que es muy importante descartar otras etiologías que puedan producir estos trastornos. También, al existir compromiso ocular se debe pensar en el diferencial con otras patologías como tuberculosis, toxoplasmosis sífilis, citomegalovirus.

En el recién nacido se deben descartar patologías como sífilis, eritroblastosis fetal, sepsis, infección por CMV entre otras causas. Los exámenes de laboratorio son fundamentales para el diagnóstico de toxoplasmosis el mismo que se puede establecer a través de pruebas serológicas. (29)

2.10.1 METODOS SEROLÓGICOS

Los métodos indirectos para detectar *T. gondii* son de gran importancia, se realizan por medio de titulación de anticuerpos. Los anticuerpos que se detectan son principalmente IgM e IgG los que nos dan orientación sobre el tiempo aproximado del inicio de la infección. Los anticuerpos IgM aparecen tan pronto como dos semanas después de la infección y pueden persistir durante años, mientras que los anticuerpos IgG alcanzan un máximo de seis a ocho semanas después de la infección y luego disminuyen en los próximos dos años, pero permanecen positivos como cicatriz serológica toda la vida. (8). Tiene importancia la interpretación de la titulación de anticuerpos la que se debe hacer en relación al cuadro clínico del paciente por lo tanto la positividad de la serología no es indicativa de enfermedad y la presencia de anticuerpos, por sí sola, no es criterio para realizar tratamiento. (17)

En muchas ocasiones los niveles o titulación anticuerpos no guardan relación con la gravedad de la patología por lo tanto el estudio serológico indica únicamente que el paciente ha entrado en contacto con el parásito. El seguimiento posterior del paciente será en base a su evolución clínica.

Sí clínicamente se sospecha de la existencia de toxoplasmosis la realización de pruebas serológicas ayuda a aclarar el diagnóstico por el cambio que se presentan en los títulos anticuerpos conforme pasa el tiempo. Ha quedado documentado que los anticuerpos IgG tienen diferente afinidad por el antígeno al inicio de la infección lo que se denomina baja avidez la misma que va aumentando conforme avanza la enfermedad y es mayor en la fase crónica. Por lo tanto, durante la enfermedad están presentes ambos tipos de anticuerpos (de alta y baja avidez) pero la proporción de cada uno es variable dependiendo de la fase de la enfermedad en la que nos encontremos. Para medir el test de avidez se ha desarrollado una prueba de laboratorio que diferencia los dos tipos de anticuerpos por lo que la presencia de anticuerpos IgG con alta avidez mayor al 80% puede excluir una infección aguda, de manera que esto es de gran ayuda en el diagnóstico de toxoplasmosis adquirida para identificar embarazos de alto riesgo que pueden llegar a producir una transmisión congénita. La confirmación de un diagnóstico de infección de toxoplasmosis es muy importante para la toma de decisiones terapéuticas precoces principalmente en embarazadas con primo-infecciones o con infecciones congénitas asintomáticas. (8)

Analizaremos previamente las inmunoglobulinas que son partes de este estudio y su comportamiento en la enfermedad.

IgG. - Esta inmunoglobulina aparece entre la primera a segunda semana de iniciada la infección llegando aproximadamente a los 3 meses a un pico con una meseta durante aproximadamente 6 meses y luego del año inicia un lento descenso hasta llegar a sus niveles más bajos persistiendo positiva durante toda la vida como cicatriz serológica debido a la presencia de quistes latentes en el individuo infectado. Su detección indica exposición al parásito, esta inmunoglobulina tiene capacidad de atravesar la barrera placentaria. (25)

IgM. - Se hace positiva en la primera semana posterior a la infección para desaparecer posteriormente. Sirve, por lo tanto, para orientarnos sobre una posible infección reciente. Existiendo títulos crecientes hasta 1-3 meses y luego desciende a partir de los 9 meses hasta desaparecer posteriormente. Puede existir persistencia de esta titulación de anticuerpos en el 7 al 27% de la población por dos años o más, aunque generalmente desaparecen antes de este periodo de tiempo. La presencia de esta inmunoglobulina en un recién nacido es de importancia diagnóstica ya que esta no atraviesa la barrera placentaria, es decir, que de presentarse en el recién nacido es él quien la produjo. Sin embargo, se ha detectado hasta en el 30% de casos falsos positivos o negativos. (25)

IgA. - Presenta un comportamiento similar a la IgM con un pico más tardío con presencia de anticuerpos por 3-4 meses posterior a la infección.

IgE. - No suele ser útil para el diagnóstico.

IgG – Test de avidez. - Esta prueba se basa en el incremento de la fuerza de enlace entre la IgG específica y el antígeno a través del tiempo. Ya descrita. Estos rangos pueden variar dependiendo el laboratorio, por ejemplo, en el Hospital Alfredo G. Paulson el rango varía con interpretaciones de baja avidez valores de <70%.

Es importante la realización sistemática del tamizaje de IgG anti-toxoplasma en toda gestante en el primer trimestre de gestación ya que un resultado negativo la pondría en riesgo de contraer la infección durante el embarazo por lo que deberían realizarse las medidas preventivas primarias en esta paciente. La interpretación de los resultados es la siguiente:

Por un lado, se puede considerar que la IgG específica positiva se debe a una infección producida antes del embarazo en esta situación no deberían realizarse otros exámenes, sin embargo, por otro lado, se puede buscar infección reciente mediante detección de IgM ya que un IgM negativa representa una infección previa a la gestación de manera que no existe riesgo para el producto de la misma. (8)

Es importante recordar que es obligatorio tener la referencia local de la titulación de anticuerpos, lo que nos permite discernir los llamados títulos bajos, medios o altos y su

correcta interpretación. En el Ecuador existen datos referenciales en las diferentes regiones. (1)

Fase aguda: Se interpretan como títulos altos resultados de HAI mayor a 1:2048 o Elisa > 1.1) indicando toxoplasmosis reciente la misma que se confirma con la titulación de Ac IgM. También es posible la realización de una segunda prueba serológica entre 10-14 días después pues una elevación cuatro veces por encima de la titulación anterior de anticuerpos indica un proceso agudo. (1)

Fase crónica: Significa que la infección se efectuó en el pasado, los títulos son bajos y al efectuar un segundo examen la titulación se mantiene igual. Si no existen signos clínicos sugestivos de la enfermedad activa es suficiente la interpretación de cicatriz serológica sin existir la necesidad de realizar una nueva prueba posteriormente. (1)

2.10.2 PCR

Esta es una importante técnica diagnóstica para detección de Toxoplasma. La biología molecular ha permitido la detección del parásito por medio de esta técnica (PCR/ADN) para amplificar el ADN del parásito lo que permite determinar la presencia del parásito en tejidos, inclusive en líquido amniótico en infección aguda. Es una prueba altamente específica. (35) Además, muy utilizada en detección de ADN de Toxoplasma gondii para el diagnóstico diferencial de lesiones cerebrales focales relacionadas con el SIDA junto a estudios neuroradiológicos. (36)

Durante la gestación se realiza esta prueba frente a la sospecha de infección fetal, se realiza por técnica de amniocentesis para obtener la PCR para el ADN de Toxoplasma gondii en líquido amniótico, esta se ofrece a mujeres con más de 18 semanas de gestación con infección reciente confirmada o con alta sospecha para el diagnóstico de infección fetal. La PCR es el mejor método para el diagnóstico prenatal de la infección fetal. (37)

Si la PCR es positiva, el régimen de tratamiento debe ser establecido. Si la PCR es negativa, algunos médicos recomiendan realizar ecografías fetales en serie para detectar anomalías fetales sugestivas de infección en caso de un resultado de PCR falso-

negativo. Sin embargo, esto somete a un gran número de fetos no infectados a ultrasonidos repetidos e innecesarios. (33)

En una revisión sistemática del año 2016 y meta-análisis de la realización de PCR de líquido amniótico para el diagnóstico de toxoplasmosis congénita, la sensibilidad combinada en todos los trimestres de la seroconversión materna fue del 83% y la especificidad combinada fue del 98%. (37)

2.10.3 DEMOSTRACIÓN DIRECTA DEL PARÁSITO

Esta técnica es ideal, sin embargo, no se logra en la mayoría de los casos. La muestra puede obtenerse de LCR, médula ósea, ganglios linfáticos. La morfología del parásito es de difícil descripción al obtenerse por punción la muestra, ya que por este método se presentan partes del parásito en relación a su posición lo que podría producir errores diagnósticos al confundirse con otras etiologías, los quistes son de reconocimiento más complejo. El uso de medios de coloración como Giemsa o Hematoxilina-eosina ayuda a la diferenciación de cortes histológicos. (17)

2.10.4 INOCULACIÓN Y CULTIVO

Se realiza inoculando en cavidad peritoneal de ratones sanos, muestras obtenidas de tejidos como sangre, esputo, LCR, entre otras muestras. Los taquizoitos aparecen posterior a tres o seis semanas en exudado peritoneal. Este método tiene una especificidad considerable (73%).

2.10.5 DIAGNÓSTICO PRENATAL

El cribado en serie se realiza en nuestro país a intervalos mensuales, bimestrales o cada tres meses durante el embarazo como parte de un cuidado prenatal de rutina. El cribado de preferencia debe ser frecuente (cada tres semanas) para aumentar la posibilidad de detectar y, a su vez, tratar la infección asintomática temprana (cuatro semanas de infección). El tratamiento puede prevenir la infección fetal y el daño fetal. Sin embargo, la relectura frecuente también aumenta los costos, así como el tratamiento innecesario de las mujeres con resultados falsos positivos, y es difícil de implementar pues solo el 40% de las mujeres tienen todas las pruebas de detección repetidas que se suponía que debían tener durante la gestación. Estas limitaciones deben sopesarse

frente a los beneficios potenciales del tratamiento, que parece reducir el riesgo de muerte y secuelas neurológicas graves de la toxoplasmosis congénita, pero puede no reducir la enfermedad congénita leve. (20)

Es importante conocer que la detección de IgM materna en la serología no siempre se interpretará como infección aguda pues ésta puede estar presente durante más de un año posterior al contacto con el parásito frente a esta situación se pueden realizar exámenes adicionales entre los que se encuentra el test de avidéz y la detección de IgA e incluso obtener una segunda muestra de IgG transcurridas tres semanas para ver si hay diferencias en las titulaciones. El evidenciar seroconversión entre dos muestras separadas entre ellas por dos semanas a un mes durante el embarazo se confirma una infección aguda.

Los anticuerpos IgG de alta avidéz pueden hacerse presente a partir de las 12 a 16 semanas posterior a la infección lo que indica que una alta avidéz en el primer trimestre embarazo significa una infección producida hace más de 16 semanas atrás por lo que no hay riesgo para el producto de la gestación, por otro lado, una baja avidéz o un resultado indeterminado puede seguir presente por meses e inclusive años posteriores a una infección primaria razón por lo que no debe ser utilizada como única prueba para la confirmación de una primoinfección durante la gestación. (17)

Los anticuerpos tipo IgA aparecen posterior a los IgM manteniéndose durante 6 a 7 meses desde la primo-infección llegando a ser detectados inclusive durante más de un año de manera que hay que interpretarse junto al test de avidéz. Estos ensayos de test de avidéz son útiles solo con muestra de suero. (17)

Cuando el diagnóstico se plantea durante el segundo o inclusive tercer trimestre de la gestación y en situaciones en las que no se dispone de una muestra inicial, la serología por sí sola no nos sirve para descartar una infección aguda.

