

Toxoplasmosis congénita en España, presente y futuro



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE CIENCIA
E INNOVACIÓN



Instituto de Salud Carlos III

Centro Nacional
de Microbiología

Centro Nacional de Microbiología (CNM)
Instituto de Salud Carlos III
Ministerio de Ciencia e Innovación

Carretera Majadahonda - Pozuelo km. 2.

28220 Majadahonda, Madrid (España)

Catálogo general de publicaciones oficiales:

<https://cpage.mpr.gob.es/>

Para obtener este informe de forma gratuita en Internet:

<https://publicaciones.isciii.es/>



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>.

Edita: Centro Nacional de Microbiología; Instituto de Salud Carlos III; Ministerio de Ciencia e Innovación

Diseño y maquetación: Editorial MIC. Octubre 2022

N.I.P.O. pdf: 834220192

N.I.P.O. e-pub: 834220205

I.S.B.N.: No (Free online version)

Cita sugerida:

de Fuentes Corripio, Isabel (coord.). Toxoplasmosis congénita en España, presente y futuro. Madrid; Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Microbiología, 2022. DOI: 10.4321/repisalud.15501. Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.12105/15501>.

COORDINADOR EDITORIAL

Isabel de Fuentes Corripio (ifuentes@isciii.es). Unidad de Toxoplasmosis y Protozoos intestinales. Laboratorio de Referencia e Investigación en Parasitología, Centro Nacional de Microbiología, ISCIII.

COLABORADORES AUTORES

Baquero Artigao, Fernando. Servicio de Pediatría, Hospital U. La Paz. Madrid

Cano Portero, Rosa M^a. Departamento de Enfermedades Transmisibles, Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. Madrid

Carmona, Rocío. Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. Madrid

Carreras Abad, Clara. Servicio de Pediatría, Hospital U. Germans Trias i Pujol. Badalona

Celis Giraldo, Daniel. Centro de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad del Quindío. Colombia

de Fuentes Corripio, Isabel. Unidad de Toxoplasmosis y Protozoos intestinales. Laboratorio de Referencia e Investigación en Parasitología, Centro Nacional de Microbiología. ISCIII. Majadahonda, Madrid

de la Calle, María. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital U. La Paz. Madrid

Estévez Reboredo, Rosa M^a. Unidad de Zoonosis, Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII. Madrid

Flores, María Delmans. Laboratorio de Referencia e Investigación en Parasitología, Centro Nacional de Microbiología. ISCIII. Majadahonda, Madrid

Frick, M. Antoinette. Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría, Hospital U. Vall d'Hebron. Barcelona

Gómez Marín, Jorge Enrique. Centro de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad del Quindío. Colombia

Goncé, Anna. Servicio de Medicina Materno-Fetal, Hospital Clínic. Barcelona

Guarch Ibañez, Borja. Servicio de Pediatría, Hospital U. Dr. Josep Trueta. Girona

Martín Begué, Nieves. Unidad de Oftalmología Pediátrica, Hospital U. Vall d'Hebron. Barcelona

Mejía Oquendo, Manuela. Centro de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad del Quindío. Quindío, Colombia

Montoya Matute, Ana. Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid. Madrid

Miró Corrales, Guadalupe. Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid. Madrid

Pérez Rivilla, Alfredo. Servicio de Microbiología, Hospital U. 12 Octubre. Madrid

Rubio Muñoz, Jose Miguel. Laboratorio de Referencia e Investigación en Parasitología, Centro Nacional de Microbiología. ISCIII. Majadahonda, Madrid

Índice

PRÓLOGO	7
INTRODUCCIÓN	9
CAPÍTULO I Toxoplasmosis congénita enfermedad de declaración obligatoria (EDO), situación actual en España	11
CAPÍTULO II <i>Toxoplasma gondii</i> , animales y medio ambiente: principales vías de transmisión	17
CAPÍTULO III Toxoplasmosis en la mujer, consulta pregestacional y prevención primaria	29
CAPÍTULO IV Tratamiento de la toxoplasmosis en la embarazada y de la infección fetal	33
CAPÍTULO V Aspectos generales de la infección congénita por <i>Toxoplasma gondii</i> en el niño	41
CAPÍTULO VI Toxoplasmosis ocular, consecuencias a largo plazo de la toxoplasmosis congénita	49
CAPÍTULO VII Proyecto REIV-TOXO: estudio de toxoplasmosis congénita en España	57
CAPÍTULO VIII El diagnóstico microbiológico convencional de la toxoplasmosis en la embarazada y niño	63
CAPÍTULO IX Diagnóstico de referencia de la toxoplasmosis y nuevas técnicas diagnósticas	77
CAPÍTULO X Inmunidad y vacunas frente a <i>Toxoplasma gondii</i>	95
CAPÍTULO XI El cribado de la toxoplasmosis congénita: Panorama internacional	109
CAPÍTULO XII ¿Cribado sí o cribado no?	119
AUTORES	131
EPÍLOGO	141
AGRADECIMIENTOS	141

Prólogo

Si bien en el siglo XXI aún siguen existiendo grandes diferencias entre los países del norte y los del hemisferio sur menos favorecidos, en cuanto a la morbilidad y mortalidad que ocasionan las enfermedades transmisibles, la reciente pandemia causada por un nuevo virus ha puesto de manifiesto de manera categórica que las enfermedades infecciosas continúan siendo una importante amenaza y causa de muerte a nivel mundial. Por tanto, hoy más que nunca, se deben implementar las políticas públicas de vigilancia, prevención y control de todas ellas, constituyendo una prioridad de primer orden en cualquier sociedad avanzada.

Se estima que, aproximadamente, la quinta parte de la población mundial vive sin acceso a ningún tipo de atención médica, lo que supone la ausencia de tratamientos antimicrobianos, vacunas o cualquier otro tipo de medicamento sintomático. Esto ocurre, sobre todo, en lugares donde existen crisis prolongadas ocasionadas por sequías, hambrunas, conflictos bélicos y/o desplazamientos poblacionales. Por tanto, sin duda alguna, la pobreza continúa siendo la enfermedad de mayor letalidad y así lo describe la OMS. En los países de menor nivel socio-sanitario, se sabe que los problemas relacionados con la salud surgirán incluso antes del nacimiento del individuo. Esta situación, además, puede agravarse con el calentamiento global y el cambio climático que va a ocasionar, presumiblemente, un aumento de los desastres naturales, siempre con peores consecuencias para la población más desfavorecida. Es por ello que debemos trabajar, en la medida de lo posible, para minimizar los riesgos y estar preparados ante cualquier desafío de naturaleza infecciosa.

La toxoplasmosis es una enfermedad de alta prevalencia y distribución mundial que puede cursar de forma asintomática, aunque también puede ocasionar clínica grave en personas inmunocomprometidas e incluso ser mortal, fundamentalmente cuando afecta a la etapa fetal. La toxoplasmosis congénita puede causar graves afecciones en los niños, en España pasó a ser de declaración obligatoria en 2015 pero aún a día de hoy se considera una zoonosis de incidencia desconocida y se encuentra infradiagnosticada en todo el territorio.

Este libro aglutina una valiosa información desde la perspectiva “*Una salud*” contando con la visión de diferentes profesionales implicados en el área: clínicos, epidemiólogos y microbiólogos, lo que proporciona una perspectiva altamente enriquecedora y de gran utilidad para todos aquellos profesionales interesados en esta temática. Queda mucho por hacer para comprender el problema en toda su magnitud: se precisan mejoras en el diagnóstico, en la caracterización molecular del parásito y en el estudio de su ciclo vital para comprender los mecanismos de transmisión. Sólo así se podrán establecer de forma eficaz actuaciones preventivas y de control en la gestante. En cualquier caso, este libro describe todos estos temas de una manera clara y precisa, lo que va a contribuir a un mayor conocimiento de la enfermedad, repercutiendo, por consiguiente, en una mejora en la salud de la población, que es en definitiva nuestro objetivo y lo que más nos preocupa a los profesionales que nos dedicamos a trabajar en Salud Pública.



Isabel Jado García
Directora del Centro Nacional de Microbiología

Introducción

La toxoplasmosis es una zoonosis cosmopolita que afecta aproximadamente a un tercio de la población mundial. Esta enfermedad presenta importantes repercusiones, principalmente en pacientes inmunocomprometidos y en casos congénitos, con una morbilidad y mortalidad asociada bien documentada. En los casos congénitos hay que destacar que las mujeres infectadas durante el embarazo generalmente no presentan síntomas, o son leves, pero la consecuencia de la transmisión al hijo puede ser grave originando abortos, alteraciones neurológicas o lesiones oculares severas. No obstante, tenemos evidencias claras de que la prevención, el diagnóstico y el tratamiento temprano son altamente beneficiosos, como se ha demostrado en diversos estudios.

A pesar de lo expuesto, la toxoplasmosis congénita frecuentemente es una enfermedad desatendida y, aunque es de declaración obligatoria en España, se reconoce que está infra-diagnosticada, infranotificada y en muchos ámbitos no es bien conocida. Ante esta situación se ha impulsado la iniciativa del Grupo Español de Trabajo en Toxoplasmosis (GET-TOXO), que auna a diferentes especialistas, de carácter multidisciplinar y aplicado al conocimiento epidemiológico en el ámbito humano y animal, a la mejora del diagnóstico, prevención y control. Su actividad ha abocado al desarrollo del Proyecto *Toxoplasmosis congénita en España: Estudio colaborativo multidisciplinar sobre la situación epidemiológica actual, retos y propuestas de mejora en prevención y diagnóstico*. (Proyecto de Investigación de Salud FIS AESI PI21CIII/00031. Fondo Investigación Sanitaria, ISCIII, Ministerio Ciencia e Innovación), que apoya la presentación de este libro.

De esta forma, con la participación de profesionales e investigadores de los Centros Nacionales de Microbiología y Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III, de diferentes hospitales del Sistema Nacional de Salud, de la Universidad Complutense de Madrid y de instituciones internacionales, todos ellos involucrados en el estudio de la toxoplasmosis, se realizó en septiembre de 2021 la *"I Jornada Nacional de Toxoplasmosis: Toxoplasmosis congénita en España, presente y futuro"*, que puede ser visualizada en el canal Youtube del ISCIII (<https://www.youtube.com/c/InstitutodeSaludCarlosIII>) , <https://youtu.be/lZgVou7y2QY>. El interés suscitado en el ámbito sanitario y docente nos llevó a organizar la presente publicación para el impulso del conocimiento.

Esta publicación se aborda desde una visión amplia, actualizada y multidisciplinar con la perspectiva de *"Una Salud"*, concepto surgido de la consideración de la protección de la salud pública mediante la prevención y control de patógenos en la interfaz entre el hombre, el animal y el medio ambiente apoyado por la OMS, FAO y OIE. El concepto *"Una Salud"* fomenta que los distintos sectores implicados compartan datos epidemiológicos, clínicos y de laboratorio.

En este sentido, el objetivo general pretendido en el libro es la actualización de los conocimientos de la toxoplasmosis congénita (TC) en España, presentando aspectos epidemiológicos, clínicos, microbiológicos y diagnósticos, terapéuticos, de prevención y control, mostrando las posibilidades de las intervenciones en salud pública, la pertinencia del cribado prenatal, el panorama internacional y los retos futuros.

Para ello, los diferentes autores inciden principalmente en los siguientes puntos:

- Describir la situación epidemiológica actual de la TC en España, las principales fuentes de infección y control en el ámbito de la salud pública.
- Detallar el impacto que tiene la infección sobre los huéspedes intermediarios y definitivos, y las vías de transmisión al hombre.
- Actualizar los conocimientos en los aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos de la TC.
- Describir las consecuencias a largo plazo de la TC.

- Exponer los métodos rutinarios, de referencia y nuevas técnicas de diagnóstico microbiológico de la toxoplasmosis.
- Describir los aspectos de la inmunidad y la situación del desarrollo de vacunas.
- Debatir la situación del cribado prenatal en España.
- Conocer el escenario internacional y la experiencia de otros países con programas de cribado bien establecidos.