Por otro lado, el diagnóstico prenatal de infección fetal es necesario en situaciones en que los resultados serológicos en la embarazada son indicativos de infección durante la gestación o poco antes de esta o cuando existen alteraciones fetales al estudio ecográfico, el diagnóstico de esta infección fetal se basa en la detección del parásito o de la respuesta inmune fetal. (19)

La detención del parásito se realiza mediante PCR-ADN por amniocentesis después de la semana 18. Esto es una prueba sensible y segura convirtiéndose actualmente en el método de elección teniendo una alta sensibilidad y especificidad, este método diagnóstico ya fue descrito previamente. Por otro lado, puede darse la detección del parásito por cultivo en línea celulares o inoculación en ratón sin embargo estas pruebas son menos sensibles y más complejas que la técnica antes mencionada. (19)

2.10.6 INMUNOFLORESCENCIA INDIRECTA (IFI)

Esta técnica se basa en la medición de anticuerpos IgG. Se prefiere por su fácil ejecución y ya que tampoco precisa trabajar con parásitos vivos. Se utilizan taquizoitos muertos en medios con formol o liofilizados. Los anticuerpos mencionados tipo IgG presentes en el suero del paciente, se adhieren a la pared del parásito donde se detectan por medio de Gammaglobulina anti-humana conjugada con fluoresceína, de manera que los parásitos se observan fluorescentes de color verde manzana. Esta reacción es leída a través de un microscopio de luz ultravioleta, los títulos pueden ser altos como en la reacción de Sabin y Feldman. (17)

La interpretación de la titulación se realiza de la siguiente manera, una titulación de 1.64 es indicativa de una infección pasada y títulos de 1:1.024 o mayores sugieren infección activa.

2.10.7 PRUEBA DE ELISA

Esta prueba tiene alta sensibilidad. En ocasiones los anticuerpos tipo IgG guardan relación con los detectados por medio de la técnica de inmuno-fluorescencia indirecta, la prueba de Sabin y Feldman y hemaglutinación indirecta. Se considera que una buena prueba de Elisa con menos de 10 UI/ml es negativa, en el caso de que se presenten de 10 a 300 UI/ml indica infección pasada o en evolución y de tener una titulación de 300 en adelante hablamos de enfermedad activa o reciente. En la prueba de Elisa la IgM es positiva cuando la infección es reciente, el método más sensible y específico es el de captura de doble anticuerpo que funciona por medio de captura de IgM del suero del paciente usando anticuerpos anti IgM humano en el microplato. (17)

2.10.8 PRUEBA DE HEMAGLUTINACIÓN INDIRECTA

Ligado a eritrocitos de carnero previamente tamizados se busca detectar anticuerpos circulantes evidenciados por la aglutinación de los eritrocitos preparados, es una prueba altamente sensible que proporciona títulos elevados. Esta prueba es deficiente para detectar anticuerpos en la fase aguda de la infección, también es deficiente para detección de anticuerpos en el recién nacido. (17)

2.10.9 PRUEBA DE AGLUTINACIÓN DIRECTA

Es una prueba sensible que detecta anticuerpos IgM específicos de forma precoz, así como anticuerpos IgA.

2.10.10 PRUEBA DE SABIN Y FELDMAN

Método clásico y específico sin embargo presenta ciertas dificultades técnicas por lo que se considera su uso como una prueba de referencia. Se utiliza como antígenos parásitos vivos obtenidos de exudado peritoneal de ratones previamente infectados. Se lleva a cabo la reacción antígeno-anticuerpo en unión del complemento sérico humano a lo que se denomina factor accesorio que se obtiene de personas que no presentan anticuerpos para toxoplasma.

Si no se encuentran presentes anticuerpos, los parásitos se tiñen de color azul de metileno. De existir anticuerpos, los parásitos no toman coloración. Si el 50% o más de los parásitos no se encuentran teñidos se considera una reacción positiva. En infecciones activas los títulos pueden presentarse por encima de uno 1: 1024 pudiendo llegar hasta 1:104,000. (17)

2.10.11 OTRAS PRUEBAS SEROLOGICAS

Se ha logrado desarrollar diferentes reacciones sin embargo no son utilizadas como pruebas de rutina. Entre estas se incluyen pruebas de látex, prueba de inmunodifusión en Agar, pruebas de aglutinación directa, así como la prueba de Western-blot con el objetivo de esclarecer el diagnóstico de infección congénita se ha desarrollado últimamente prueba conocida como ELIFA (Enzyme linked immunofiltration assay) en la que se utiliza una membrana de microporo para estudiar anticuerpos específicos por

métodos de inmunoprecipitación e inmunofiltración, mediante anticuerpos marcados por una enzima. (17)

2.10.11.1 TOXOPLASMINA

Conocida como prueba de hipersensibilidad tardía, se presenta positiva después de la quinta o sexta semana tras la infección y permanece positiva de forma indefinida. Se inyecta antígeno obtenido previamente por lisis de parásitos del exudado peritoneal de ratones previamente infectados y se inyecta de forma intradérmica en el antebrazo y como prueba control se utiliza extracto del bazo de ratón en el antebrazo contralateral. Se realiza la lectura con medición de la induración que se presenta después de 48 horas, es una prueba con poco valor diagnóstico para la enfermedad. Cuando la prueba es negativa en un proceso de larga duración se puede descartar la entidad a no ser de estar enfrente de una situación de anergia. La utilidad principal de esta prueba es el estudio epidemiológico de poblaciones para buscar contacto previo con toxoplasma. (17)

2.10.11.2 DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO DE TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA

La ecografía fetal puede ser útil para proporcionar información tanto diagnóstica como pronóstica. Sin embargo, los hallazgos son inespecíficos, por lo que la ecografía prenatal no puede distinguir de manera fiable entre la toxoplasmosis congénita y otras infecciones congénitas, como la infección congénita por citomegalovirus. (38)

Los hallazgos ecográficos son los siguientes:

- Calcificaciones intracraneales e intrahepáticas
- Hidrocefalia
- Ascitis
- Intestino ecogénico
- Hepatoesplenomegalia
- Restricción de crecimiento intrauterino
- Derrames pericárdicos y / o pleurales
- Densidades placentarias y / o grosor aumentado
- Hidropesía fetal
- Muerte fetal

De estos, los hallazgos ecográficos más comunes en la toxoplasmosis fetal son focos o calcificaciones hiperecogénicas intracraneales y dilatación ventricular cerebral los que son signos de mal pronóstico. (39) La dilatación ventricular cerebral es generalmente bilateral y simétrica. Los hallazgos craneales anormales aparecen solo después de las 21 semanas de gestación. (39)

Después de confirmar o de excluir la infección fetal por PCR, no se justifican exámenes de ecografías fetales en serie, ya que los hallazgos no afectarían el plan de tratamiento. Una excepción sería si el desarrollo o el empeoramiento de las anomalías ecográficas fetales induce al paciente a considerar la interrupción del embarazo.

2.11 PREVENCIÓN

Las estrategias de prevención primaria disminuyen la frecuencia de la seroconversión para toxoplasma durante el embarazo y constan de una serie de hábitos higiénicos alimentarios específicos con los que se trata de evitar el contacto con el protozoo, (2) estos incluyen:

- La higiene personal y familiar para evitar la ingestión de ooquistes que se encuentran en la tierra. El lavado de manos es la medida más importante para reducir la transmisión de microorganismos de un sitio a otro. (40)
- El saneamiento ambiental y el control de vectores mecánicos.
- La carne debe cocinarse a 66°C o más, o congelarse durante 24 horas en un congelador doméstico (a menos de -12°C), los cuales son letales para los taquizoítos y bradizoítos. Por lo tanto, la congelación de la carne antes del consumo parece ser la intervención más efectiva para prevenir la toxoplasmosis transmitida por la carne junto a la cocción adecuada de carnes y el correcto lavado de manos posterior a su manipulación. (8)
- Mayor cuidado en relación al contacto que se tiene con los gatos evitando su alimentación con carne cruda, tener un especial cuidado en la manipulación de las materias fecales de la mascota, el control de ratones y ratas como fuente de infección para los gatos. También evitar el contacto de la gestante con ellos (gatos menores de 4 meses). Sin embargo, no está bien documentado que ser

propietario de un gato está asociado con una infección aguda. Por lo que se recomienda que, si tiene un gato, lo mantenga dentro de la casa. (7)

Se deben guardar estas normas con el fin de evitar la infección, dado que no hay una vacuna que prevenga esta enfermedad que es capaz de producir graves lesiones en el producto de la gestación. Además, se debe realizar un control serológico en cada trimestre con la finalidad de detectar la seroconversión e iniciar el tratamiento preventivo conocido como prevención terciaria.

EMBARAZO DESPUÉS DE LA PRIMO-INFECCIÓN MATERNA

Existen datos limitados sobre los que basar una recomendación sobre cuánto tiempo demorar el embarazo después de una infección aguda por toxoplasmosis. Aunque se ha sugerido un retraso de seis meses, la parasitemia es muy efímera y es probable que el enquistamiento ocurra rápidamente en mujeres con función inmune adecuada, por lo que es improbable que las mujeres inmunocompetentes que quedan embarazadas al menos tres meses después de una infección aguda puedan transmitir la infección al feto. (41)

2.12 TRATAMIENTO: RÉGIMEN DE TRATAMIENTO MATERNO PARA LA REDUCCIÓN DE LA TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA

El tratamiento prenatal se ofrece a embarazadas que presenten sintomatología y a gestantes asintomáticas diagnosticadas con infección reciente por *T. gondii* durante el embarazo para reducir el riesgo de toxoplasmosis congénita. No se han demostrado beneficios maternos directos del tratamiento, el principal objetivo radica en evitar la infección fetal. (42).

En una revisión sistemática y metanálisis realizada durante el año 2015 sobre la eficacia de los medicamentos anti- *T. gondii* en humanos, el riesgo de transmisión vertical fue similar para los diferentes tipos de tratamientos farmacológicos maternos, incluidas las combinaciones de pirimetamina. (43)

Los estudios de cohortes sugieren que el tratamiento materno con una combinación de pirimetamina-sulfonamida no es más efectivo que la espiramicina sola para reducir la gravedad de manifestaciones clínicas en el bebé infectado. La incertidumbre acerca de la

efectividad del tratamiento, el riesgo de efectos adversos y la alta probabilidad de que el niño no se vea afectado deben ser discutidos con la embarazada cuando se decide si se va a administrar o no tratamiento. (43)

Para las mujeres inmunocomprometidas con toxoplasmosis previa, no hay pruebas suficientes para respaldar el uso habitual de la combinación de espiramicina o pirimetamina-sulfonamida para prevenir la infección congénita pues la transmisión es poco probable y no existen estudios que evalúen esta estrategia. (43)

2.12.1 RÉGIMEN DE MEDICAMENTOS

El régimen de medicamentos que ha surgido para el tratamiento de mujeres embarazadas con diagnóstico de toxoplasmosis reciente se basa en la edad gestacional al momento del diagnóstico y si la infección fetal ha sido o no documentada.

Mujeres con menos de 18 semanas de gestación en el momento del diagnóstico: La espiramicina se inicia y continúa hasta que se obtengan los resultados de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del líquido amniótico obtenido por amniocentesis después de las 18 semanas de gestación. Si la PCR es positiva o el examen ecográfico fetal es sugestivo de toxoplasmosis congénita, se debe suspender la espiramicina y se inicia la pirimetamina-sulfadiazina más ácido fólico y continúa hasta el parto. Si la PCR es negativa y el examen ecográfico fetal no sugiere una toxoplasmosis congénita, la espiramicina continúa hasta el momento del parto. (29)

La razón de este enfoque se basa en la evidencia de que los niveles de espiramicina en las muestras de sangre fetal son aproximadamente la mitad de los encontrados en el suero materno; esto puede ser eficaz para prevenir la infección fetal después de una infección materna reciente, pero puede ser insuficiente para tratar la infección fetal después de que se haya producido la transmisión placentaria. (44)

La pirimetamina-sulfadiazina atraviesa la placenta pero es teratogénica por lo que se evita su uso al inicio del embarazo. (20) En un modelo de mono rhesus de toxoplasmosis congénita, el tratamiento temprano con pirimetamina y la sulfadiazina fue efectiva para reducir el número de parásitos en el feto infectado; los parásitos no fueron detectables en el líquido amniótico 10 a 13 días después del inicio del tratamiento materno. La

espiramicina tuvo que administrarse durante al menos tres semanas para lograr el mismo efecto. Es importante destacar que los estudios farmacocinéticos revelaron que la pirimetamina y la sulfadiazina podían pasar la barrera hematoencefálica, mientras que la espiramicina no llegaba al cerebro. (41)

Mujeres ≥ 18 semanas de gestación en el momento del diagnóstico: Se inicia pirimetamina-sulfadiazina más ácido folínico. Se debe realiza PCR/ADN. Si la PCR es positiva, el tratamiento continúa hasta el momento del parto. Si la PCR es negativa, la pirimetamina-sulfadiazina más ácido folínico puede continuarse o cambiarse a espiramicina sola. La razón para comenzar el tratamiento con pirimetamina-sulfadiazina más ácido folínico es que la prevalencia de infección fetal aumenta con el avance de la edad gestacional en la seroconversión materna y con un intervalo creciente entre la seroconversión materna y el tratamiento fetal, la PCR puede ser falsamente negativa, y la espiramicina puede ser insuficiente para tratar la infección fetal. (41)

Dosificación de espiramicina en la gestación: La dosis de espiramicina es de 1 g por vía oral tres veces al día sin alimentos. La espiramicina es un antibiótico macrólido similar a la eritromicina. Se concentra en la placenta, donde se piensa que trata la infección placentaria y, por lo tanto, ayuda a prevenir la transmisión al feto, al menos teóricamente. (41)

Efectos secundarios: Los efectos secundarios incluyen náuseas, vómitos, diarrea y reacciones cutáneas (prurito, erupción cutánea, urticaria). Es importante destacar que no se requiere monitoreo de laboratorio frente al uso de este fármaco a diferencia del uso de pirimetamina + sulfadiazina. (45)

Dosificación de pirimetamina y sulfadiazina en la gestación:

Pirimetamina 100 mg/día por vía oral dividida en dos dosis durante dos días seguidos de 50 mg/día por vía oral + Sulfadiazina 75 mg / kg por dosis por vía oral para una dosis, seguida de 100 mg / kg por día por vía oral dividida en dos dosis (sulfadiazina máxima 4 g / día) + Ácido folínico (leucovorina) de 10 a 20 mg / día por vía oral durante y una semana después de la terapia con pirimetamina. En algunos países, el acceso a pirimetamina puede ser limitado. (38)

Efectos secundarios: La pirimetamina actúa como un antagonista del ácido fólico, por lo tanto, puede causar una supresión de la médula ósea relacionada directamente con la dosis, produciendo anemia, leucopenia y trombocitopenia (pancitopenia) (45). Además, es teratogénico en animales cuando se administra en grandes dosis (45). La sulfadiazina, otro antagonista del ácido fólico, actúa de forma sinérgica con la pirimetamina contra los taquizoitos de *T. gondii* y también puede causar supresión de la médula ósea e insuficiencia renal aguda reversible. (41)

Los efectos adversos de los medicamentos son más comunes con las combinaciones de pirimetamina-sulfonamida que con la espiramicina.

Monitoreo: Los recuentos sanguíneos completos y los recuentos de plaquetas se deben realizar dos veces por semana y la dosis de leucorovina aumenta si se informa un resultado significativamente anormal.

OTRAS DROGAS: No hay información sobre la eficacia de otras drogas para tratar la infección por toxoplasmosis en el útero.

FINALIZACIÓN DEL EMBARAZO: Se desaconseja la interrupción a menos que haya evidencia definitiva de infección fetal basada en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) realizada en un laboratorio de referencia y evidencia de anomalías intracraneales en la ecografía fetal. La razón de este enfoque es que la mayoría de los bebés infectados tienen un buen pronóstico y, en promedio, no difieren en su desarrollo a los tres o cuatro años de los niños no infectados.

2.13 REFERENTES EMPÍRICOS

Varios estudios se han realizado en diversas partes del mundo acerca de la seroprevalencia anti-toxoplasma debido esto a que es una enfermedad tropical con gran impacto, principalmente por el hecho de que tiene esta infección la capacidad de producir daño al producto de la gestación, a continuación, describiré algunos de los hallazgos obtenidos en varios estudios dentro y fuera del país.

Ecuador es un país tropical, de manera que presenta una seroprevalencia >70% en la región costa, estudios realizados dentro de la ciudad de Guayaquil señalaron que

habitantes con edades promedio de 21 años, sujetos en edad reproductiva, presentaron un 79% de seropositividad para toxoplasma (4).

Un estudio realizado en el año 2017 en mujeres en edad reproductiva que acudieron al hospital distrital de Paraguay mostro una seroprevalencia para infección antigua por toxoplasma de 63%, y en el Centro de Salud Materno Infantil de San Lorenzo se encontró una prevalencia del 66,5%. (46)

No es suficiente un primer análisis para descartar toxoplasmosis, son necesarios estudios posteriores en paciente cuyo primer análisis fue negativo pues, en estas pacientes existe la posibilidad de seroconvertir. Durante el año 2014 en un estudio realizado en embarazadas en la provincia de El Oro donde de 250 pacientes embarazadas estudiadas se pudo observar que 0.8% dio como resultado IgG (-) y IgM(+) con posteriores positivizaciones de IgG, lo que se interpreta como inicio de la infección de toxoplasmosis (18). Un estudio similar, realizado en Brasil mostró que del grupo de embarazadas estudiadas, el 0,41% seroconvirtió durante la gestación. (47) Otros estudios en Brasil durante el año 2015 indican una seroprevalencia de la infección aguda para *Toxoplasma gondii* en mujeres embarazadas de 0,9%, en Ceará y en Rio Grande del Norte se encontró una prevalencia de 0,5% y en el noroeste de Brasil se encontró infección aguda en el 0,7% de los casos. (48) Es importante conocer los factores de riesgo para esta patología, en Francia, con el objetivo de mejorar la prevención primaria se realizó un estudio de casos y controles, obteniendo información sobre factores de riesgo determinando que los principales resultaron ser los hábitos de higiene de manos deficiente y el consumo de carne mal cocida, por otro lado, no se halló relación importante entre el contacto o no con gatos y la seroconversión durante la gestación. (9)

El principal objetivo del estudio de la toxoplasmosis durante la gestación es evitar a como dé lugar la toxoplasmosis congénita. Esta se comprueba inicialmente por técnicas de PCR/ADN que se realizan por amniocentesis después de las 18 semanas de gestación, estudios demostraron que esta prueba tiene una sensibilidad de 83% y especificidad del 98% (37) En un estudio realizado en Guayaquil se estimó que los casos de toxoplasmosis congénita esperados al año correspondían a 147 (4)

CAPITULO III: MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 METODOLOGÍA

La presente investigación tiene un enfoque cuantitativo, con diseño no experimental, de corte transversal y método es observacional, descriptivo y analítico.

3.2 CARACTERIZACIÓN DE LA ZONA DE TRABAJO

Hospital Alfredo G. Paulson, ciudad de Guayaquil, provincia del Guayas, Ecuador.

3.3 UNIVERSO DE LA INVESTIGACIÓN

El universo de estudio está constituido por la totalidad de embarazadas en las que se realizaron pruebas serológicas para toxoplasmosis en el Hospital Alfredo G. Paulson durante el periodo de agosto 2016 a julio 2017. La totalidad de casos correspondió a un número de 5683 pacientes, decidí trabajar con la totalidad del universo basándome en el conocimiento epidemiológico de esta patología en nuestro país que me indica que un gran porcentaje de pacientes en edad reproductiva ya tendría contacto previo a la gestación con toxoplasma y una muestra aleatoria para el estudio podría no ser representativa. Dentro de los controles prenatales, en un total de 176 pacientes se realizaron estudios específicos para confirmar o descartar primoinfección durante la gestación bajo previa sospecha clínica, en este trabajo se analiza este grupo total para el estudio de factores de riesgo y resultado de pruebas (Test de avidéz, PCR/ADN Toxoplasma).

3.4 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN:

3.4.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Embarazadas que asistieron a control prenatal al Hospital Alfredo G. Paulson en quienes se realizaron estudios serológicos para detección de Toxoplasma, sin importar paridad ni periodo de gestación.

3.4.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes en las que existía información incompleta.

3.5 VIABILIDAD

Esta investigación es considerada viable debido al apoyo del personal médico y administrativo del Complejo Hospitalario Alejandro Mann quienes me permitieron acceder a la información de los pacientes y la aprobación de las autoridades pertinentes de la Universidad de Guayaquil.

3.6 VARIABLES DE LA INVESTIGACIÓN

VARIABLE	ESCALA VALORATIVA	VARIABLE	ESCALA VALORATIVA
ANTICUER POS	IgM IgG Ambos Ninguno	SEROCONV ER-SIÓN	Si No
TEST DE AVIDEZ	>30% <30%	EDAD MATERNA	< 20 21-30 >30
PCR/ADN	Detectado No detectado	RESIDENCIA	Urbana Rural
MUJER EMBARAZADA	Seropositiva Seronegativa	CONTACTO CON GATOS (<6 MESES)	Si No
TRIMESTRE DE EMBARAZO	1 2 3	HÁBITOS DE HIGIENE (CONSUMO DE CARNE POCO COCIDA)	Siempre Frecuentemen te Ocasionalme nte Nunca

3.7 MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Para obtención de información se revisaron los expedientes de pacientes en las que se realizó estudio de serología anti-toxoplasma IgG e IgM, test de avidéz IgG toxoplasma y toxoplasma PCR-ADN por amniocentesis en los controles prenatales durante el periodo de agosto 2016 a julio 2017 en el Hospital Alfredo G. Paulson.

3.8 MATERIALES

3.8.1 RECURSOS HUMANOS

- Interno de medicina
- Tutor de trabajo de titulación
- Pacientes
- Médicos especialistas en Gineco-obstetricia del Hospital Alfredo G.

Paulson.