Son muchos y diversos los retos futuros y aspectos que se deberán estudiar e investigar para valorar las medidas sanitarias y el control. El conocimiento de la incidencia y prevalencia real de la toxoplasmosis en el ámbito humano y animal, la mejora de las técnicas diagnósticas y la caracterización molecular de aislados de *T. gondii* en el hombre, animales y alimentos, y su relación con la patología, la identificación de reservorios naturales, vías de transmisión y estimación de su potencial zoonótico, el desarrollo de vacunas y medidas preventivas, entre otros factores, que apoyen en la toma de decisiones y la implementación de estrategias de salud pública acordes a las circunstancias epidemiológicas.

Esperamos que esta publicación satisfaga las expectativas creadas, contribuya a una mayor comprensión de la toxoplasmosis en sus diferentes ámbitos, e invite al planteamiento de mejoras en el conocimiento y la investigación de la TC. El objetivo final del libro es estimular el interés por esta enfermedad y la comprensión de su diversidad y complejidad, abocando a las oportunas actuaciones médicas y de salud pública.

Muchas gracias por su tiempo y atención.



Isabel de Fuentes Corripio
Coordinadora
Unidad de Toxoplasmosis y Prot.intestinales
Centro Nacional de Microbiología
Instituto de Salud Carlos

Capítulo I

Toxoplasmosis congénita enfermedad de declaración obligatoria (EDO), situación actual en España

Rosa M^a Estévez Reboredo¹, Rocío Carmona¹, Rosa Cano Portero^{1,2}

¹Área de Análisis de Vigilancia Epidemiológica. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

²Ciber de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Instituto de Salud Carlos III.

La toxoplasmosis es una zoonosis infecciosa sistémica ocasionada por el protozoo *Toxoplasma gondii*^{1,2}. Se trata de una enfermedad de alta prevalencia (aproximadamente un tercio de la población mundial está parasitada) y de distribución universal^{1,3}, aunque con diferencias notables en los distintos continentes. Ello es debido al mantenimiento del contacto con el reservorio animal doméstico (gatos), deficiente calidad en sistemas de potabilización de las aguas, determinados hábitos alimentarios y la circulación del agente infeccioso entre múltiples reservorios domésticos y silvestres (terrestres, marítimos y aves).

En el ser humano, la enfermedad adquiere relevancia fundamentalmente en dos ocasiones. La infección aguda y la reactivación de la forma latente en individuos inmunocomprometidos o la primoinfección en mujeres gestantes y consecuente transmisión al feto, dando lugar a la toxoplasmosis congénita (TC), enfermedad con graves secuelas para los afectados.

En Europa, se considera que entre 1 y 10 niños de cada 10.000 nacidos se infectan por este parásito durante la gestación² y, en España, los estudios existentes estiman una seroprevalencia de toxoplasmosis en mujeres del 23,6 % (IC del 95%: 19,8-27,6%), similar a otros países del sur de Europa (Italia y Portugal)⁴. Desde 2015, en nuestro país, la TC se cataloga como enfermedad de declaración obligatoria (EDO) y es de obligada notificación a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Sin embargo, se constata una infranotificación a dicha Red.

Para realizar una estimación de la carga de esta enfermedad en los últimos años, dada la carencia de datos, es preciso recurrir a fuentes como la información disponible en el Registro de Atención Hospitalaria del Ministerio de Sanidad, (RAE-CMBD). Este registro permite obtener una aproximación a la incidencia de la enfermedad en la totalidad del territorio y manejar la información para la toma de decisiones en relación con políticas sanitarias para la prevención y control de esta enfermedad de graves secuelas.

Presentamos el estudio realizado para considerar determinados datos referentes a la situación de TC en nuestro entorno. Para valorar la situación epidemiológica de la TC en España se recurrió al análisis retrospectivo de datos procedentes de dos fuentes de información para el periodo 2010-2018. Los aportados por el Registro de Atención Sanitaria Especializada (RAE-CMBD) del Ministerio de Sanidad⁵, y la información procedente de la notificación a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Se debe destacar que los datos obtenidos son una aproximación a la situación, ya que con estos registros sólo se detectan los casos de TC en niños menores de 1 año hospitalizados y registrados por esta causa, no incluyéndose los niños con TC asintomáticos al nacer, que pueden posteriormente desarrollar síntomas graves neurológicos, retraso mental, sordera, coriorretinitis y ceguera, entre otros, o con síntomas que no precisaron hospitalización.

Para el cálculo de las tasas (tasas de hospitalización, TH; y tasas de incidencia, TI) se utilizaron las estimaciones intercensales de la población de residentes en España proporcionadas por el Instituto Nacional de Estadística (INE) de 2021⁶.

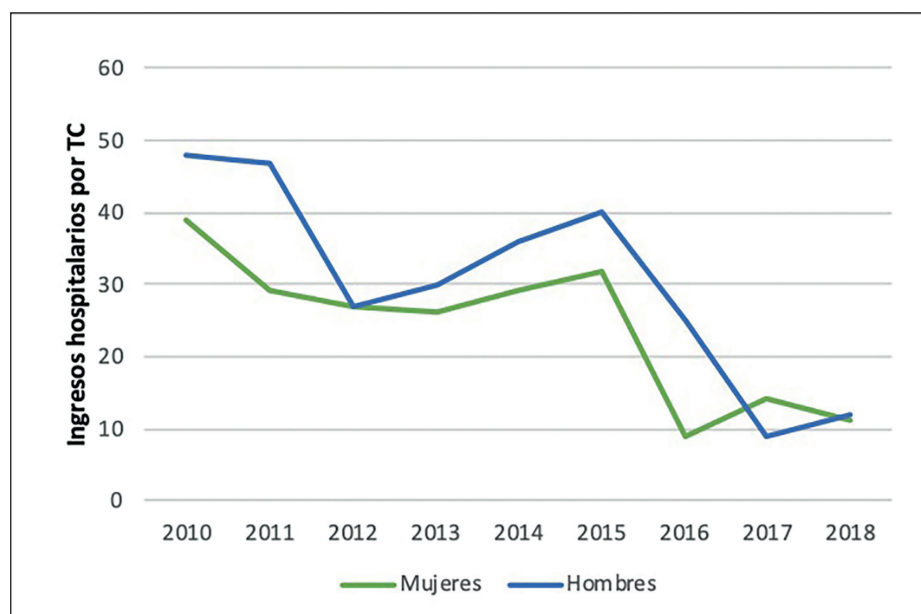
El ámbito geográfico abarcó las 17 comunidades autónomas (CCAA) y las ciudades autónomas de Ceuta y Melilla.

La base de datos RAE-CMBD utiliza los códigos diagnósticos de la Clasificación Internacional de Enfermedades de la 9ª (CIE9, registros de 2010 a 2015) y 10ª revisión (CIE10, de 2016 a 2018), siendo los códigos correspondientes a TC, 771.2 para la CIE-9 y P37.1 para la CIE-10. En el estudio se consideraron la totalidad de pacientes (niños menores de un año) hospitalizados con diagnóstico “toxoplasmosis congénita” al alta de la hospitalización en cualquiera de los diagnósticos que aparecen en el registro, tanto el principal como el secundario. Con los datos obtenidos se realizó la valoración por sexos, edad y CCAA y se calcularon las tasas por 10.000 nacidos vivos. Se añadió la comparación territorial mediante mapas.

Se observó que durante el periodo de estudio (2010-2018), el CMBD registró un total de 509 hospitalizaciones con diagnóstico “toxoplasmosis congénita” al alta, observándose una tendencia descendente en el número de hospitalizaciones.

De la totalidad de los casos hospitalizados, 274 (56%) fueron hombres (TH= 1,36) y 216 (44%) mujeres (TH= 1,14). Hubo 87 hospitalizaciones en 2010 (TH= 1,72), de las cuales, 48 fueron de hombres y 39 mujeres; mientras que en 2018 se registraron 23 ingresos (TH= 0,61), correspondientes a 12 hombres y 11 mujeres. Esto supuso un descenso en el número de casos hospitalizados por TC del 75 % en hombres y del 72% en mujeres. La evolución temporal del número de hospitalizaciones por sexos muestra este descenso en la [Figura 1](#). Hay que destacar el descenso puntual que se produjo en 2012, especialmente en hombres. En los tres años siguientes se observó un ligero incremento y una abrupta caída en las cifras de los registrados en 2016, tanto para hombres como para mujeres, coincidiendo con el cambio de codificación de CIE-9 a CIE-10, situación que parece que ha afectado a la forma de registrar los casos y que se ha observado de forma similar en el registro de otras enfermedades.

Figura 1. Número de ingresos hospitalarios anuales por toxoplasmosis congénita según sexo. Años 2010-2018.
Fuente: Elaboración propia, RAE-CMBD.



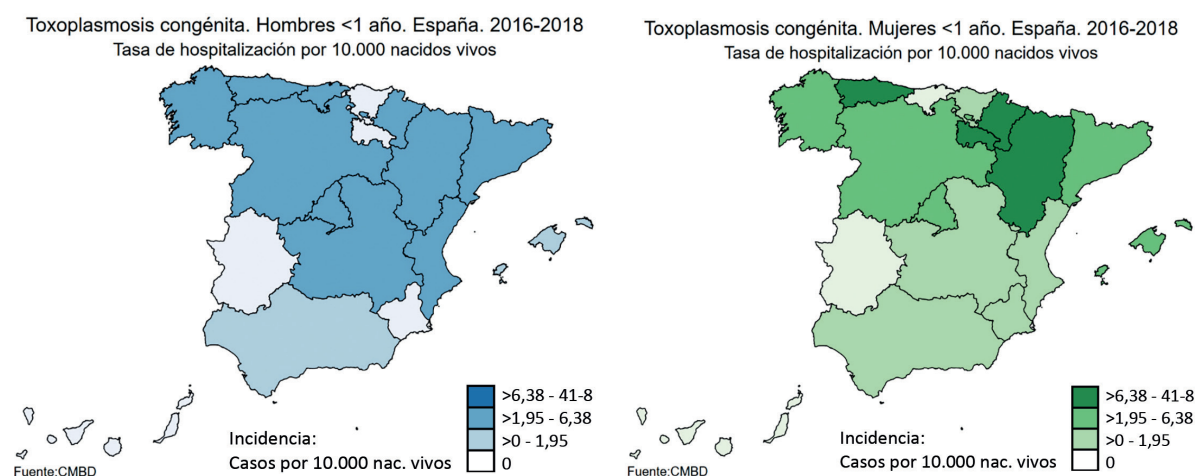
Se observaron diferencias en la evolución del número de ingresos según los territorios; las CCAA que registraron un mayor descenso fueron: Cataluña (28 ingresos en 2010 vs. 3 en 2018) lo que supone una reducción del 90,3%, seguida de Galicia (9 ingresos en 2010 vs. 1 en 2018) con un descenso del 88,9%, y Andalucía (10 ingresos en 2010 vs. 2 en 2018) con una disminución del 80%.

Al final del periodo de estudio, en 2018, la tasa de hospitalización por 10.000 nacidos vivos fue superior en Aragón (TH= 0,015), con tan solo 2 casos hospitalarios, Castilla y León (TH= 0,012) con 3 ingresos y, la C. de Madrid (TH= 0,011), con 7 hospitalizaciones durante el citado año.

La TC se incluyó entre las Enfermedades de Declaración Obligatoria (EDO) en 2015. Ello implicó su notificación a la RENAVE desde 2016, no obstante, se observa una importante infra-notificación. Si se evalúan los datos de hospitalización durante este último periodo en el CMBD (2016-2018), se registraron 46 ingresos de hombres (TH= 0,76) y 34 mujeres (TH= 0,49), frente a un total de 7 casos de hombres (TI= 0,12) y 5 mujeres (TI= 0,09) notificados a la RENAVE.

La distribución autonómica de las tasas de hospitalización en dicho periodo 2016-2018 muestra también diferencias por sexo (Figura 2). Así, en el caso de los hombres, los territorios con mayor incidencia fueron las ciudades autónomas de Ceuta (TH= 18,60) y Melilla (TH= 13,96), seguidas muy de lejos por la CCAA de Aragón (TH= 5,5). Mientras que en las mujeres, con excepción de Ceuta que presenta una TH notablemente elevada (TH= 41,70), algunas CCAA del noreste peninsular registran las mayores tasas de hospitalización (Aragón TH= 11,59, La Rioja TH= 8,17 y la Comunidad Foral de Navarra TH= 7,13).

Figura 2. Distribución espacial de la toxoplasmosis congénita en España. Tasas de hospitalización por 10.000 nacidos vivos para hombres (azul) y mujeres (verde) para el trienio 2016-2018. Fuente: Elaboración propia.