3.8.2 RECURSOS FÍSICOS:

- Historias clínicas
- Computadora
- Recursos de oficina
- Bibliografía

3.9 INSTRUMENTO DE EVALUACIÓN O RECOLECCIÓN DE DATOS

VARIABLE	ESCALA VALORATIVA	VARIABLE	ESCALA VALORATIVA
ANTICUERPOS	IgM: No reactivas: <0.8 Indeterminada: 0.8-<1.0 Reactivas: >1.0 IgG: No reactivas: <1.0 Indeterminado: 1.0 - < 3.0 Reactivo: >3.0	SERO-CONVERSIÓN	Si () No ()
TEST DE AVIDEZ	>80% () 70-79% () <70% ()	EDAD MATERNA	< 20 () 21-30 () >30 ()
PCR/ADN	Detectado () No detectado ()	RESIDENCIA	Urbana () Rural ()
MUJER EMBARAZADA	Seropositiva () Seronegativa () Cicatriz serológica IgG ()	CONTACTO CON GATOS (<6 MESES)	Si () No ()
TRIMESTRE DE EMBARAZO	1 () 2 () 3 ()	HÁBITOS DE HIGIENE (CONSUMO DE CARNE POCO COCIDA)	Siempre () Frecuentemente () Ocasionalmente () Nunca ()

3.10 MÉTODOLOGÍA PARA EL ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Los resultados de esta investigación fueron recolectados en una hoja de datos digital de Excel 2016 para posteriormente ser analizada en dicho programa junto al programa estadístico IBM-SPSS, realizando las tablas e ilustraciones que detallo en el siguiente capítulo.

3.11 CONSIDERACIONES BIOÉTICAS

Este trabajo de investigación al ser un estudio descriptivo no involucra intervención alguna de los sujetos. Se utilizó información obtenida a través de historias clínicas con previa autorización de dirección técnica, docencia y estadística del Hospital Alfredo G. Paulson y laboratorio del Hospital Roberto Gilbert, información que ha sido manejada con el respectivo anonimato de cada una de las pacientes.

CAPITULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Tablas, Gráficos y Resultados

Tabla 1 Seroprevalencia anti-toxoplasma en pacientes que acuden a control pre-natal. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016 – 2017.

SEROPREVALENCIA ANTI-TOXOPLASMA	CASOS	P%
PACIENTES CON INFECCIÓN PREVIA A GESTACIÓN (SEROPOSITIVAS IGG - CICATRIZ SEROLÓGICA)	4154	73%
PACIENTES QUE SEROCONVIRTIERON DURANTE LA GESTACIÓN	87	2%
PACIENTES SERONEGATIVAS	1442	25%
TOTAL	5683	100%

Los resultados de los análisis serológicos de las 5683 pacientes que acudieron a control prenatal indicaron que 4154 pacientes presentaban bajas titulaciones de IgG correspondientes a cicatriz serológica, lo que nos indica que se infectaron previo a su embarazo, las 1529 pacientes restantes fueron seronegativas en el estudio inicial, en análisis posteriores se evidenció que 87 pacientes (2%) de estas presentaron titulaciones de IgM >3 siendo indicativo de primoinfección de toxoplasmosis durante la gestación. De este grupo de pacientes, 1442 se mantuvieron seronegativas hasta el final del embarazo.

Ilustración 1 Seroprevalencia anti-toxoplasma en pacientes que acuden a control pre-natal. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016 – 2017.

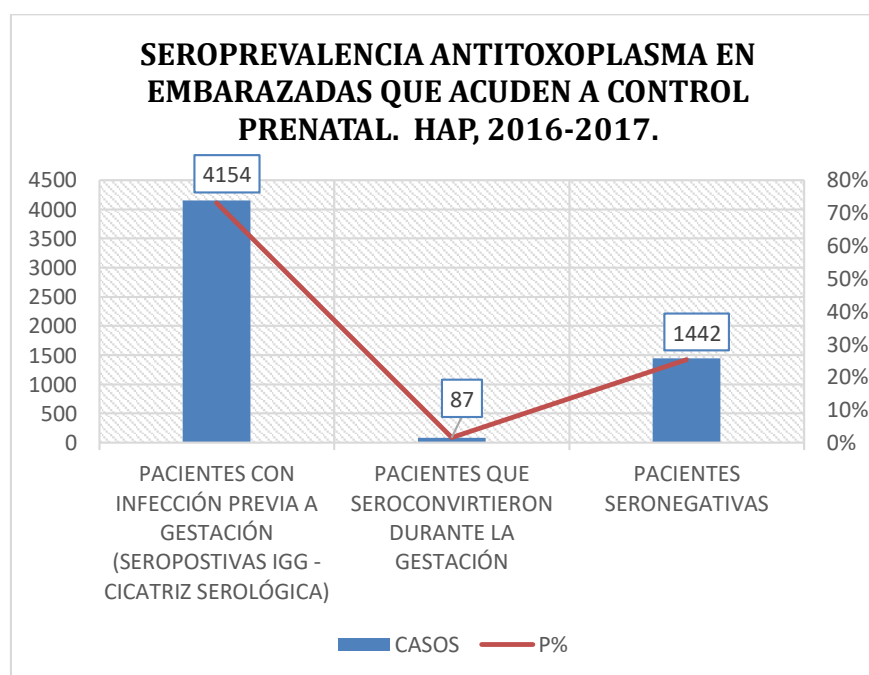


Tabla 2 Titulaciones IgG anti-toxoplasma en relación a la edad materna. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016 – 2017.

TITULACIONES IgG EN RELACIÓN A LA EDAD					
Edad materna	IgG Negativo	IgG Positivo	Total	P%	P-value
< 20 años	427	205	632	32,4%	<0.05
20-29 años	1525	1226	2751	44,6%	
>30 años	829	1471	2300	64,0%	
Total	2781	2902	5683	100%	

Estos datos nos revelan que existe una relación estadísticamente significativa entre la edad materna y la exposición a *Toxoplasma gondii* es decir, que a mayor edad materna mayor es la probabilidad de haberse infectado previamente. Podemos observar que en el grupo etario menor de 20 años de edad el 32% de las pacientes presentan títulos positivos de IgG , dentro del grupo etario de 20-29 años el 44% de las pacientes han estado expuestas a *T. gondii* y en el grupo de pacientes mayores a 30 años de edad el 64% de las pacientes presentan titulaciones positivas (>3) de IgG anti-toxoplasma.

Ilustración 2 Titulaciones IgG anti-toxoplasma en relación a la edad materna. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016 – 2017.

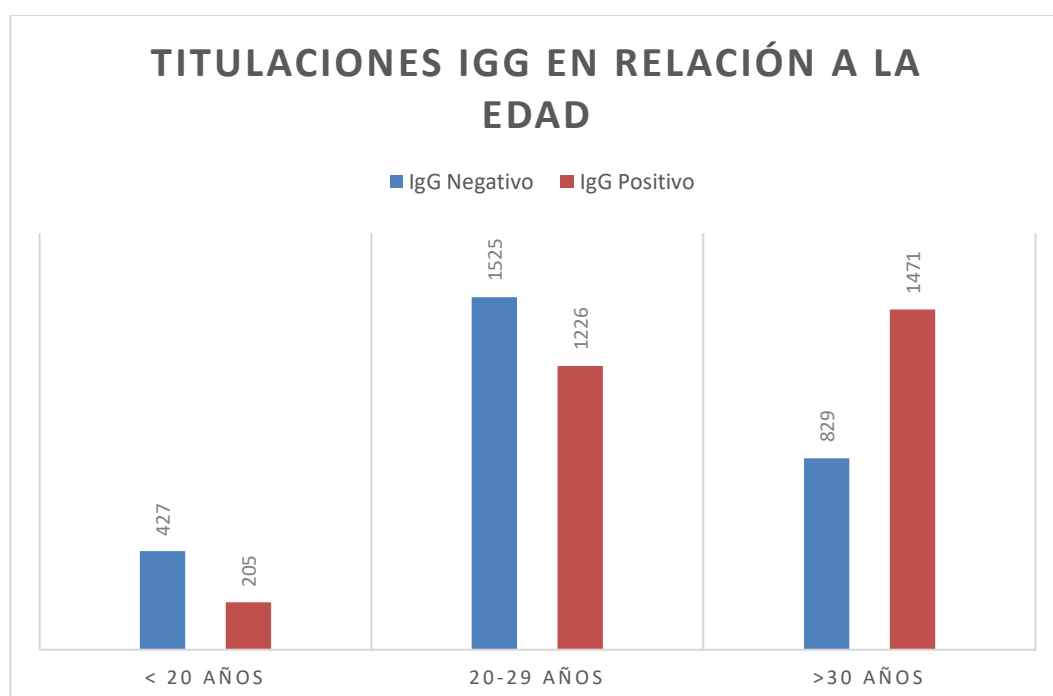


Tabla 3 Pacientes que presentaron durante la gestación cuadro clínico compatible con toxoplasmosis, titulación IgM. Hospital Alfredo G. Paulson, 2016 – 2017.

SEROLOGÍA IGM - PACIENTES SOSPECHA TOXOPLASMOSIS. HAP (2016-2017).		
IGM	CASOS	P%
NEGATIVA (< 0.8)	74	44,31%
INDETERMINADA (0.8-<1)	6	3,59%
POSITIVA (>1)	87	52,10%
TOTAL	167	100%

Dentro del grupo de gestantes que presentaron titulaciones de anticuerpos anti-IgM para toxoplasma negativos en los primeros análisis y que posteriormente desarrollaron cuadros clínicos febriles, ganglionares entre otras manifestaciones compatibles con toxoplasmosis o en quienes se evidenciaron cambios serológicos en controles subsecuentes; para descartar toxoplasmosis se realizaron nuevas valoraciones, de este grupo de 167 pacientes 87 (52%) presentaron titulaciones de IgM superiores a 3 lo que nos indica una infección aguda, 6 pacientes (3.5%) tuvieron titulaciones en rangos indeterminados que fueron descartadas posteriormente por medio del test de avidéz y 74 pacientes (44%) se mantuvieron seronegativos, en estos se estudiaron otras posibles causas del cuadro, descartando posteriormente toxoplasmosis.

Ilustración 3 Pacientes que presentaron durante la gestación cuadro clínico compatible con toxoplasmosis, titulación IgM. Hospital Alfredo G. Paulson, 2016 – 2017.

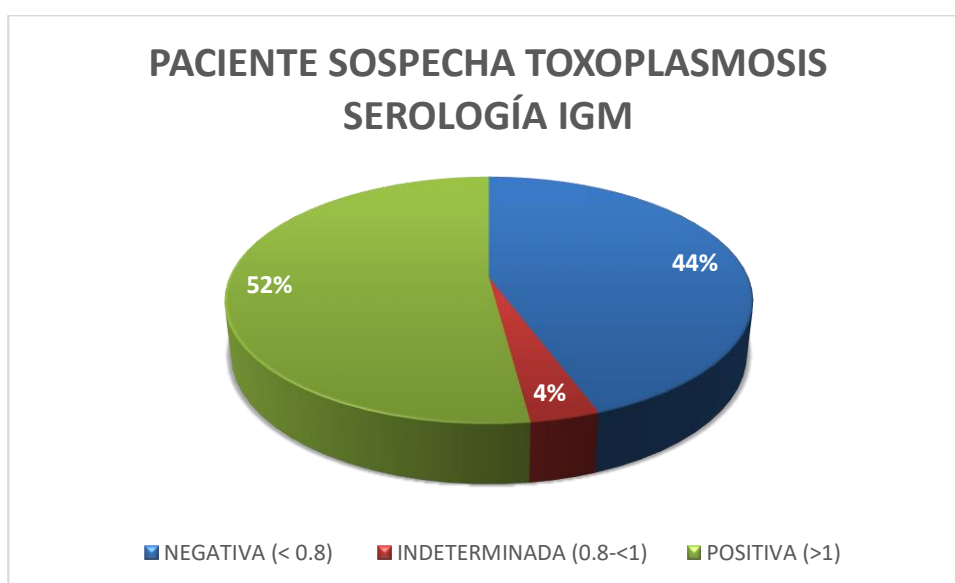


Tabla 4 Resultado de estudio TEST DE AVIDEZ IgG en embarazadas con sospecha de primo-infección por Toxoplasma. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.