Finalmente, en la evaluación de los síntomas y síndromes asociados directamente con TC, considerando la totalidad de datos de los pacientes ingresados en el periodo 2010-2018, se destacó que hasta un 40% de los casos hospitalizados no presentaba información asociada, un 29,4% presentaron síntomas asociados directamente a TC, y un porcentaje similar de ingresos (24,5%) referían otras infecciones graves de modo concomitante.

De esta manera, resumiendo la TC es una enfermedad parasitaria sistémica de graves repercusiones para los pacientes afectados. Se estima que el 25-30% de la población mundial es portadora del parásito^{2,7} y, aunque en España se considera una baja incidencia en los casos congénitos, estudios en Europa indican que entre 1 y 10 niños de cada 10.000 nacidos la han contraído durante la gestación².

El mantenimiento del parásito circulante entre la población humana (hospedador intermedio) se asocia a diferentes conductas como hábitos alimentarios de moda (consumo de alimentos crudos y/o contaminados) y al continuo contacto con el hospedador definitivo (félidos), pero, también, a una deficiente calidad en la potabilización del agua en determinados países, o la presencia del parásito en ciertas especies marinas y la diseminación asociada a rutas migratorias de algunas aves^{8,9}.

En nuestro estudio sólo se ha identificado una porción de los casos de TC ocasionados, aquellos que fueron hospitalizados y registrados como TC, no los asintomáticos no detectados al nacer ni los que presentan síntomas que pueden ser llevados por sus pediatras sin requerir hospitalización, o los que no muestran síntomas hasta tiempo después del año, incluso en la adolescencia. Por lo tanto, son datos que deben considerarse como una aproximación a la situación real, con la sospecha de ser significativamente superior a la constatada.

A pesar de los datos de descenso mostrados en este estudio en nuestro país, la infección continúa produciendo abortos y muertes fetales en un número no despreciable y diagnosticándose en bebés, generalmente tras la detección durante su periodo fetal. Estos niños probablemente desarrollen sintomatología grave o tengan secuelas de por vida si no se tratan adecuadamente de modo precoz, pero no siempre se diagnostican tras el parto, sino pasados algunos años de vida^{10,11}, salvo que se haya detectado el contagio durante el embarazo. El descenso global de la incidencia en los últimos años¹² va asociado a medidas de prevención, educación sanitaria, higiene alimentaria¹³ y disminución en grupos con inmunodepresión¹⁴.

Este estudio, a pesar de las limitaciones de las fuentes de datos disponibles y la difícil vigilancia de la enfermedad, también muestra un importante descenso de los ingresos hospitalarios con afección congénita en el periodo 2010-2018, coincidiendo con los años de notificación obligatoria a la RENAVE. En el descenso del número de hospitalizaciones registrado por el CMBD para el trienio 2016-2018 no es posible descartar el efecto del cambio de codificación.

El registro RAE-CMBD refiere únicamente los casos que requirieron hospitalización y se excluyen, por tanto, los pacientes más leves que sólo se sometieron a tratamiento ambulatorio, lo que supone una limitación al estudio.

Para finalizar se puede concluir que la TC es una enfermedad de difícil vigilancia. Las bases de datos disponibles en la actualidad presentan limitaciones que restringen la posibilidad de ahondar en el conocimiento, presencia y patrón epidemiológico de la enfermedad en la población.

Los datos evaluados permiten establecer una aproximación a la incidencia real de la enfermedad y determinar un descenso progresivo de los diagnósticos de TC en los últimos años, tal y como sugiere la bibliografía reciente.

Existe una importante infranotificación a la RENAVE a pesar de ser una EDO, lo que impide trasladar datos reales sobre esta parasitosis a las autoridades españolas y europeas.

La imposibilidad de diagnóstico en pacientes asintomáticos al nacimiento si no se ha realizado evaluación gestacional y la pérdida de casos por falta en el seguimiento durante los primeros años de vida imposibilita, en muchos casos, la detección y tratamiento de la patología e incrementa la dificultad en la vigilancia de esta enfermedad.

Son precisos estudios epidemiológicos adicionales que permitan caracterizar la presencia de esta parasitosis en España e incidir en medidas profilácticas, métodos diagnósticos precoces sencillos y educación sanitaria a la población más susceptible (mujeres gestantes y personas inmunocomprometidas).

BIBLIOGRAFÍA

1. Heymann DL. Control of communicable diseases manual. An official report of the American Public Health Association. 2015, 20 Ed. Apha Press. pp. 614-617.
2. Protocolo de la Red de Vigilancia Epidemiológica de Toxoplasmosis Congénita. Protocolos de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Instituto de Salud Carlos III. Junio, 2015; 604-612. Disponible en <https://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/PROTOCOLOS/Protocolo%20de%20Vigilancia%20de%20Toxoplasmosis%20Cong%C3%A9nita.pdf> [citado mayo de 2021].
3. Nogareda F, Le Strat Y, Villena I, De Valk H, Goulet V. Incidence and prevalence of *Toxoplasma gondii* infection in women in France, 1980-2020: model-based estimation. *Epidemiol Infect.* 2014;142:1661-70.
4. Rostami A, Riahi SM, Gamble HR, Fakhri Y, Nourollahpour Shiadeh M, et al. Global prevalence of latent toxoplasmosis in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2020;26:673-683.
5. Registro de Actividad Sanitaria Especializada (RAE-CMBD). Información y estadísticas sanitarias 2021. Ministerio de Sanidad. Consulta web: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/docs/RAE-CMBD_Informe_Hospitalizacion_2018.pdf
6. Cifras de población residente en España, estimaciones intercensales a 1 de julio. INE. Consulta: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736176951&menu=ultiDatos&idp=1254735572981
7. Flegr J, Prandota J, Sovičková M, Israili ZH. Toxoplasmosis a global threat. Correlation of latent toxoplasmosis with specific disease burden in a set of 88 countries. *PLoS One.* 2014;9(3):e90203. doi: 10.1371/journal.pone.0090203.
8. Shapiro K, Bahia-Oliveira L, Dixon B, Dumètre A, de Wit LA, VanWormer E, Villena I. Environmental transmission of *Toxoplasma gondii*: Oocysts in water, soil and food. *Food Waterborne Parasitol.* 2019;15:e00049. Doi: 10.1016/j.fawpar.2019.e00049.
9. Tedde T, Marangi M, Papini R, Salza S, Normanno G, Virgilio S, Giangaspero A. *Toxoplasma gondii* and Other Zoonotic Protozoans in Mediterranean Mussel (*Mytilus galloprovincialis*) and Blue Mussel (*Mytilus edulis*): A Food Safety Concern? *J Food Prot.* 2019;82:535-542. Doi: 10.4315/0362-028X.JFP-18-157.
10. Furtado JM, Smith JR, Belfort R Jr, Gattey D, Winthrop KL. Toxoplasmosis: a global threat. *J Glob Infect Dis.* 2011;3:281-4.
11. Aguirre AA, Longcore T, Barbieri M, Dabritz H, Hill D, Klein PN, et al. The One Health Approach to Toxoplasmosis: Epidemiology, Control, and Prevention Strategies. *Ecohealth.* 2019;16:378-390.
12. Estévez Reboredo RM, de Fuentes Corripio I, Carmona R, Cano Portero R. Toxoplasmosis en España, análisis de las hospitalizaciones en el periodo 1997-2018. *Rev Esp Salud Pública.* 2021; 95: 17 de diciembre e202112194.
13. Aplicación de radiaciones ionizantes a los alimentos. Agencia Española de Seguridad Alimentaria. 22 septiembre 2004. Doc del Comité Científico. N.Ref: AESA-2003-004.
14. Menchi-Elanzi M, Mayoral AM, Morales J, Pinargote-Celorio H, González-Alcaide G, Ramos-Rincón JM. *Toxoplasma gondii* infection in hospitalized people living with HIV in Spain, 1997 to 2015. *Parasitol Res.* 2021;120:755-761.

Capítulo II

Toxoplasma gondii, animales y medio ambiente: principales vías de transmisión

Ana Montoya Matute y Guadalupe Miró Corrales

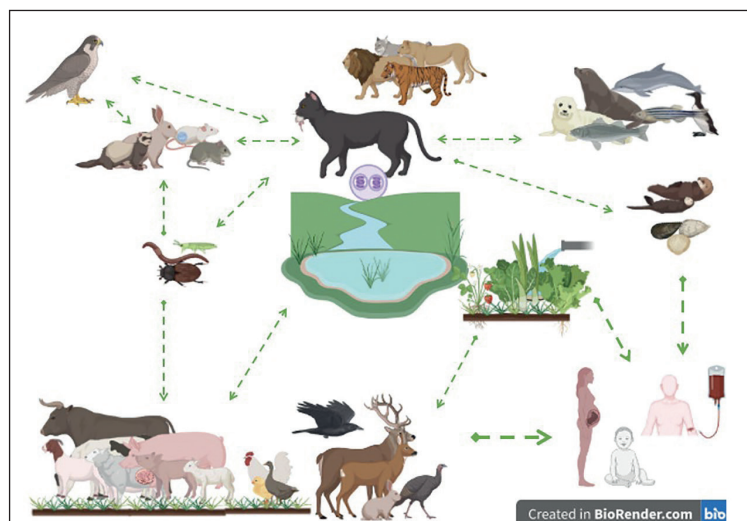
Departamento de Sanidad Animal. Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid.

La toxoplasmosis es una enfermedad de distribución mundial que afecta a todos los animales homeotermos de diferentes hábitats y regiones, desde el Ártico hasta los Trópicos, en entornos terrestres, acuáticos y marinos¹.

En el ciclo epidemiológico de *Toxoplasma gondii*, los felinos (domésticos y silvestres), juegan un papel fundamental ya que son los únicos hospedadores definitivos, siendo la principal fuente de contaminación de ooquistes, que esporulan en el medio ambiente hasta adquirir la capacidad infectante. Sin embargo, está ampliamente demostrado que la presencia del gato no es estrictamente necesaria para el mantenimiento del ciclo biológico².

Las principales vías de transmisión para los animales y los seres humanos son: i) la ingestión de ooquistes eliminados con las heces por los felinos, que una vez esporulados contaminan el medio (agua, suelos, vegetales y frutas), ii) la ingestión de quistes tisulares con bradizoítos presentes en la carne cruda o poco cocinada, procedentes de animales parasitados que actúan como reservorios y, iii) los pseudoquistes con taquizoítos que se transmiten al feto vía transplacentaria. Además, puede adquirirse la infección por taquizoítos mediante transfusión, trasplante de órganos, y/o consumo de leche cruda no pasteurizada³. Igualmente, hay que hacer referencia al papel del perro como transmisor pasivo de *Toxoplasma*, debido a algunos hábitos, como revolcarse en sustancias fétidas y la coprofagia⁴. Así mismo, Lindsay y col. (1997)⁵ demostraron que los perros alimentados con ooquistes sin esporular eran capaces de eliminarlos a través de las heces⁶. Y, por último, se consideran posibles vectores mecánicos de ooquistes de *T. gondii* algunos invertebrados, como cucarachas, escarabajos, lombrices y moscas^{7,8} (Figura 1).

Figura 1: Hospedador definitivo: el gato y otros felinos



Se han llevado a cabo numerosos estudios para conocer la prevalencia de la infección por *Toxoplasma gondii* en la población felina, mediante análisis serológicos y coprológicos; los cua-

les, en muchos casos, no son comparables debido a las diferencias entre las técnicas empleadas; con variaciones en cuanto a sensibilidad y especificidad, el tamaño de la muestra, la variabilidad respecto a la edad y procedencia de los gatos analizados, así como las diferencias geográficas, incluso en un mismo país. En cualquier caso, se considera una parasitosis más prevalente en regiones cálidas y de baja altitud que en regiones frías y montañosas. En áreas húmedas, la prevalencia también es mayor que en zonas secas o desérticas debido a la viabilidad de los oocistos en los distintos entornos¹. En los diferentes estudios realizados, la seroprevalencia en gatos oscila entre el 4,8% en Tailandia, y por encima del 85% en algunas regiones de Brasil (Paraná), Egipto (Guiza), Etiopía (Addis Abeba) y Méjico (Yucatán) ^{1,9,10}. En España se han registrado seroprevalencias que oscilan entre un 10-84,7% como se refleja en la [Tabla 1](#).

Tabla 1. Seroprevalencia de la infección por *Toxoplasma gondii* en gatos en España

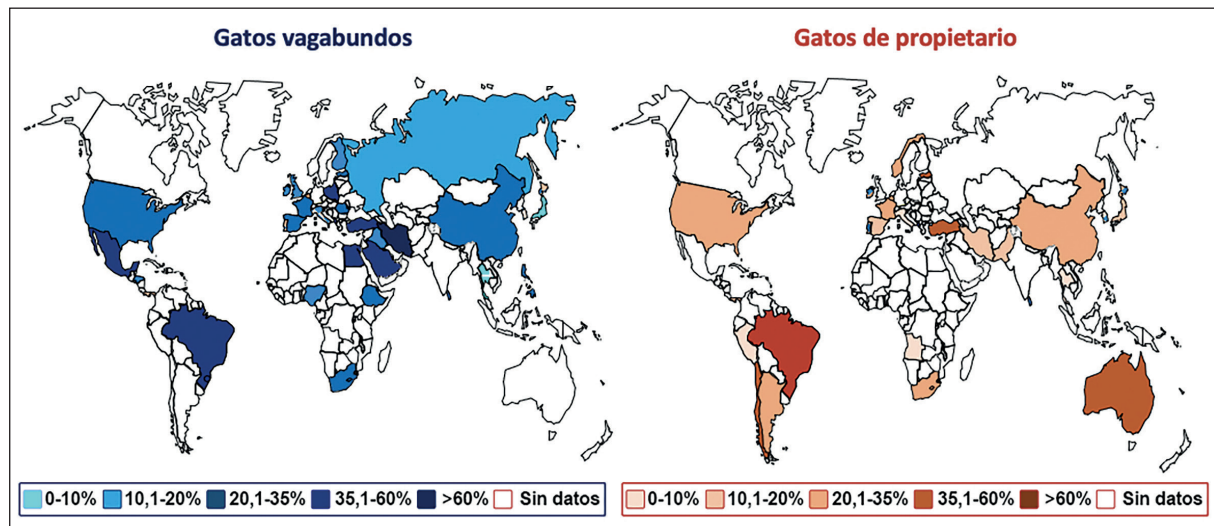
Localización	Origen	Nº gatos	Nº positivos	Seroprevalencia (%)	Técnica	Referencia
Barcelona	Vagabundos	131	40	51,9	MAT	(Gauss et al., 2003) ⁷⁷
Barcelona	Propietario	89	31	34,8	MAT	(Gauss et al., 2003) ⁷⁷
Ibiza	Centro de Protección	105	58	55,2	MAT	(Sherry et al., 2011) ⁷⁷
Mallorca	Vagabundos	59	50	84,7	MAT	(Millán et al., 2009a) ³²
Madrid	Vagabundos	101	55	54,5	IFI	(Aparicio et al., 1972) ⁷¹
Madrid	Vagabundos	69	44	63,4	IFI	(Alonso et al., 1997) ⁷²
Madrid	Vagabundos	140	20	14,3	IFI	(Montoya Matute, 2007) ¹⁰
Madrid	Propietario	72	13	18,1	IFI	(Montoya Matute, 2007) ¹⁰
Madrid	Criadero	20	2	10	IFI	(Miro et al., 2011) ⁷⁵
Madrid	Vagabundos	346	185	53,4	MAT	(Miro et al., 2014) ⁷⁶
Murcia	Vagabundos	291	122	42	MAT	(Candela et al., 2022) ⁷³
La Rioja	Vagabundos	220	68	33,5	IFI	(Montoya Matute, 2007) ¹⁰
La Rioja	Explotación ganadera	58	20	34,5	IFI	(Montoya Matute, 2007) ¹⁰
La Rioja	Propietario	119	33	27,7	IFI	(Montoya Matute, 2007) ¹⁰
Zaragoza	Vagabundos	114	14	12,3	IFI	(Villanueva-Saz et al., 2021) ⁷⁸

IFI: Técnica de Inmunofluorescencia indirecta; MAT: Técnica de aglutinación (Toxo-Screen DA, Biomerieux, Francia). Fuente: Elaboración propia

Smith y Frenkel (1995) ¹¹ sugirieron que las prevalencias podrían ser similares en aquellas áreas geográficas que presentasen los mismos biotipos y tipos de suelo, siendo mayores las prevalencias en zonas con mayor humedad y penumbra que en aquellas en las que el grado de evaporación y la desecación eran predominantes, puesto que no se consideran condiciones favorables para la supervivencia y diseminación de los ooquistes de *T. gondii*¹¹.

Por otra parte, se sabe que la principal fuente de infección para el gato son los hospedadores intermediarios como aves y pequeños mamíferos ^{12,13}, lo que explicaría la elevada prevalencia registrada en los gatos que viven en zonas con mayor densidad ganadera y rural, ya que el acceso de los gatos a los hospedadores intermediarios resulta más fácil, mientras que, en áreas urbanas, los gatos vagabundos se alimentan, principalmente, de la comida que encuentran en las basuras y vertederos. Esta hipótesis ya fue planteada por Sukthana et al. (2003) ¹⁴, quienes afirmaron que, la baja seroprevalencia (7,5%) observada en los gatos vagabundos del área metropolitana de Bangkok se debía a que se alimentaban de restos de comida de casas particulares y restaurantes ¹⁴. Así, en la mayoría de los estudios de seroprevalencia, el tipo de población analizada es un factor predisponente a la infección por *Toxoplasma*, detectándose prevalencias más elevadas en los gatos vagabundos y de explotaciones agropecuarias respecto a los gatos de propietario ^{15,16,17}, debido a que tienen mayor acceso a los hospedadores intermediarios ¹³ (Figura 2). Como en otras especies animales, con la edad se incrementa el riesgo de infección por *Toxoplasma* debido a la continua exposición a la infección ^{10,15}. Y, por último, respecto a la variable sexo, no se observan diferencias estadísticamente significativas en los estudios realizados hasta el momento; no obstante, algunos autores señalan una mayor prevalencia en machos, lo cual podría explicarse con la hipótesis ya formulada por Smith y col. (1992) ¹⁸, que sugirieron que la elevada prevalencia en los machos era debida a sus hábitos territoriales, lo que suponía una mayor área de actuación ¹⁸.

Figura 2: Prevalencias de toxoplasmosis en gatos vagabundos y gatos de propietario. Fuente: Elaboración propia



Los estudios de seroprevalencia son un buen indicador de la distribución de la infección y de la posible contaminación del medio ambiente, puesto que los felinos son los únicos capaces de excretar ooquistes. No obstante, a pesar de las elevadas seroprevalencias registradas, los estudios realizados para determinar la excreción de ooquistes revelan una prevalencia inferior al 1% ^{9,19}; habiéndose detectado la prevalencia más elevada en gatos domésticos criados en libertad en África (18,8%), mientras que, en Asia, Europa, América del Norte y América del Sur las prevalencias oscilan entre el 0,7% y el 3,4% ^{9,20}. Las bajas tasas de detección de ooquistes,

en los estudios realizados hasta el momento, podrían deberse a que los gatos eliminan normalmente ooquistes una sola vez durante toda su vida y durante un periodo muy corto de tiempo (periodo de patencia), inferior a dos semanas. Por otro lado, aunque es poco probable que estos gatos vuelvan a excretar ooquistes, debido al elevado grado de inmunidad intestinal adquirido (al menos 6 años)¹², se ha demostrado que, excepcionalmente, en determinados casos podría ocurrir. Se ha observado que tratamientos con dosis elevadas de glucocorticoides o estados carenciales podrían ser la causa de la reactivación de infecciones en el gato y de que este vuelva a eliminar ooquistes^{5,12}, sin embargo, no se ha detectado la re-eliminación de ooquistes o desarrollo de una toxoplasmosis clínica en gatos que han recibido tratamientos con ciclosporina (7,5 mg/kg durante 126 días) durante periodos prolongados²¹ o aquellos gatos co-infectados con retrovirus felinos (virus de la leucemia e inmunodeficiencia felinas)^{22,23,24}. Por otro lado, sí se ha observado una relación entre la infección por *T. gondii* y *Cystoisospora felis*. Así, gatos con una infección primaria por *T. gondii* que, posteriormente, se infectaban por *C. felis* eliminaban ooquistes del primero^{25,26}.

Es un hecho que la primoinfección confiere al gato una buena inmunidad durante un periodo prolongado de tiempo, con lo que el número de gatos con toxoplasmosis activa y, capaces de excretar ooquistes al medioambiente disminuye con la edad. Por tanto, los gatos de mayor importancia epidemiológica son los más jóvenes y, sobre todo los gatos vagabundos con acceso a roedores infectados o aquellos que viven en explotaciones de rumiantes con acceso a hospedadores intermediarios (aves y roedores), así como a la ingestión de anejos fetales procedentes de abortos de los animales de abasto de la propia explotación, cuando las medidas higiénico-sanitarias no son las adecuadas. Además, hay que remarcar que estos gatos pueden suponer un riesgo si tienen acceso y defecan en los pastos o almacenes de piensos^{13,27}.

Felinos silvestres

Es evidente que el gato doméstico juega un papel fundamental en la epidemiología de la toxoplasmosis, pero no debemos olvidar a los felinos salvajes. Y, aunque son escasos los estudios epidemiológicos de la infección por *T. gondii* en felinos silvestres, sí hay estudios, principalmente en aquellos alojados en cautividad en núcleos zoológicos^{28,29,30}.

Los estudios de seroprevalencia indican la infección por *T. gondii* en prácticamente todos los felinos salvajes alojados en cautividad, habiéndose registrado las seroprevalencias más bajas (5,3-12,5%) en el gato de Pallas (*Otocolobus manul*) en Rusia y Mongolia, en el gato de Bengala (*Prionailurus bengalensis*) en Tailandia (10%) y en los linceas (*Canadian lynx*) en Canadá (14%), mientras que en el resto de felinos silvestres en otras áreas geográficas las tasas de seroprevalencia detectadas son superiores al 80%⁹. En España, se han detectado datos de seroprevalencias del 62,8-80,7% en el lince ibérico (*Lynx pardinus*) y del 84,7% en gatos silvestres (*Felis silvestres catus*)^{31,32,33}.

Los datos sobre la excreción de ooquistes en felinos salvajes son limitados. La presencia de ooquistes de *T. gondii* se ha confirmado únicamente en linceas rojos (*Lynx rufus*) (6,2%) y pumas (*Puma concolor*) (1,9%) de América del Norte³⁴.

Hospedadores intermediarios

Toxoplasma gondii puede infectar a un amplio rango de hospedadores de sangre caliente, además de aves y mamíferos marinos, que actúan como hospedadores intermediarios. Éstos juegan un importante papel en la epidemiología de la toxoplasmosis, puesto que una de las principales fuentes de infección para el ser humano y los carnívoros es la ingesta de carne cruda

contaminada por quistes tisulares con bradizoítos procedentes de los hospedadores intermedios. Estos animales pueden infectarse por transmisión congénita, por carnivorismo y/o por ingestión de ooquistes esporulados ¹.

Las vías de transmisión para las personas varían ampliamente entre las poblaciones, dependiendo principalmente de los hábitos culinarios y culturales (transmisión por quistes tisulares), asociado siempre a las medidas higiénicas deficientes (transmisión por ooquistes esporulados) ³⁵.

Como ya se ha comentado, una de las principales fuentes de infección para las personas es la ingesta de carne cruda o poco cocinada (cordero y cerdo, principalmente) contaminada por quistes con bradizoítos procedentes de animales con infección subclínica. En Europa, diversos estudios realizados señalan que el 50% de la carne de ganado ovino y porcino está parasitada, aunque en otros países, como en Estados Unidos, tiene mayor importancia epidemiológica la carne de cerdo, habiéndose detectado un mayor grado de parasitación de quistes viables con bradizoítos en el cerdo respecto a otros animales de abasto. La carne de vacuno se considera menos importante epidemiológicamente ya que la probabilidad de detección de quistes viables de *T. gondii* en estos animales es inferior respecto al ganado porcino o aves de corral; no obstante, no se puede subestimar el riesgo de infección puesto que en muchas de las ocasiones la carne de ganado vacuno se suele comer cruda o poco cocinada ³⁶. Por otro lado, los animales silvestres (ej. ciervo, jabalí, aves silvestres) también se consideran una potencial fuente de infección para los humanos, debido a que tanto los cazadores como sus familias pueden infectarse durante su manipulación y/o consumo. De hecho, se asoció un brote de toxoplasmosis congénita en cuatro mujeres gestantes al consumo de caribú en Quebec ³⁷ y, recientemente, dos brotes en Estados Unidos se han asociado al consumo de carne de ciervo ^{38,39}. Para las especies silvestres, la principal fuente de infección son los ooquistes presentes en el agua y los vegetales contaminados, así como los bradizoítos localizados en los tejidos de diferentes reservorios como pequeños mamíferos y pájaros, que consumen (carnivorismo) ^{1,40}.