TEST DE AVIDEZ	CASOS	P%
BAJA AVIDEZ (<70%)	47	28%
INDETERMINADA (70-79%)	40	24%
ALTA AVIDEZ (>80%)	80	48%
TOTAL	167	100%

Dentro del estudio de toxoplasmosis en el embarazo se incluye el test de avidéz IgG, el que nos indica que a menor porcentaje de avidéz más aguda es la infección, en el estudio de nuestras pacientes bajo sospecha de seroconversión se observó que 47 pacientes (28%) tuvieron resultados de baja avidéz (Avidéz <70%) confirmando una infección aguda, 40 (24%) presentaron porcentajes de rango indeterminado (Avidéz de 70%-79%), se inició terapia con espiramicina tempranamente por las titulaciones de IgM + el cuadro clínico de las pacientes en este rango y 80 pacientes (48%) presentaron alta avidéz (>70% de avidéz), descartando una infección reciente.

Ilustración 4 Resultado de estudio TEST DE AVIDEZ IgG en embarazadas con sospecha de primo-infección por Toxoplasma. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.

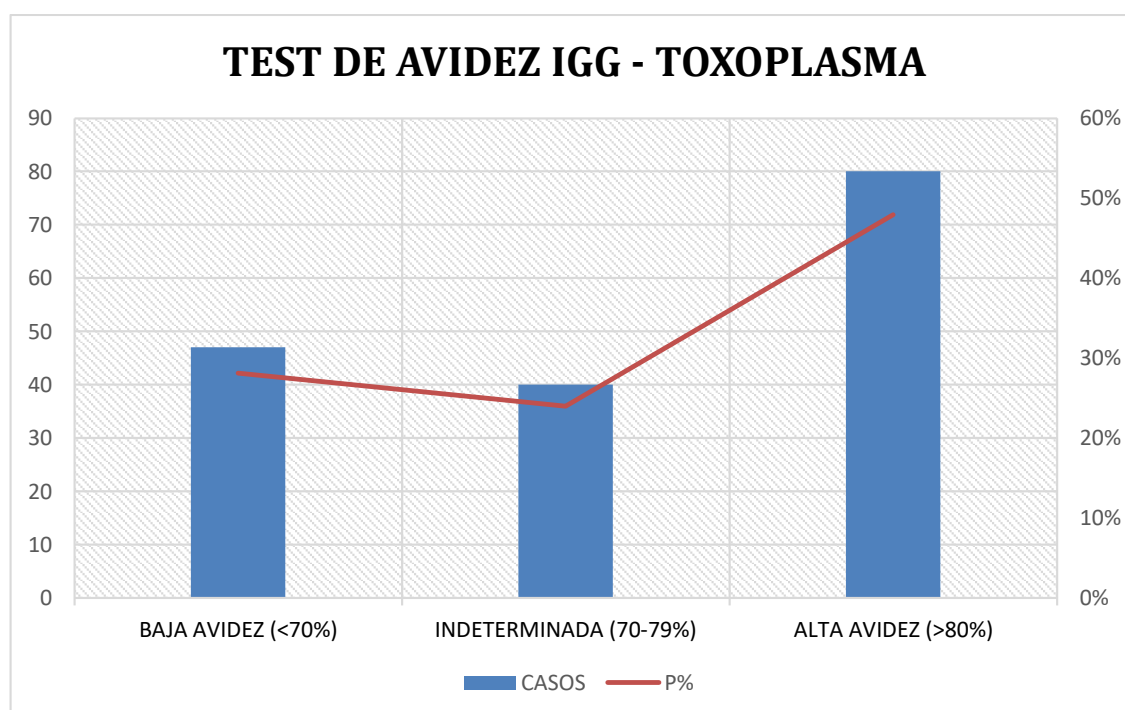


Tabla 5 Sero-conversión toxoplasmosis durante la gestación, prevalencia en función a la edad materna. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.

EDAD MATERNA	NÚMERO DE PACIENTES	PREVALENCIA PORCENTUAL
< 20 AÑOS	4	5%
20-29 AÑOS	49	56%
> 30 AÑOS	34	39%
TOTAL	87	100%

Dentro del grupo de pacientes que presentaron seroconversión durante la gestación 4 pacientes, representando el 5% de los casos, eran menores de 20 años de edad, 49 pacientes dando un porcentaje de 56% correspondían a las edades entre 20 años a 29 años y 34 pacientes correspondiente al 39% fueron pacientes mayores de 30 años de edad.

Ilustración 5 Sero-conversión toxoplasmosis durante la gestación, prevalencia en función a la edad materna. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.

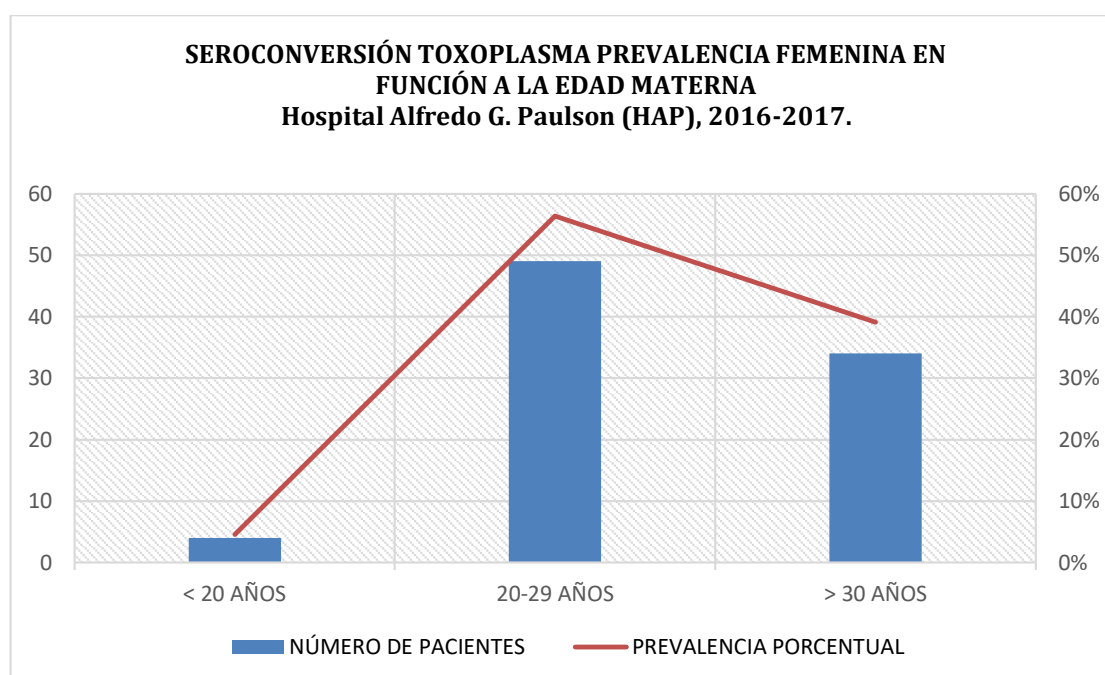


Tabla 6 Sero-conversión para toxoplasmosis durante la gestación en relación a factor de riesgo: Consumo de carne poco cocida. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.

FRECUENCIA DE CONSUMO DE CARNE POCO COCIDA	CASOS	P%
SIEMPRE	0	0%
POCO FRECUENTE	34	39%
OCASIONALMENTE	25	29%
NUNCA	28	32%
TOTAL	87	100%

Dentro del grupo de pacientes diagnosticadas con toxoplasmosis durante la gestación se determinó el grado de frecuencia de consumo de carne poco cocida, uno de los factores de riesgo más determinantes de la infección. Ninguna paciente refiere en la historia clínica el consumo permanente de carne poco cocida (0%), 34 pacientes (39%) refirieron el consumo poco frecuente de carne poco cocida, 25 pacientes correspondiente al 29% mencionó que ocasionalmente consumía carne poco cocida y 28 pacientes (32%) dijo no haber consumido nunca carne poco cocida.

Ilustración 6 Sero-conversión para toxoplasmosis durante la gestación en relación a factor de riesgo: Consumo de carne poco cocida. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.

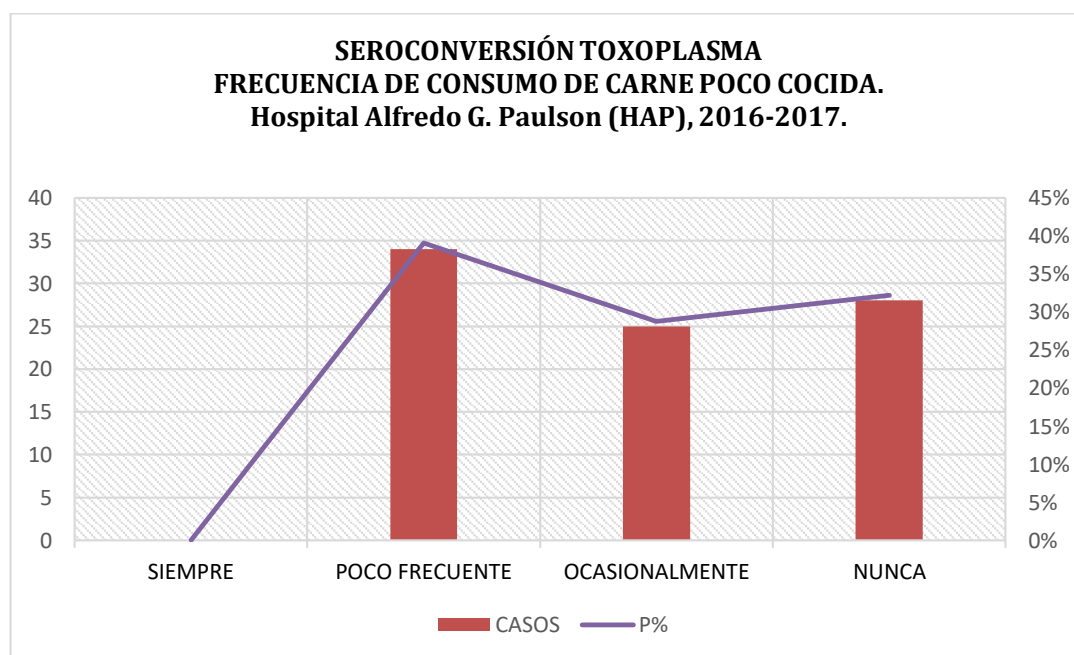


Tabla 7 Sero-conversión para toxoplasmosis durante la gestación en relación a factor de riesgo: Contacto con gatos menores de 4 meses. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.