En los animales de producción (ovino, caprino, porcino, vacuno y aves de corral), los ooquistes representan la principal fuente de infección puesto que las heces de los gatos pueden contaminar el agua, suelo (pastos abonados con estiércol o con aguas residuales) o los alimentos almacenados (heno, grano, pienso), debido al fácil acceso de los gatos y/o felinos silvestres a estas dependencias. Por su parte, las explotaciones de ganado extensivo (ej. cerdo ibérico en montanera) o con escasas medidas de bioseguridad (ej. presencia de gatos no controlados y roedores) presentan un mayor riesgo de infección ⁴¹. Asimismo, en los animales de abasto como en otras especies animales, el riesgo de infección se incrementa con la edad por la exposición continua a la infección. El área geográfica es también de gran interés, debido principalmente a determinadas condiciones climáticas que pueden favorecer la esporulación y supervivencia de los ooquistes en el medio ambiente. Las áreas que registran mayores prevalencias se asocian a zonas con humedad alta y con elevada presencia de gatos seropositivos ^{11,42,77}.

El grado de contaminación del medio ambiente es muy importante y, depende de la densidad de la población de gatos y su grado de parasitación, ya que los gatos pueden eliminar entre 300.000 y 100 millones de ooquistes tras la primoinfección ⁴⁴, habiéndose observado una mayor seroprevalencia de la infección por *T. gondii* en aquellas granjas con presencia de gatos ^{41,45}. Se estima que la dosis mínima infectante para el ganado ovino es de unos 200 ooquistes; por tanto, se ha calculado que 50 g de heces de gato distribuidos en unas 10 toneladas de pienso equivaldrían a unas 25 dosis infectantes por kilogramo para esta especie animal. Por todo ello, el abonado natural de los pastos con estiércol procedentes de granjas y apriscos debería considerarse una potencial fuente de infección ²⁷. Las granjas con menor densidad de animales suelen tener seroprevalencias mayores, puesto que la presencia de un gato infectado que esté

eliminando ooquistes supone un mayor riesgo de infección para rebaños con menor número de animales ^{41,46}.

En la última década se han realizado estudios de seroprevalencia de la infección por *T. gondii* en las aves de corral, ya que al alimentarse directamente del suelo constituyen un buen indicador del grado de contaminación de ooquistes en el medio ambiente ^{47,48}. Sin embargo, en las aves rapaces, la principal fuente de infección son los bradizoítos presentes en los tejidos de reservorios como los roedores u otros micromamíferos, que actúan como importantes hospedadores intermediarios de *T. gondii*. Por otro lado, las aves migratorias (ej. patos, gansos) puede diseminar el parásito a otras zonas geográficas, facilitando la dispersión de distintos genotipos, además de suponer un riesgo para el ser humano cuando estas aves son consumidas (ej. cazadores) ^{15,49,50}.

Por último, los mamíferos marinos también se pueden infectar tras la ingestión de agua o alimentos contaminados con ooquistes, quistes con bradizoítos en tejidos de hospedadores intermediarios o por transmisión vertical. Así, los estudios de seroprevalencia en nutrias marinas pueden ser un buen indicador para conocer el grado de contaminación del medio marino ⁵¹. En un estudio de seroprevalencia realizado en nutrias en California, las cifras superaron el 60% en aquellas que vivían cercanas a núcleos de población, por lo que la infección se asoció principalmente a la ingestión de aguas residuales contaminadas con heces procedentes de gatos que no habían sido tratadas adecuadamente. Sin embargo, en este mismo estudio se observó una seroprevalencia menor en nutrias capturadas en la isla de San Nicolás (4,2%) en la que la población de gatos era escasa ^{51,52}. La vía de infección para los mamíferos marinos es desconocida, en nutrias se asocia al consumo de aguas residuales deficientemente tratadas o al consumo de bivalvos o caracoles, ya que éstas consumen diariamente hasta un tercio de su peso corporal de moluscos o pequeños caracoles¹. Y, en aquellos mamíferos que sólo consumen peces la vía de infección es todavía una incógnita¹. En cuanto a los delfines, se desconoce la vía de infección ya que ingieren pequeñas cantidades de agua y su alimentación se compone de pájaros acuáticos, peces, calamares y otros animales acuáticos de sangre fría¹. Finalmente, aunque se desconoce el papel que desempeñan los invertebrados acuáticos, los moluscos filtran grandes cantidades de agua pudiendo concentrar los ooquistes, los cuales pueden permanecer viables durante 85 días en bivalvos marinos como las ostras, o las almejas, lo cual puede suponer una importante fuente de contaminación para las personas, si estos alimentos se consumen crudos ^{36,53}. Los moluscos bivalvos se consideran excelentes bioindicadores para la vigilancia y control sanitario de los ecosistemas marinos puesto que pueden actuar como hospedadores paraténicos de los ooquistes de *T. gondii*, siendo la principal fuente de infección para mamíferos marinos, así como para el ser humano ³⁶. Se han analizado moluscos bivalvos en diferentes estudios, detectando la presencia de ooquistes de *T. gondii* en almejas de Canadá (2,1%) y Túnez (6,6%), en ostras de Brasil, Canadá y China (2,5-3,3%), y en mejillones de Italia (6,7-11,8%), Estados Unidos (1,5-54%), Nueva Zelanda (12,5%) ^{36,54,55,56,57}. También se ha detectado la presencia de ooquistes de *T. gondii* en peces (0-26%) capturados en Italia, y en carpas (0,2%) y cangrejos (0,6%) de China. Aunque se desconoce el papel que pueden jugar estos peces en la epidemiología de *T. gondii*, se considera que podrían suponer un riesgo de contaminación para otros alimentos por contacto directo durante la manipulación de los mismos ³⁶.

Los ooquistes de *T. gondii* pueden contaminar los ecosistemas marinos a través de la eliminación inadecuada de las aguas residuales. Sin embargo, la detección de ooquistes en el agua resulta compleja ya que no existe un método estandarizado para ello y la mayoría de los estudios se basan en los métodos ya existentes para otros protistas, como *Cryptosporidium* y *Giardia* ^{58,59}. Mediante la aplicación de estos métodos, Issac-Renton et al. (1998) ⁵⁹ no lograron la recupera-

ción de ooquistes de muestras de agua de Vancouver (Canadá), en un brote de toxoplasmosis que se había asociado al consumo de agua ⁵⁹.

En los últimos años, se considera que los casos de infección por *T. gondii* relacionados con el consumo de verduras frescas han aumentado⁶⁰. La contaminación por ooquistes en las verduras frescas puede producirse por cultivo en suelos contaminados o por el uso de agua contaminada para las actividades de riego o el lavado de las mismas. Y, aunque son escasos los estudios realizados hasta el momento para la detección de ooquistes en verduras y frutas frescas, se ha detectado la presencia de ooquistes de *T. gondii* en verduras de hoja verde como en distintas variedades de lechugas en Brasil (0,6-20%), China (4-12,5%) y Polonia (18%) ^{61,62,63,64}, espinacas en Canadá (0,3-0,8%) ⁶⁵, ensaladas envasadas listas para su consumo en Italia (0,8%) y Portugal (66,7%) ⁶⁶, tubérculos y zanahorias en Polonia y República Checa (5-19,5%)⁶³, pepinos (11%) y frutos rojos (5%) en Colombia (11%), y hierbas aromáticas (25-66%) en Portugal ^{67,68}.

En conclusión, son muchas y variadas las fuentes de infección para los seres humanos; y en el caso que nos ocupa, para las mujeres gestantes que pueden directamente afectar al feto y desarrollar una toxoplasmosis congénita; pero la más importante es la transmisión a través de los alimentos contaminados que no hayan sido sometidos a una adecuada inspección veterinaria. De hecho, la FAO y la OMS consideran la toxoplasmosis como la cuarta enfermedad parasitaria más importante de transmisión alimentaria en el mundo ⁷⁴. Por otra parte, se considera que los gatos con propietario reconocido, que no tengan acceso al exterior y su único alimento sea a base de dietas comerciales, el riesgo de padecer esta infección es casi nulo y también para los que conviven con él ^{69,70}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Dubey, J., 2021. *Toxoplasmosis of Animals and Humans*, 3rd Edition Edition. CRC Press, New York.
2. Dubey, J.P., Su, C., 2009. Population biology of *Toxoplasma gondii*: what's out and where did they come from. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 104, 190-195.
3. Tenter, A.M., Heckeroth, A.R., Weiss, L.M., 2000. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *Int J Parasitol* 30, 1217-1258.
4. Etheredge, G.D., Michael, G., Muehlenbein, M.P., Frenkel, J.K., 2004. The roles of cats and dogs in the transmission of *Toxoplasma* infection in Kuna and Embera children in eastern Panama. *Rev Panam Salud Publica* 16, 176-186.
5. Lindsay, D., Blagburn, L., Dubey, J., 1997a. Feline *Toxoplasmosis* and the importance of the *Toxoplasma gondii* oocyst. *Parasitology* 19, 448-461.
6. Lindsay, D.S., Dubey, J.P., Butler, J.M., Blagburn, B.L., 1997b. Mechanical transmission of *Toxoplasma gondii* oocysts by dogs. *Vet Parasitol* 73, 27-33.
7. Chinchilla, M., Guerrero, O.M., Castro, A., Sabah, J., 1994. Cockroaches as transport hosts of the protozoan *Toxoplasma gondii*. *Rev Biol Trop* 42, 329-331.
8. Hill, D., Dubey, J.P., 2002. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *Clin Microbiol Infect* 8, 634-640.
9. Dubey, J.P., Cerqueira-Cézar, C.K., Murata, F.H.A., Kwok, O.C.H., Yang, Y.R., Su, C., 2020a. All about toxoplasmosis in cats: the last decade. *Vet Parasitol* 283, 109145.
10. Montoya Matute, A., 2007. La infección por *Toxoplasma gondii* en el gato: aspectos epidemiológicos, diagnóstico y caracterización de aislados autóctonos. . Universidad Complutense de Madrid, Madrid.
11. Smith, D.D., Frenkel, J.K., 1995. Prevalence of antibodies to *Toxoplasma gondii* in wild mammals of Missouri and east central Kansas: biologic and ecologic considerations of transmission. *J Wildl Dis* 31, 15-21.
12. Dubey, J.P., 1995. Duration of immunity to shedding of *Toxoplasma gondii* oocysts by cats. *J Parasitol* 81, 410-415.
13. Frenkel, J.K., 1990. Transmission of toxoplasmosis and the role of immunity in limiting transmission and illness. *J Am Vet Med Assoc* 196, 233-240.
14. Sukthana, Y., Kaewkungwal, J., Jantanavivat, C., Lekkla, A., Chiabchalard, R., Aumarm, W., 2003. *Toxoplasma gondii* antibody in Thai cats and their owners. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 34, 733-738.
15. Dubey, J.P., Murata, F.H.A., Cerqueira-Cézar, C.K., Kwok, O.C.H., Su, C., 2021. Epidemiologic significance of. *Parasitology* 148, 1-30.
16. Gauss, C.B., Almería, S., Ortuño, A., Garcia, F., Dubey, J.P., 2003. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* antibodies in domestic cats from Barcelona, Spain. *J Parasitol* 89, 1067-1068.
17. Miró, G., Montoya, A., Jimenez, S., Frisuelos, C., Mateo, M., Fuentes, I., 2004. Prevalence of antibodies to *Toxoplasma gondii* and intestinal parasites in stray, farm and household cats in Spain. *Veterinary Parasitology* 126, 249-255.
18. Smith, K.E., Zimmerman, J.J., Patton, S., Beran, G.W., Hill, H.T., 1992. The epidemiology of toxoplasmosis on Iowa swine farms with an emphasis on the roles of free-living mammals. *Vet Parasitol* 42, 199-211.

19. Pena, H.F., Soares, R.M., Amaku, M., Dubey, J.P., Gennari, S.M., 2006. *Toxoplasma gondii* infection in cats from São Paulo state, Brazil: seroprevalence, oocyst shedding, isolation in mice, and biologic and molecular characterization. *Res Vet Sci* 81, 58-67.
20. Zhu, S., Shapiro, K., VanWormer, E., 2021. Dynamics and epidemiology of *Toxoplasma gondii* oocyst shedding in domestic and wild felids. *Transbound Emerg Dis*.
21. Lappin, M.R., VanLare, K.A., Seewald, W., Roycroft, L.M., Scorza, A.V., King, S., Roberts, E.S., 2015. Effect of oral administration of cyclosporine on *Toxoplasma gondii* infection status of cats. *Am J Vet Res* 76, 351-357.
22. Dorny, P., Speybroeck, N., Verstraete, S., Baeke, M., De Becker, A., Berkvens, D., Vercruyse, J., 2002. Serological survey of *Toxoplasma gondii*, feline immunodeficiency virus and feline leukaemia virus in urban stray cats in Belgium. *Vet Rec* 151, 626-629.
23. Lappin, M.R., George, J.W., Pedersen, N.C., Barlough, J.E., Murphy, C.J., Morse, L.S., 1996. Primary and secondary *Toxoplasma gondii* infection in normal and feline immunodeficiency virus-infected cats. *J Parasitol* 82, 733-742.
24. Lin, D.S., Bowman, D.D., 1992. Macrophage functions in cats experimentally infected with feline immunodeficiency virus and *Toxoplasma gondii*. *Vet Immunol Immunopathol* 33, 69-78.
25. Omata, Y., Oikawa, H., Kanda, M., Mikazuki, K., Claveria, F.G., Dilorenzo, C., Takehara, T., Saito, A., Suzuki, N., 1991a. Humoral immune response to *Isospora felis* and *Toxoplasma gondii* in cats experimentally inoculated with *Isospora felis*. *J Vet Med Sci* 53, 1071-1073.
26. Omata, Y., Oikawa, H., Kanda, M., Mikazuki, K., Takehara, T., Venturini, C., Saito, A., Suzuki, N., 1991b. Enhancement of humoral immune response of *Isospora felis*-infected cats after inoculation with *Toxoplasma gondii*. *J Vet Med Sci* 53, 163-165.
27. Buxton, D., 1998. Protozoan infections (*Toxoplasma gondii*, *Neospora caninum* and *Sarcocystis* spp.) in sheep and goats: recent advances. *Vet Res* 29, 289-310.
28. Cañón-Franco, W.A., Araújo, F.A., López-Orozco, N., Jardim, M.M., Keid, L.B., Dalla-Rosa, C., Cabral, A.D., Pena, H.F., Gennari, S.M., 2013. *Toxoplasma gondii* in free-ranging wild small felids from Brazil: molecular detection and genotypic characterization. *Vet Parasitol* 197, 462-469.
29. Dubey, J.P., Pas, A., Rajendran, C., Kwok, O.C., Ferreira, L.R., Martins, J., Hebel, C., Hammer, S., Su, C., 2010. Toxoplasmosis in Sand cats (*Felis margarita*) and other animals in the Breeding Centre for Endangered Arabian Wildlife in the United Arab Emirates and Al Wabra Wildlife Preservation, the State of Qatar. *Vet Parasitol* 172, 195-203.
30. Lukesová, D., Literák, I., 1998. Shedding of *Toxoplasma gondii* oocysts by Felidae in zoos in the Czech Republic. *Vet Parasitol* 74, 1-7.
31. García-Bocanegra, I., Dubey, J.P., Martínez, F., Vargas, A., Cabezón, O., Zorrilla, I., Arenas, A., Almería, S., 2010. Factors affecting seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in the endangered Iberian lynx (*Lynx pardinus*). *Vet Parasitol* 167, 36-42.
32. Millán, J., Cabezón, O., Pabón, M., Dubey, J.P., Almería, S., 2009a. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* and *Neospora caninum* in feral cats (*Felis silvestris catus*) in Majorca, Balearic Islands, Spain. *Vet Parasitol* 165, 323-326.
33. Millán, J., Candela, M.G., Palomares, F., Cubero, M.J., Rodríguez, A., Barral, M., de la Fuente, J., Almería, S., León-Vizcaíno, L., 2009b. Disease threats to the endangered Iberian lynx (*Lynx pardinus*). *Vet J* 182, 114-124.

34. Vanwormer, E., Conrad, P.A., Miller, M.A., Melli, A.C., Carpenter, T.E., Mazet, J.A., 2013. *Toxoplasma gondii*, source to sea: higher contribution of domestic felids to terrestrial parasite loading despite lower infection prevalence. *Ecohealth* 10, 277-289.
35. Dubey, J., Beattie, C., 1988. *Toxoplasma of Animals and Man*. Boca Raton, Fla: C.R.C. Press.
36. Almeria, S., Dubey, J.P., 2021. Foodborne transmission of *Toxoplasma gondii* infection in the last decade. An overview. *Res Vet Sci* 135, 371-385.
37. McDonald, J.C., Gyorkos, T.W., Alberton, B., MacLean, J.D., Richer, G., Juraneck, D., 1990. An outbreak of toxoplasmosis in pregnant women in northern Québec. *J Infect Dis* 161, 769-774.
38. Gaulin, C., Ramsay, D., Thivierge, K., Tataryn, J., Courville, A., Martin, C., Cunningham, P., Désilets, J., Morin, D., Dion, R., 2020. Acute Toxoplasmosis among Canadian Deer Hunters Associated with Consumption of Undercooked Deer Meat Hunted in the United States. *Emerg Infect Dis* 26, 199-205.
39. Schumacher, A.C., Elbadawi, L.I., DeSalvo, T., Straily, A., Ajzenberg, D., Letzer, D., Moldenhauer, E., Handly, T.L., Hill, D., Dardé, M.L., Pomares, C., Passebosc-Faure, K., Bisgard, K., Gomez, C.A., Press, C., Smiley, S., Montoya, J.G., Kazmierczak, J.J., 2021. Toxoplasmosis Outbreak Associated With *Toxoplasma gondii*-Contaminated Venison-High Attack Rate, Unusual Clinical Presentation, and Atypical Genotype. *Clin Infect Dis* 72, 1557-1565.
40. Dubey, J.P., Weigel, R.M., Siegel, A.M., Thulliez, P., Kitron, U.D., Mitchell, M.A., Mannelli, A., Mateus-Pinilla, N.E., Shen, S.K., Kwok, O.C., 1995. Sources and reservoirs of *Toxoplasma gondii* infection on 47 swine farms in Illinois. *J Parasitol* 81, 723-729.
41. Stelzer, S., Basso, W., Benavides Silván, J., Ortega-Mora, L.M., Maksimov, P., Gethmann, J., Conraths, F.J., Schares, G., 2019. Infection and toxoplasmosis in farm animals: Risk factors and economic impact. *Food Waterborne Parasitol* 15, e00037.
42. Almería, S., Calvete, C., Pagés, A., Gauss, C., Dubey, J.P., 2004. Factors affecting the seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection in wild rabbits (*Oryctolagus cuniculus*) from Spain. *Vet Parasitol* 123, 265-270.
43. Gauss, C.B., Dubey, J.P., Vidal, D., Ruiz, F., Vicente, J., Marco, I., Lavin, S., Gortazar, C., Almería, S., 2005. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in wild pigs (*Sus scrofa*) from Spain. *Vet Parasitol* 131, 151-156.
44. Freyre, A., Dubey, J.P., Smith, D.D., Frenkel, J.K., 1989. Oocyst-induced *Toxoplasma gondii* infections in cats. *J Parasitol* 75, 750-755.
45. Assadi-Rad, A.M., New, J.C., Patton, S., 1995. Risk factors associated with transmission of *Toxoplasma gondii* to sows kept in different management systems in Tennessee. *Vet Parasitol* 57, 289-297.
46. Weigel, R.M., Dubey, J.P., Siegel, A.M., Kitron, U.D., Mannelli, A., Mitchell, M.A., Mateus-Pinilla, N.E., Thulliez, P., Shen, S.K., Kwok, O.C., 1995. Risk factors for transmission of *Toxoplasma gondii* on swine farms in Illinois. *J Parasitol* 81, 736-741.
47. Dubey, J.P., Morales, E.S., Lehmann, T., 2004. Isolation and genotyping of *Toxoplasma gondii* from free-ranging chickens from Mexico. *J Parasitol* 90, 411-413.
48. Dubey, J.P., Pena, H.F.J., Cerqueira-Cézar, C.K., Murata, F.H.A., Kwok, O.C.H., Yang, Y.R., Genari, S.M., Su, C., 2020b. Epidemiologic significance of. *Parasitology* 147, 1263-1289.
49. Karakavuk, M., Aldemir, D., Mercier, A., Atalay Şahar, E., Can, H., Murat, J.B., Döndüren, Ö., Can, Ş., Özdemir, H.G., Değirmenci Döşkaya, A., Pektaş, B., Dardé, M.L., Gürüz, A.Y., Döşkaya, M., 2018. Prevalence of toxoplasmosis and genetic characterization of *Toxoplasma gondii*

- strains isolated in wild birds of prey and their relation with previously isolated strains from Turkey. PLoS One 13, e0196159.
50. Verma, S.K., Calero-Bernal, R., Cerqueira-Cézar, C.K., Kwok, O.C., Dudley, M., Jiang, T., Su, C., Hill, D., Dubey, J.P., 2016. Toxoplasmosis in geese and detection of two new atypical *Toxoplasma gondii* strains from naturally infected Canada geese (*Branta canadensis*). Parasitol Res 115, 1767-1772.
 51. Conrad, P.A., Miller, M.A., Kreuder, C., James, E.R., Mazet, J., Dabritz, H., Jessup, D.A., Gulland, F., Grigg, M.E., 2005. Transmission of *Toxoplasma*: clues from the study of sea otters as sentinels of *Toxoplasma gondii* flow into the marine environment. Int J Parasitol 35, 1155-1168.
 52. Burgess, T.L., Tim Tinker, M., Miller, M.A., Bodkin, J.L., Murray, M.J., Saarinen, J.A., Nichol, L.M., Larson, S., Conrad, P.A., Johnson, C.K., 2018. Defining the risk landscape in the context of pathogen pollution. R Soc Open Sci 5, 171178.
 53. Nayeri, T., Sarvi, S., Daryani, A., 2021. in mollusks and cold-blooded animals: a systematic review. Parasitology 148, 895-903.
 54. DeMone, C., Trenton McClure, J., Greenwood, S.J., Fung, R., Hwang, M.H., Feng, Z., Shapiro, K., 2021. A metabarcoding approach for detecting protozoan pathogens in wild oysters from Prince Edward Island, Canada. Int J Food Microbiol 360, 109315.
 55. Fung, R., Manore, A.J.W., Harper, S.L., Sargeant, J.M., Shirley, J., Caughey, A., Shapiro, K., 2021. Clams and potential foodborne *Toxoplasma gondii* in Nunavut, Canada. Zoonoses Public Health 68, 277-283.
 56. Ghozzi, K., Marangi, M., Papini, R., Lahmar, I., Challouf, R., Houas, N., Ben Dhiab, R., Normanno, G., Babba, H., Giangaspero, A., 2017. First report of Tunisian coastal water contamination by protozoan parasites using mollusk bivalves as biological indicators. Mar Pollut Bull 117, 197-202.
 57. Santoro, M., Viscardi, M., Boccia, F., Borriello, G., Lucibelli, M.G., Auriemma, C., Anastasio, A., Veneziano, V., Galiero, G., Baldi, L., Fusco, G., 2020. Parasite Load and STRs Genotyping of. Front Microbiol 11, 355.
 58. Dumètre, A., Dardé, M.L., 2003. How to detect *Toxoplasma gondii* oocysts in environmental samples? FEMS Microbiol Rev 27, 651-661.
 59. Isaac-Renton, J., Bowie, W.R., King, A., Irwin, G.S., Ong, C.S., Fung, C.P., Shokeir, M.O., Dubey, J.P., 1998. Detection of *Toxoplasma gondii* oocysts in drinking water. Appl Environ Microbiol 64, 2278-2280.
 60. Pinto-Ferreira, F., Caldart, E.T., Pasquali, A.K.S., Mitsuka-Breganó, R., Freire, R.L., Navarro, I.T., 2019. Patterns of Transmission and Sources of Infection in Outbreaks of Human Toxoplasmosis. Emerg Infect Dis 25, 2177-2182.
 61. Ferreira, F.P., Caldart, E.T., Freire, R.L., Mitsuka-Breganó, R., Freitas, F.M., Miura, A.C., Marezze, M., Martins, F.D.C., Urbano, M.R., Seifert, A.L., Navarro, I.T., 2018. The effect of water source and soil supplementation on parasite contamination in organic vegetable gardens. Rev Bras Parasitol Vet 27, 327-337.
 62. Lass, A., Ma, L., Kontogeorgos, I., Zhang, X., Li, X., Karanis, P., 2019. First molecular detection of *Toxoplasma gondii* in vegetable samples in China using qualitative, quantitative real-time PCR and multilocus genotyping. Sci Rep 9, 17581.
 63. Lass, A., Pietkiewicz, H., Szostakowska, B., Myjak, P., 2012. The first detection of *Toxoplasma gondii* DNA in environmental fruits and vegetables samples. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 31, 1101-1108.