SEROCONVERSIÓN TOXOPLASMA: CONTACTO CON GATOS < 4 MESES	N° PACIENTES	P%
SI	59	68%
NO	28	32%
TOTAL	87	100%

Dentro del grupo de las 87 pacientes que sero-convirtieron durante la gestación 59 pacientes, lo que corresponde al 68%, refieren haber tenido contacto durante la gestación con gatos menores de 4 meses de edad. Por otro lado, 28 pacientes, equivalente al 32% refieren no haber tenido contacto con gatos menores de 4 meses de edad durante la gestación.

Ilustración 7 Sero-conversión para toxoplasmosis durante la gestación en relación a factor de riesgo: Contacto con gatos menores de 4 meses. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.

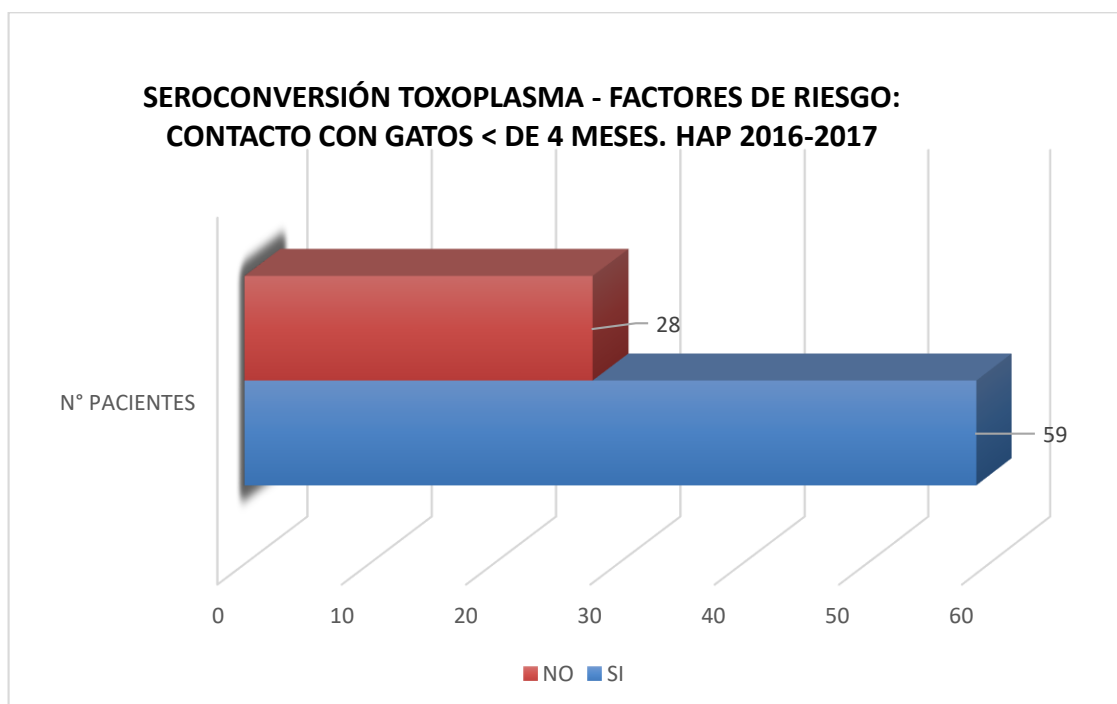


Tabla 8 Sero-conversión para toxoplasmosis durante la gestación en relación a factor de riesgo: Residencia. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.

RESIDENCIA	NÚMERO DE CASOS	P%
URBANA	50	57%
RURAL	37	43%
TOTAL	87	100%

De las 87 pacientes que presentaron seroconversión para toxoplasma durante la gestación se determinó su residencia y de estas, 50 pacientes pertenecían a áreas urbanas (correspondiente al 57%) mientras que 37 pacientes habitaban en áreas rurales (correspondiente al 43%).

Ilustración 8 Sero-conversión para toxoplasmosis durante la gestación en relación a factor de riesgo: Residencia. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.

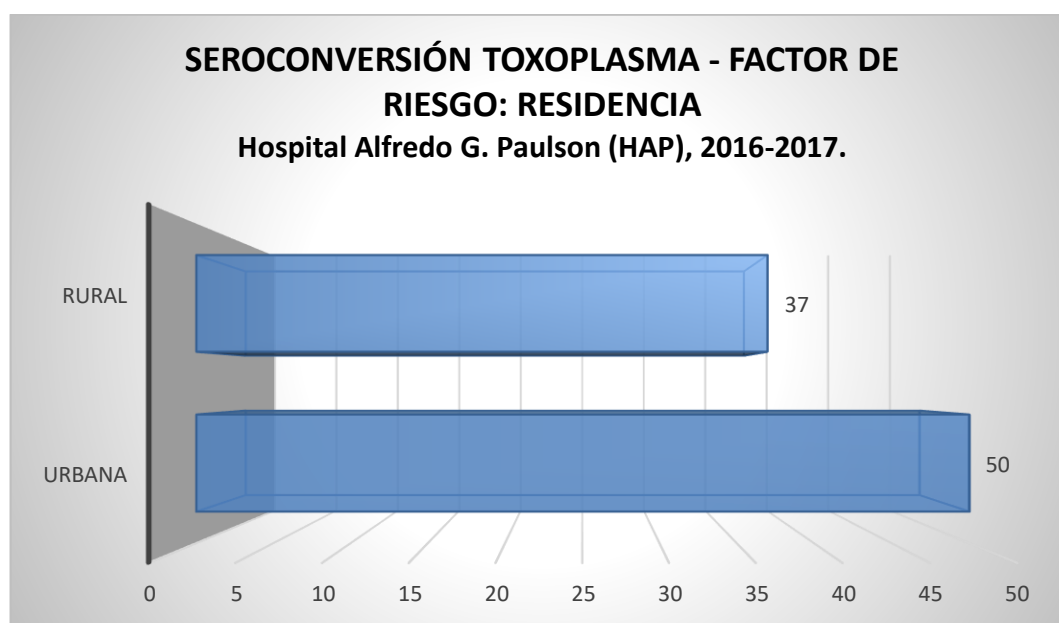


Tabla 9 Principales factores de riesgo en pacientes que presentaron seroconversión para toxoplasma durante la gestación. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.

FACTOR DE RIESGO	CASOS	P%
Edad		
< 20 años	4	3%
21-29 años	49	42%
>30 años	34	29%
Residencia		
Urbana	50	57%
Rural	37	43%
Contacto con gatos <4 meses		
Si	59	68%
No	28	32%
Hábitos (consumo de carne poco cocida)		
Siempre	0	0%
Ocasionalmente	34	39%
Poco frecuente	25	29%
Nunca	28	32%

Dentro de los factores de riesgo, los que principalmente determinaron la seroconversión de las pacientes durante la gestación fueron edad de 20-21 años (42% en relación a factor edad materna), la residencia urbana (57% en relación a factor residencia), el contacto con gatos menores de 4 meses (68%) y el consumo ocasional de carne poco cocida (39 % del factor hábitos).

Ilustración 9 Principales factores de riesgo en pacientes que presentaron seroconversión para toxoplasma durante la gestación. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.

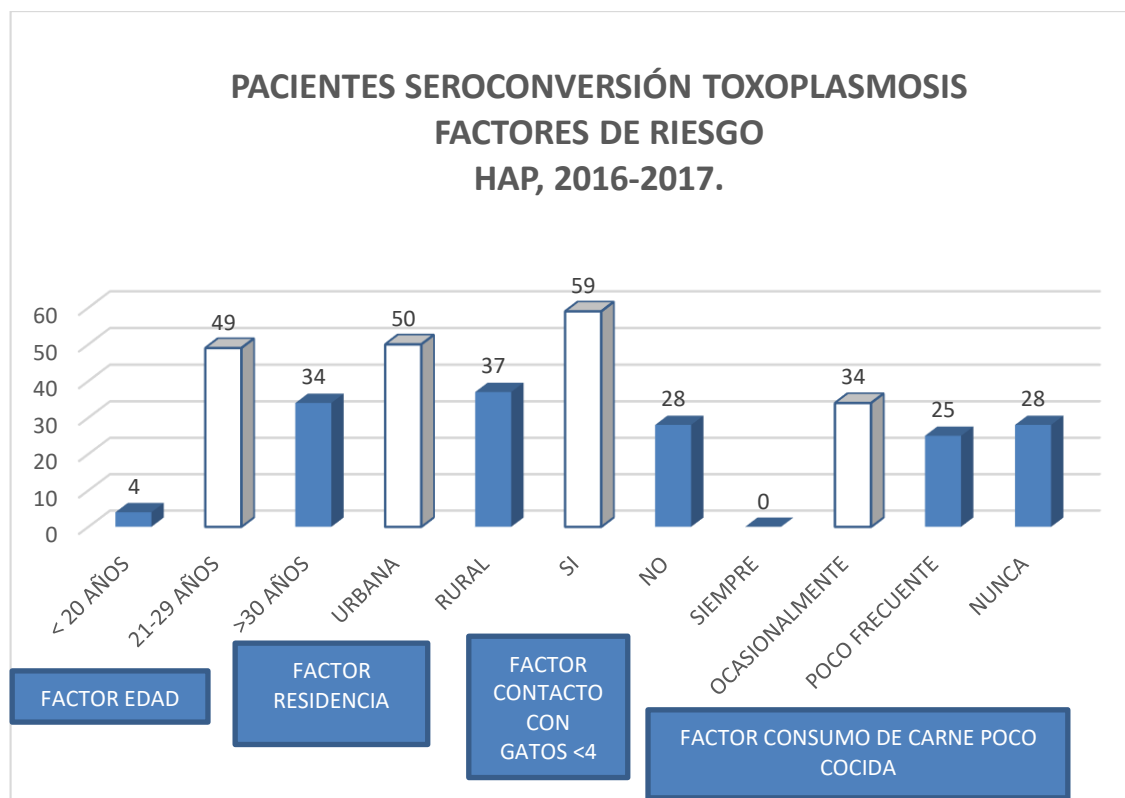


Tabla 10 Trimestres de gestación en la que se presentó la seroconversión para toxoplasmosis. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.

TRIMESTRE DE GESTACIÓN	CASOS	P%
PRIMER TRIMESTRE	27	31%
SEGUNDO TRIMESTRE	40	46%
TERCER TRIMESTRE	20	23%
TOTAL	87	100%

Dentro del grupo de pacientes que presentó seroconversión para toxoplasma durante la gestación se determinó el trimestre en que se produjo la infección. De las 87 pacientes infectadas fueron 27 las que presentaron la infección en el primer trimestre de gestación (correspondiente al 31%), 40 pacientes seroconvirtieron durante el segundo trimestre de gestación (correspondiente al 46%) y, finalmente 20 pacientes (23%) presentaron seroconversión para toxoplasma durante el tercer trimestre de gestación.

Ilustración 10 Trimestres de gestación en la que se presentó la seroconversión para toxoplasmosis. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.