64. Marchioro, A.A., Tiyo, B.T., Colli, C.M., de Souza, C.Z., Garcia, J.L., Gomes, M.L., Falavigna-Guilherme, A.L., 2016. First Detection of *Toxoplasma gondii* DNA in the Fresh Leafs of Vegetables in South America. *Vector Borne Zoonotic Dis* 16, 624-626.
65. Lalonde, L., Gajadhar, A., 2016. Detection of *Cyclospora cayetanensis*, *Cryptosporidium* spp., and *Toxoplasma gondii* on Imported Leafy Green Vegetables in Canadian Survey. *Food Waterborne Parasitol* 2, 8-14.
66. Caradonna, T., Marangi, M., Del Chierico, F., Ferrari, N., Reddel, S., Bracaglia, G., Normanno, G., Putignani, L., Giangaspero, A., 2017. Detection and prevalence of protozoan parasites in ready-to-eat packaged salads on sale in Italy. *Food Microbiol* 67, 67-75.
67. Luna, J.C., Zamora, A., Hernández-Arango, N., Muñoz-Sánchez, D., Pinzón, M.I., Cortés-Vecino, J.A., Lora-Suarez, F., Gómez-Marín, J.E., 2019. Food safety assessment and risk for toxoplasmosis in school restaurants in Armenia, Colombia. *Parasitol Res* 118, 3449-3457.
68. Ortiz Pineda, C., Temesgen, T.T., Robertson, L.J., 2020. Multiplex Quantitative PCR Analysis of Strawberries from Bogotá, Colombia, for Contamination with Three Parasites. *J Food Prot* 83, 1679-1684.
69. Bowman, D., Hendrix, C., Lindsay, D., Barr, S., 2002. *Toxoplasma gondii* (Nicolle and Manceaux, 1908), In: *Feline Clinical Parasitology*. Iowa State University Press, Iowa, USA, pp. 14-28.
70. Dubey, J., Lappin, M., 2006. Toxoplasmosis and Neosporosis, In: Greene, C. (Ed.) *Infectious diseases of the dog and cat*. Saunders Elsevier, St. Louis, Missouri, pp. 754-767.
71. Aparicio Garrido, J., Cour Boveda, I., Berzosa Aguilar, A.M., Pareja Millares, J., 1972. Estudios sobre la epidemiología de la toxoplasmosis. La infección del gato doméstico en los alrededores de Madrid. *Encuesta serológica y coproparasitológica*. *Med. Trop.*, 48: 24-39.
72. Alonso, A., Quintanilla-Gozaló, A., Rodríguez, M.A., Pereira-Bueno, J., Ortega-Mora, L.M., 1997. Seroprevalencia de la infección por *Toxoplasma gondii* en gatos vagabundos en el área de Madrid. *Acta Parasitológica Portuguesa* 4, 12.
73. Candela, M.G., Fanelli, A., Carvalho, J., Serrano, E., Domenech, G., Alonso, F., Martínez-Carrasco, C., 2022. Urban landscape and infection risk in free-roaming cats. *Zoonoses Public Health*.
74. FAO/WHO, 2014. Multicriteria-based ranking for risk management of food-borne parasites. *Microbiological Risk Assessment Series*
75. Miró, G., Hernandez, L., Montoya, A., Arranz-Solis, D., Dado, D., Rojo-Montejo, S., Alberto Mendoza-Ibarra, J., Miguel Ortega-Mora, L., Pedraza-Diaz, S., 2011. First description of naturally acquired *Tritrichomonas foetus* infection in a Persian cattery in Spain. *Parasitology Research* 109, 1151-1154.
76. Miró, G., Ruperez, C., Checa, R., Galvez, R., Hernandez, L., Garcia, M., Canorea, I., Marino, V., Montoya, A., 2014. Current status of *L. infantum* infection in stray cats in the Madrid region (Spain): implications for the recent outbreak of human leishmaniosis? *Parasites & Vectors* 7.
77. Sherry, K., Miró, G., Trotta, M., Miranda, C., Montoya, A., Espinosa, C., Ribas, F., Furlanello, T., Solano-Gallego, L., 2011. A Serological and Molecular Study of *Leishmania infantum* Infection in Cats from the Island of Ibiza (Spain). *Vector-Borne and Zoonotic Diseases* 11, 239-245.
78. Villanueva-Saz, S., Giner, J., Tobajas, A.P., Pérez, M.D., González-Ramírez, A.M., Macías-León, J., González, A., Verde, M., Yzuel, A., Hurtado-Guerrero, R., Pardo, J., Santiago, L., Paño-Pardo, J.R., Ruíz, H., Lacasta, D.M., Sánchez, L., Marteles, D., Gracia, A.P., Fernández, A., 2021. Serological evidence of SARS-CoV-2 and co-infections in stray cats in Spain. *Transbound Emerg Dis*.

Capítulo III

Toxoplasmosis en la mujer, consulta pregestacional y prevención primaria

María de la Calle

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario La Paz. Madrid

CONSULTA PREGESTACIONAL

La prevención primaria, cuyo objetivo es evitar la aparición de la enfermedad, es la que se realiza en la consulta preconcepcional y esta es la esencia de la medicina preventiva. Ninguna prevención es más completa, rentable y eficaz que la realizada por el obstetra encargado de la atención preconcepcional.

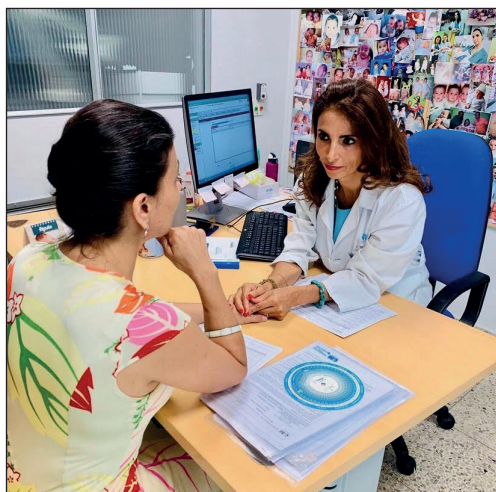
La consulta preconcepcional debe formar parte de la asistencia prenatal de todas las mujeres, independientemente de su estado de salud, y debe ser firmemente fomentada su implantación en nuestro entorno. En esta consulta se debe alentar a las parejas a considerar su responsabilidad de ser padres.

En esta consulta preconcepcional, sería recomendable solicitar una serología de toxoplasmosis a toda mujer que esté planeando una gestación en un periodo cercano a la visita para valorar el estado de inmunidad y enfocar de manera adecuada la información dada una vez que se confirme el embarazo.

PREVENCIÓN PRIMARIA

Las mujeres embarazadas no inmunes a la toxoplasmosis deben de tener en cuenta una serie de medidas preventivas para evitar contraer la infección durante el embarazo. Estas recomendaciones deben darse en la consulta en la primera visita del embarazo, bien por parte del obstetra o bien por parte de la matrona.

Figura 1. Consulta ginecológica: recomendaciones a embarazada



¿Cómo reducir el riesgo de infectarse a través de la comida?

- Cocinar la carne a temperatura suficiente: los cortes enteros de carne (excepto las aves de corral) deben cocinarse a por lo menos 63°C, medidos en la parte más gruesa de la pieza, y luego dejar reposar la carne por los menos durante 3 minutos antes de cortarla y consu-

mirla. La carne troceada (excepto las aves de corral) debe cocinarse a por lo menos 71°C y no requiere un tiempo de reposo una vez finalizada la cocción. Las aves de corral deben cocinarse a por lo menos 74°C y los cortes enteros deben dejarse reposar por lo menos 3 minutos antes de cortarlas y consumirlas. El tiempo de reposo es el tiempo que la pieza de carne permanece a la temperatura final de cocción y por tanto la temperatura que asegura la destrucción del toxoplasma.

- No ingerir carne cruda mientras la gestante está cocinando.
- Congelar la carne durante varios días a -18°C antes de consumirla reduce significativamente el riesgo de infección por toxoplasma. La congelación de la carne antes de su consumo parece ser la intervención más eficaz para prevenir la toxoplasmosis transmitida por la carne pues mata los bradizoítos y los taquizoítos.
- Pelar o lavar las frutas y verduras a fondo antes de consumirlas reduce significativamente el riesgo de infección por toxoplasma.
- Lavar las encimeras, las tablas de cortar, los platos, los cortadores, los utensilios y las manos con agua jabonosa, después de manipular alimentos reduce el riesgo de infección por toxoplasma. Lavarse bien las manos después de manipular carne cruda.

¿Cómo prevenir el riesgo de toxoplasmosis del medio ambiente?

- Evitar beber agua potable no tratada.
- Usar guantes cuando esté realizando trabajos de jardinería y durante cualquier contacto con tierra o arena porque podría estar contaminado con heces de gato que contengan toxoplasma. Lavarse las manos con jabón y agua tibia después de realizar trabajos de jardinería o contacto con tierra o arena.
- Es importante enseñar a los niños la importancia de lavarse las manos para prevenir la infección.

¿Cómo prevenir el riesgo de toxoplasmosis a través de los gatos?

- Mantener los areneros de los gatos al aire libre cubiertos.
- Alimentar a los gatos solo con comida enlatada o comida de mesa bien cocinada, no se les debe dar carnes crudas o poco cocidas.
- Cambiar la caja de arena todos los días. Los ooquistes de *Toxoplasma* eliminados con las heces de los gatos, no se convierten en infecciosos hasta transcurridos entre 1 y 5 días después de su deposición. Si nadie más puede cambiar la caja de arena, usar guantes desechables y lavarse las manos con jabón y agua tibia después.
- Mantener al gato en el interior, no permitiendo salir a la calle y que tenga oportunidad de cazar o comer carne cruda.
- No adoptar ni tocar gatos callejeros, especialmente gatitos, ya que estos tienen una mayor probabilidad de padecer una infección primaria aguda, con la consecuente eliminación de ooquistes de *Toxoplasma* en sus heces y la posible contaminación de pelaje, cama, etc.

Además, viajar a países donde predominan los genotipos de parásitos más virulentos (América Central y del Sur) o países en vías de desarrollo donde la prevalencia de toxoplasmosis es alta, es un factor de riesgo importante. Si dicho viaje es necesario, es particularmente recomendable adherirse a los siguientes comportamientos para reducir el riesgo de infección:

- Evitar beber agua sin filtrar en cualquier entorno.
- No comer verduras ni frutas sin lavarlas antes de comerlas.

- No comer carne cruda. La carne de ganado de explotaciones criado en condiciones estrictas de interior tiene menos probabilidades de estar contaminada que la carne de ganado criado al aire libre. Hay poca evidencia de que la carne que ha sido ahumada o curada en salmuera no es segura. Es probable que aumente el riesgo de infección cuando los productos curados incluyen carne de más de un animal y un secado y curado limitados, como en algunos métodos de producción locales.
- Evitar comer mariscos crudos ya que el agua de mar puede estar contaminada por ooquistes de *T. gondii*, que sobreviven o pasan por alto el tratamiento de aguas residuales y que podrían quedar retenidos de forma mecánica en bivalvos tales como ostras o mejillones, al filtrar el agua contaminada.