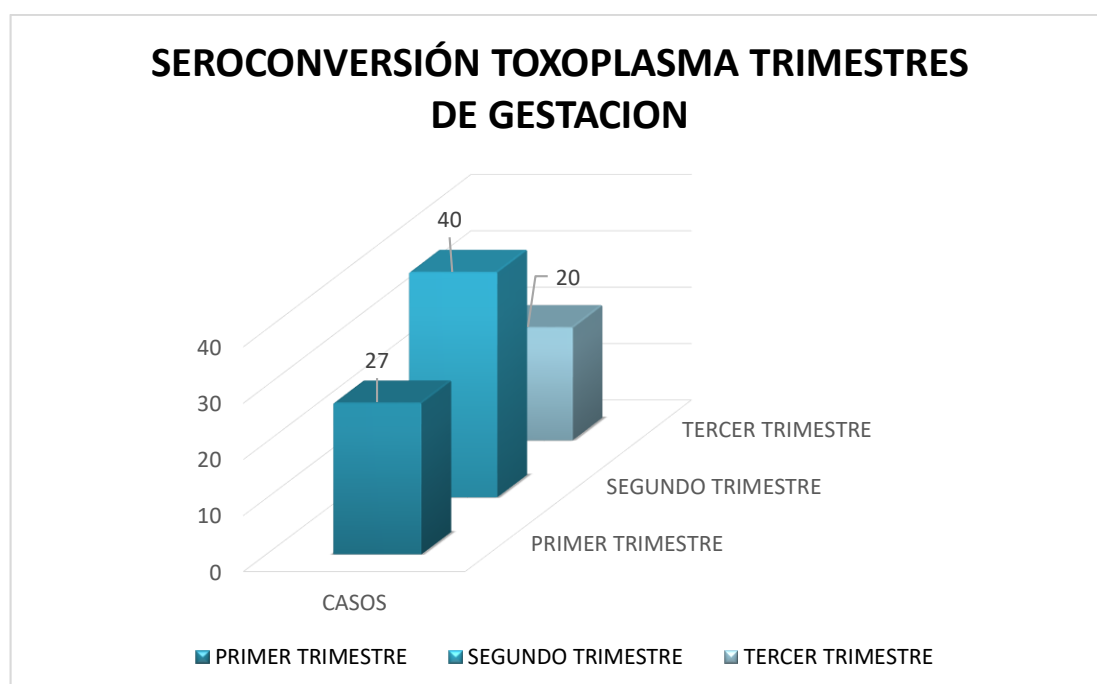
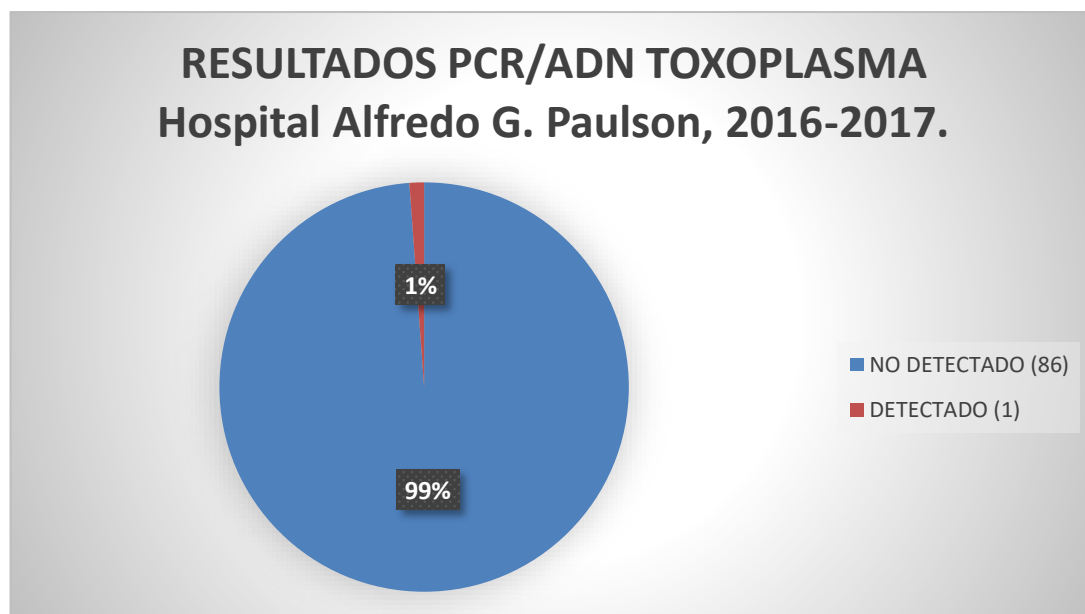


Tabla 11 Resultado de estudio PCR/ADN por amniocentesis en embarazadas con sospecha de primo-infección por Toxoplasma. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.

PCR/ADN AMNIOCENTESIS	CASOS	P%
NO DETECTADO	86	99.43%
DETECTADO	1	0.56%
TOTAL	87	100%

El siguiente paso posterior al diagnóstico de toxoplasmosis en el embarazo es el estudio de la infección fetal, dentro del grupo de 87 pacientes con diagnóstico de toxoplasmosis, en las que se dio tratamiento oportuno, se realizó por amniocentesis >18 semanas el test de PCR/ADN arrojando resultados de PCR/ADN – NO DETECTADO en 86 pacientes (99.43%) y PCR-ADN DETECTADO en una paciente (0.56%).

Ilustración 11 Resultado de estudio PCR/ADN por amniocentesis en embarazadas con sospecha de primo-infección por Toxoplasma. Hospital Alfredo G. Paulson (HAP), 2016-2017.



DISCUSIÓN

Como fue citado en el capítulo II, la infección por *Toxoplasma gondii* es altamente frecuente, su prevalencia se basa en estudios regionales. Esta infección depende de condiciones socioeconómicas, de hábitos alimentarios, de factores geográficos y climáticos y del estilo de vida de la persona en estudio.

Ecuador es un país tropical, de manera que presenta una seroprevalencia >70% en la región costa, estudios realizados dentro de la ciudad de Guayaquil señalaron que habitantes con edades promedio de 21 años presentaron un 79% de seropositividad para toxoplasma (4), tomando en cuenta que este grupo etario se encuentra en plena etapa reproductiva, adquiere gran importancia en el estudio. Otro estudio realizado en el año 2017 en mujeres en edad reproductiva que acudieron al hospital distrital de Paraguay mostro una seroprevalencia para infección antigua por toxoplasma de 63%, y en el Centro de Salud Materno Infantil de San Lorenzo se encontró una prevalencia del 66,5%. (46) Los resultados del análisis serológico en pacientes que acudieron a control prenatal al Hospital Alfredo G. Paulson durante el periodo 2016-2017 demostraron que un gran número de pacientes ya habían presentado seroconversión previa a la gestación, es decir ya se habían sensibilizado y presentaban cicatriz serológica de IgG con titulaciones negativas de IgM, de las 5683 pacientes que fueron parte de mi estudio, 4154 tenían una infección antigua por *T. gondii*, este grupo de pacientes representan el 73% de mi universo de estudio.

Tomando en cuenta el gran impacto que produce la existencia de un niño con toxoplasmosis congénita es importante el estudio de la seroconversión materna durante el embarazo para aplicar las medidas terapéuticas adecuadas con el fin de evitar la transmisión al producto de la gestación. En un estudio realizado en Guayaquil se estimó que los casos de toxoplasmosis congénita esperados al año correspondían a 147 (4); del grupo de 5683 pacientes que formaron parte de mi estudio, 1529 inicialmente se encontraban seronegativas, en controles siguientes se evidenciaron cambios en las titulaciones de anticuerpos de 167 pacientes, de estas, 87 pacientes correspondieron a primoinfección de toxoplasmosis durante la gestación correspondiendo al 2% del total de pacientes que acudieron a controles prenatales y al 52% del grupo de pacientes en los que se realizaron estudios subsecuentes para confirmar la infección durante la gestación.

Resultados similares se obtuvieron en el año 2014 en un estudio realizado en embarazadas en la provincia de El Oro donde de 250 pacientes embarazadas estudiadas se pudo observar que 0.8% dio como resultado IgG (-) y IgM(+) con posteriores positivizaciones de IgG, lo que se interpreta como inicio de la infección de toxoplasmosis (18). Otro estudio similar que se realizó en el 2014 en Brasil mostró que del grupo de embarazadas estudiadas, el 0,41% seroconvirtió durante la gestación. (47) Otros estudios en Brasil realizados en el año 2015 indican una seroprevalencia de la infección aguda para *Toxoplasma gondii* en mujeres embarazadas de 0,9%, resultados similares se encontraron en Ceará y en Rio Grande del Norte con una prevalencia de 0,5% y en el noroeste de Brasil se encontró infección aguda en el 0,7% de los casos. (48) Lo que nos indica que el porcentaje de seroconversión es baja, aunque en nuestro estudio un poco más alta que en los comparativos. Estos resultados deben ser siempre relacionados al trimestre de gestación por la posible transmisión fetal y efectos en el producto.

En Francia, con el objetivo de mejorar la prevención primaria se realizó un estudio de casos y controles comparando las pacientes que tuvieron pruebas negativas con las que seroconvirtieron durante la gestación, obteniendo información de las pacientes sobre factores de riesgo determinando que los principales factores de riesgo resultaron ser los hábitos de higiene de manos deficiente y el consumo de carne mal cocida, por otro lado, no se halló relación importante entre el contacto o no con gatos y la seroconversión durante la gestación. (9) En mi investigación estudié los factores de riesgo de las pacientes sero-convertidas, incluyendo edad materna, residencia, contacto con gatos menores de 4 meses y el factor de hábitos de consumo de carne poco cocida, con diferentes escalas valorativas evidenciando que dentro de los grupos etarios (<20 años, de 21-29 años y > 30 años) el principal que presentó seroconversión fue el comprendido entre 21 a 29 años de edad (42%), en cuanto al factor residencia, fue el grupo urbano (57%) el que más sero-convirtió, en relación al factor contacto con gatos menores de 4 meses de edad el grupo de pacientes que presentó seroconversión refirió si haber tenido contacto (68%), aunque no está claramente establecida si este factor podría ser un real causal de infección, ya que muchas fuentes refieren que no lo es. (7) Finalmente, en lo correspondiente a consumo de carne poco cocida el grupo que mencionó consumir de manera ocasional (39%) carne poco cocida, resulto ser el grupo más afectado.

Se conoce que las manifestaciones clínicas de toxoplasmosis en una persona inmunocompetente pueden pasar desapercibidas, la embarazada puede encontrarse asintomática aun cuando la infección avanza. Esta característica hace importante los controles posteriores en pacientes susceptibles (seronegativas). El trimestre de la gestación en la que se produce la seroconversión adquiere gran importancia por las graves consecuencias que, de transmitirse al feto, podría producirse en este. En mi trabajo descubrí que dentro del grupo de mujeres que presentaron seroconversión el principal trimestre en la que se produjo esta fue el segundo trimestre, lo que representó el 46% del grupo de estudio. Está documentado que el riesgo total de transmisión durante la gestación es aproximadamente de un 40% en este trimestre de la gestación, (12) del 2% en el primer trimestre y del 60-65% en el tercer trimestre. Estas probabilidades se reducen de forma significativa cuando se realiza un tratamiento oportuno. (19) En el Hospital Alfredo G. Paulson se realizan estudios continuos con el fin de detectar una primoinfección por toxoplasma, que una vez diagnosticada determina el inicio de la terapéutica oportuna con el fin de evitar la transmisión al producto de la gestación, el fármaco utilizado es espiramicina. Estudios de cohortes demostraron que el tratamiento con este fármaco solo, es igual de efectivo que el uso de pirimetamina-sulfonamida (43) por lo que es la espiramicina el tratamiento que se administra en esta institución. El fin del diagnóstico y tratamiento precoz de toxoplasmosis en el embarazo es, como se ha mencionado previamente, evitar la infección en el feto. Esta se comprueba inicialmente por técnicas de PCR/ADN que se realizan por amniocentesis después de las 18 semanas de gestación, estudios demostraron que esta prueba tiene una sensibilidad de 83% y especificidad del 98% (37); de las 87 pacientes seroconvertidas, en una paciente se detectó PCR/ADN – Toxoplasma, lo que representa el 0.56% del total de pacientes seroconvertidas en las que se produjo la infección fetal.

CAPITULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

CONCLUSIONES

1. El estudio de Toxoplasmosis es importante en la mujer en edad reproductiva, principalmente en la mujer embarazada si esta es seronegativa.
2. El presente estudio reveló que la mayor parte de pacientes en etapa de gestación presentaron una infección antigua para toxoplasma, por lo tanto, ese grupo de pacientes estaban fuera de riesgo de producir toxoplasmosis congénita.
3. La edad materna cumple un rol importante, el grupo etario que seroconvirtió durante la gestación fue principalmente el comprendido entre 21 y 29 años.
4. Un porcentaje significativo de pacientes en etapa reproductiva son seronegativas para toxoplasma durante la gestación.
5. La prevalencia de la enfermedad aumenta con la edad, a menor edad es menos probable que haya estado en contacto con toxoplasma y se haya infectado previamente lo que pone a la paciente en el grupo de riesgo.
6. El estudio subsecuente es importante para valorar la posible seroconversión durante la gestación de pacientes cuyos exámenes serológicos iniciales fueron negativos.
7. El trimestre en el que se evidenció el mayor porcentaje de seroconversión fue el segundo.
8. La residencia juega un rol importante en la primoinfección por toxoplasma durante la gestación, en esta investigación se demostró que el principal grupo afectado fue el urbano.
9. Los hábitos del paciente son de interés en el estudio de toxoplasmosis, las pacientes seroconvertidas en su mayoría mencionaron consumir de manera ocasional carne poco cocida.
10. La posibilidad de producirse toxoplasmosis congénita es mínima si se aplican las medidas diagnósticas y terapéuticas apropiadas.

RECOMENDACIONES

1. Fomentar la educación en la salud en pacientes gestantes explicándoles la importancia de los controles prenatales consecutivos en busca de evidenciar cualquier alteración que se produzca en el embarazo incluyendo patologías infecciosas como la que se ha descrito en el presente trabajo.
2. Compartir con la población el conocimiento para prevenir esta infección con el fin de obtener modificaciones en hábitos y estilos de vida que actúan como factores de riesgo en los pacientes aun conociendo que estos se encuentran fuertemente impregnados a ellos al ser parte muchas veces de su cultura.
3. Compartir los resultados de esta investigación con instituciones públicas y privadas que estén involucradas con la mujer en etapa de gestación con el fin de fomentar la prevención, diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de toxoplasmosis.

CAPITULO VI: BIBLIOGRAFÍA

1. Ronquillo TF. Medicina tropical. Cuarta ed. Pino , editor. Guayaquil: eduQuil; 2014.
2. Rodriguez LG. Resultados perinatales y manejo de las pacientes con seroconversión para toxoplasma durante la gestación. Revista Oficial de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. 2016 Mayo; 5(59).
3. Artigas RS. La toxoplasmosis observada como un problema no resuelto. Revista cubana de investigación Biomédica. 2016 Abril.
4. Fernández T. Estudio seroepidemiológico para estimar el riesgo de infección congénita por *Toxoplasma gondii* en Guayaquil, Ecuador. Revista de patología tropical. 2014 Junio; 43(2).
5. AH H. Carga de la enfermedad de la toxoplasmosis congénita. Sociedad de enfermedades infecciosas de américa. 2007 Junio; 44(11).
6. Gunturis ML. Toxoplasmosis cerebral congénita, Zika y Chikungunya. Biomédica. 2017 Mayo; 38(2).
7. P MA. Enfermedades infecciosas. In Gonzales J, editor. Obstetricia. 6th ed.: Elsevier Masson; 2013. p. 752.
8. Carlo C. Conns Current Therapy. 1st ed. Columbus: Elsevier Saunders; 2018.
9. L H. An innovative survey underlining the significant level of contamination by *Toxoplasma gondii* of ovine meat consumed in France. Revista internacional de Parasitología. 2010 Febrero; 40(2).
10. L DM. Toxoplasmosis transmitida por el agua, Brasil, del campo al gen. Emergency infect disease. 2006 Dec; 2.
11. JS R. Toxoplasmosis: Enfermedad infecciosa del feto y del recién nacido Filadelfia: Elsevier Sauders; 2016.
12. Palmezano JM. Infección por *Toxoplasma*: Panorama actual. Spei Domus. 2015 Abril; 11(22).
13. Peyron F. Toxoplasmosis. In Klein R&. Enfermedades infecciosas del feto y bebé recién nacido.: Elsevier Saunders; 2016. p. 949-1042.
14. Shariff M. Seroprevalencia de IgG e IgM anti- *Toxoplasma* en individuos que fueron remitidos a laboratorios médicos en la provincia de Mazandaran, norte de Irán. Revista de Infección y Salud Pública. 2016 Enero; 9(1).

15. Artigao FB. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita. *Anales de pediatría*. 2013 Enero; 2(79).
16. S R. Seroprevalence and risk factors of *Toxoplasma gondii* infection among pregnant women in Trinidad and Tobago. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2008 Marzo; 23(3).
17. Botero D. Toxoplasmosis. In Cabas TR, editor. *Parasitosis humanas*. Medellín: CIB; 2012. p. 351-376.
18. Lam-Vivanco A. *Toxoplasma gondii* en mujeres embarazadas en la provincia de El Oro, 2014. *Revista ciencia UNEMI*. 2016 Diciembre; 9(21).
19. Cofré F. Síndrome TORCH: Enfoque racional del diagnóstico y tratamiento pre y post natal. *Revista chilena de infectología*. 2016 Marzo; 11(33).
20. Camacho M. Toxoplasmosis. In Rozman Fy. *Medicina interna*.: Elsevier España; 2016. p. 2257-2261.
21. Hernandez NR. Conocimiento sobre toxoplasmosis de las mujeres en edad fértil de un consultorio médico en Trinidad. *revista Cubana de Medicina General Integral*. 2014 Enero; 2(30).
22. Boyer KM. Toxoplasmosis. In Harrison C. *El libro de texto de Feigin y Cherry sobre enfermedades infecciosas pediátricas*.: Elsevier, inc; 2018. p. 2208-2223.
23. MD SK. Infecciones parasitarias. In Nadel My. *Libro de Texto de Murray y Nadel de Medicina Respiratoria*.: Elsevier Saunders; 2016. p. 682-698.
24. Dardé L. *Toxoplasma* y toxoplasmosis. EMC. 2013 Marzo; 48(1).
25. Santamaría CF. Actualización Toxoplasmosis. Servicio de Obstetricia y Ginecología Hospital Universitario Virgen de las Nieves Granada. 2015 Marzo.
26. Dockrell H. Enfermedades infecciosas. In Walker BR. *Principios y práctica de la medicina de Davidson*.: Elsevier limited; 2014. p. 293-386.
27. Roberts DJ. Aspectos hematológicos de las enfermedades infecciosas. In Hoffman R. *Hematología: Principios básicos y práctica*.: Elsevier; 2018. p. 2278-2303.
28. Muñoz-Roldan M. Toxoplasmosis. In Farrar J. *Enfermedades tropicales de Manson*.: Elsevier Limited; 2014. p. 652-653.
29. Chan PA. Toxoplasmosis. In Ferri FF. *Asesor clínico de Ferri*.: Elsevier Inc; 2018. p. 1287-1290.
30. MB B. Toxoplasmosis. In Cecil G&. *Tratado de medicina interna*.: Elsevier España; 2017. p. 2125-2133.

31. Vries LSd. Genotype of 86 *Toxoplasma gondii* isolates associated with human congenital toxoplasmosis, and correlation with clinical findings. In Volpe J. Neurología del recién nacido de Volpe.: Elsevier; 2018. p. 973-1049.
32. Cortez CT. Toxoplasmosis congénita, reporte de casos. Rev Soc Bol Ped. 2014 Marzo; 1(53).
33. Dard C. Relevance of and New Developments in Serology for Toxoplasmosis. Trends in Parasitology. 2016 Junio; 32(6).
34. F RG. Epidemiología y estrategias de diagnóstico para toxoplasmosis. Revista de Clínica y microbiología. 2012 Abril; 25(2).
35. Franco A. Infecciones parasitarias. In James. Embarazo de alto riesgo.: Elsevier; 2011. p. 543-562.
36. Montoya JG. *Toxoplasma gondii*. In Mandell. Enfermedades infecciosas principios y práctica.: Elsevier España ; 2016. p. 3960.
37. Azevedo dO. Desempeño del Análisis de Reacción en Cadena de la Polimerasa del Fluido Amniótico de Mujeres Embarazadas para el Diagnóstico de la Toxoplasmosis Congénita: Revisión Sistemática y Metanálisis. Pubmed. 2016 Apr; 11(4).
38. YA M. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. Pediatrics. 2017 Febrero; 139(2).
39. Michaels MG. Toxoplasmosis congénita, sífilis, malaria y tuberculosis. In Gleason CA. Enfermedades del recién nacido de Avery.: Elsevier; 2018. p. 527-552.
40. Kronman MP. Enfermedades infecciosas. In Marcdante. Nelson Essentials of Pediatrics.: Elsevier Inc; 2018. p. 361-466.
41. C P. Toxoplasmosis en el embarazo: Prevención, detección y tratamiento. JOGC. 2013 Enero; 35(1).
42. McLeod R. Toxoplasmosis. In Stanton K. Tratado de pediatría de Nelson.: Elsevier; 2016. p. 1806-1817.
43. Hx W. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Anti-*Toxoplasma gondii* Medicines in Humans. Plos one. 2015 Septiembre; 10(9).
44. C P. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. Sociedad de Obstetras y Ginecólogos de Canadá. 2013 Apr; 35(1).
45. Aronson J. Pirimetamina. In Aronson J. Los efectos secundarios de las drogas de Meyler.: Elsevier BV; 2016. p. 1061-1066.

46. Feldman DM. Toxoplasmosis, parvovirus y citomegalovirus en embarazo. In Oxybo AO. Clinical screening and diagnosis.: Elsevier; 2016. p. 446.
47. Romero DA. Seroprevalencia y factores de riesgo asociados a la toxoplasmosis en mujeres en edad reproductiva que acudieron al Hospital Distrital de Lambaré, Paraguay. Mem. Inst. Investig. Cienc. Salud. 2017 noviembre; 15(3).
48. Guerra-Sanches F. Toxoplasmosis aguda en embarazadas asintomáticas de Rio de Janeiro, Brasil. Rev Med Hered. 2014 Octubre; 25(4).
49. Casa TJ. Prevalencia de toxoplasmosis en gestantes atendidas en dos centros de referencia en una ciudad del Nordeste, Brasil. Revista brasileña de ginecología y obstetricia. 2015 Febrero; 37(2).