A pesar de todas estas recomendaciones sobre la prevención de la infección por toxoplasmosis en las gestantes, los estudios y revisiones sistemáticas no han encontrado evidencia de alta calidad de que dicha información cambie el comportamiento de las mujeres durante el embarazo. Por eso es tan importante el cribado de toxoplasmosis en el primer trimestre de embarazo en todas las gestantes para detectar infecciones maternas de manera precoz. En el capítulo sobre el cribado se expondrá con más detalle la necesidad de hacer una serología de toxoplasmosis a todas las embarazadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Control prenatal del embarazo normal. Prog Obst Ginecol 2018; 61: 510-527
2. F. Baquero-Artigao, F. del Castillo Martín, I. Fuentes Corripio, A. Goncé Mellgren, C. Fortuny Guasch, M. de la Calle Fernández-Miranda, M.I. González-Tomé, J.A. Couceiro Gianzo, O. Neth, J.T. Ramos Amador y Grupo de Trabajo de Infección Congénita y Perinatal de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita Ann de Pediatría (Barc): 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.12.001>
3. Kapperud G, Jennum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Eskild A. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy. Results of a prospective case-control study in Norway. Eng J Am J Epidemiol. 1996;144:405.
4. Baril L, Ancelle T, Goulet V, Thulliez P, Tirard-Fleury V, Carme B .Risk factors for *Toxoplasma* infection in pregnancy: a case-control study in France. Scand J Infect Dis. 1999;31(3):305.
5. Warnekulasuriya MR, Johnson JD, Holliman RE. Detection of *Toxoplasma gondii* in cured meats. Int J Food Microbiol. 1998;45(3):211.
6. Bahia-Oliveira LM, Jones JL, Azevedo-Silva J, Alves CC, Oréfice F, Addiss DG. Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil. Emerg Infect Dis. 2003;9(1):55.
7. Dubey JP Toxoplasmosis - a waterborne zoonosis. Vet Parasitol. 2004;126(1-2):57.
8. Jones JL, Dargelas V, Roberts J, Press C, Remington JS, Montoya JG .Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in the United States. Clin Infect Dis. 2009;49(6):878.
9. Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jennum PA, Foulon W, Semprini AE, Dunn DT. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis. BMJ. 2000;321(7254):142.
10. Opsteegh M, Kortbeek TM, Havelaar AH, van der Giessen JW. Intervention strategies to reduce human *Toxoplasma gondii* disease burden. Clin Infect Dis. 2015; 60(1):101-7.
11. Gollub EL, Leroy V, Gilbert R, Chêne G, Wallon M. European Toxoprevention Study Group (EU-ROTOXO). Effectiveness of health education on *Toxoplasma*-related knowledge, behaviour, and risk of seroconversion in pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2008;136(2):137.
12. Di Mario S, Basevi V, Gagliotti C, Spettoli D, Gori G, D'Amico R, Magrini N Cochrane. Database Prenatal education for congenital toxoplasmosis. Syst Rev. 2013.

Capítulo IV

Tratamiento de la toxoplasmosis en la embarazada y de la infección fetal

Anna Goncé

Servicio de Medicina Maternofetal, BCNatal. Hospital Clínic. Universitat de Barcelona

El abordaje terapéutico de la toxoplasmosis durante el embarazo se basa en estudios observacionales realizados a partir de los años 70 del siglo XX sobre todo en Francia y en algún caso en Austria, que fueron los primeros países en introducir el cribado serológico sistemático. Desmonts y Couvreur¹ en 1974 observaron una menor tasa de infección congénita en los recién nacidos cuyas madres habían recibido espiramicina durante el embarazo, comparando a la cohorte histórica de mujeres infectadas. En Austria y Alemania, el tratamiento de la embarazada a partir del primer trimestre se realizaba con una sulfamida asociada a pirimetamina, por su mayor efecto parasiticida², y algún estudio también observó una reducción de la transmisión vertical, pero en ningún caso se trataba de estudios aleatorizados, ni los resultados se habían ajustado a la edad gestacional de la infección materna^{2,3}. A partir de esta práctica empírica, los estudios aleatorizados se descartaron por razones éticas y de aceptabilidad. Mientras que en los últimos años se han producido avances importantes en el diagnóstico de la infección maternal y fetal, la información sobre la utilidad del tratamiento durante el embarazo ha sido cuestión de debate.

Riesgo de transmisión vertical, afectación fetal y diagnóstico prenatal

Estos son aspectos importantes antes de considerar la pauta terapéutica gestacional más adecuada. Después de una infección materna, el riesgo de transmisión transplacentaria del parásito tiene un incremento exponencial a medida que avanza la edad gestacional. En cambio, el riesgo de afectación fetal tiene una evolución inversa, con un riesgo mucho mayor de secuelas neurológicas después de una infección materna en el primer trimestre, con la excepción de la afectación ocular que también puede aparecer después de una infección fetal en el segundo y tercer trimestre^{4,5} (Tabla 1).

Tabla 1. Riesgo de transmisión y de afectación fetal/neonatal en función del trimestre de la infección materna

Edad Gestacional	Transmisión fetal	Afectación fetal	Tipo de afectación
< 14 sem	<10%	60%	Lesiones oculares e intracraneales Pueden ser graves
14-28 sem	15-55%	25%	Sobre todo oculares En gral. no son graves
>28 sem	55-80%	15%	Lesiones oculares Excepcional afectación intracraneal

Fuente: Protocolo TORCH Medicina-Fetal Barcelona. Hospital Clínic⁶ y Guía Sociedad Española Infectología Pediátrica, 2013⁵

Para saber si se ha producido una infección fetal, la amniocentesis es hoy en día la técnica de elección. Tiene un escaso riesgo de pérdida gestacional (<0,3%)⁽⁷⁾, y si se realiza en el momento adecuado, a partir de las 18 semanas de embarazo y por lo menos 4 semanas después de la infección materna, el líquido amniótico es un excelente medio diagnóstico. Tiene un elevado

valor predictivo positivo ($\approx 100\%$ con las técnicas actuales de PCR a tiempo real), y una sensibilidad cercana al 90% con un valor predictivo negativo de casi 100% en las infecciones del primer trimestre, y de un 82% en el tercero⁸.

Toxoplasmosis: pautas terapéuticas habituales en el embarazo

Espiramicina: es un macrólido con escasa actividad parasiticida. No atraviesa la barrera placentaria pero se acumula en ella. Tiene escasa toxicidad y muy buena tolerancia materna por lo que se ha considerado durante mucho tiempo el tratamiento de elección para disminuir la transmisión vertical. Tiene escasas contraindicaciones: alergia o en el síndrome de QT-largo. Se recomienda evitar en pacientes con déficit de G6PDH por riesgo de hemólisis³. Dosificación: 1 gramo/8 horas, de preferencia después de las comidas para una mayor absorción.

Pirimetamina (PMT) más sulfadiacina (SDZ) asociadas a ácido fólico: son inhibidores de la síntesis de ácido fólico con efecto parasiticida sinérgico frente a la fase activa de la infección (taquizoito). Presentan un buen paso transplacentario y tanto in vitro como en el modelo animal se ha demostrado que reducen la carga parasitaria en el líquido amniótico y en el SNC fetal⁹. Es el tratamiento utilizado en Pediatría para disminuir las secuelas del recién nacido infectado, y por analogía también es el tratamiento de elección en el feto con infección confirmada en líquido amniótico. Ambos fármacos se deben asociar siempre a ácido fólico. Dosificación: Pirimetamina 50 mg/24 horas. Sulfadiacina 1,5 gramos/12 horas. Acido fólico: 50 mg/semana^{3,10}.

Efectos secundarios y contraindicaciones

PMT: produce toxicidad hematológica, sobre todo leucopenia, también trombocitopenia y anemia macrocítica. Riesgo fetal: por su inhibición de la síntesis de ácido fólico se ha asociado a defectos del tubo neural, sobre todo si se administra durante las primeras 7 semanas del embarazo. Está contraindicada durante todo el primer trimestre (< 14 semanas). No descrita toxicidad hematológica fetal³.

SDZ: puede producir alergias cutáneas graves, como síndrome de Lyell y Stevens-Johnson y también cristaluria. Se debe evitar en pacientes con déficit de G6PDH por riesgo de hemólisis. Riesgo fetal: está descrita la asociación de las sulfamidas a ictericia neonatal si la administración es en el tercer trimestre, cercana al parto. No obstante, estudios amplios en recién nacidos expuestos a tratamiento materno contra la malaria con PMT/sulfadoxina (PMT/SDX) o con cotrimoxazol en gestantes inmunodeprimidas e infección VIH lo desmienten³.

Tratamiento del feto infectado

Una vez confirmada la infección fetal en líquido amniótico, o ante la evidencia de lesiones fetales en el seguimiento ecográfico, no hay duda de que el tratamiento debe tener efecto parasiticida y alcanzar el compartimento fetal. La espiramicina no tiene utilidad, y el tratamiento de elección es PMT/Sulfamida (SDZ o SDX) asociadas a ácido fólico hasta el parto. Un estudio multicéntrico retrospectivo realizado en Francia demostró que la administración de SDZ/PMT o SDX/PMT en las primeras ocho semanas de la infección fetal disminuía el riesgo de coriorretinitis a los 2 años de vida¹¹. Otro estudio multicéntrico prospectivo en Europa observó también una disminución significativa de secuelas neurológicas severas en el seguimiento hasta los 4 años de vida de recién nacidos cuyas madres habían recibido SDZ/PMT¹². Estos resultados fueron confirmados en una cohorte francesa que observó que desde la implementación del cribado gestacional sistemático, con el consiguiente diagnóstico y tratamiento con SDZ/PMT de los fetos

infectados, había disminuido de forma significativa el número de recién nacidos con secuelas¹³. Un estudio similar en Colombia confirmó los mismos resultados¹⁴. Finalmente, el único estudio randomizado que comparó espiramicina con SDZ/PMT para la prevención de la transmisión vertical de toxoplasma (TOXOGEST) observó una reducción significativa de recién nacidos infectados con lesiones neurológicas en el grupo que había recibido PMT/SDZ, lo que confirmó que un tratamiento precoz a la madre reduciría el grado de las lesiones¹⁵.

Seguimiento de las gestantes tratadas con SDZ/PMT: Se aconseja una ingesta hídrica abundante (> 2 litros/24 h) para evitar cristaluria, y realizar un hemograma cada 1-2 semanas. En caso de neutropenia (< 1500 leucocitos/l) se aconseja suspender el tratamiento, mantener el ácido fólico una semana, y valorar reiniciar el tratamiento si se produce normalización del hemograma¹⁰. Cerca del 5% de las pacientes deben abandonar el tratamiento por efectos secundarios cutáneos o hematológicos¹⁶.

Tratamientos alternativos en el feto infectado

Cotrimoxazol: combina una sulfamida (sulfametoxazol) con trimetoprim. Presenta menor toxicidad hematológica, pero tiene una actividad parasiticida entre 10-100 veces menor que SDZ/PMT¹⁷. Sería una alternativa en gestantes con alergia a pirimetamina.

Azitromicina o clindamicina asociadas a Pirimetamina: tanto azitromicina como clindamicina están autorizados durante el embarazo y su asociación a pirimetamina se utiliza en infecciones por toxoplasma en adultos inmunodeprimidos³. No hay estudios sobre su efectividad en toxoplasmosis congénita, pero sería una buena alternativa en gestantes con alergia a las sulfamidas.

Atavacuona: es un fármaco prometedor ya que, a diferencia de los demás, tiene efecto en la fase de bradizoíto del parásito. No obstante, la experiencia de su utilización durante el embarazo es muy escasa, por lo que de momento no se utiliza.

Tratamiento profiláctico: ¿es posible evitar la transmisión vertical?

La utilidad del tratamiento profiláctico para evitar la transmisión vertical es el aspecto más controvertido de la terapia de toxoplasmosis durante el embarazo. Ningún estudio aleatorizado ha comparado entre tratamiento materno y placebo, y el metaanálisis SYROCOT¹⁸ sugirió que el tratamiento no tenía utilidad. No obstante, este estudio multicéntrico incluía pocos casos no tratados, y presentaba sesgos importantes. Se desconoce el tiempo que tarda el parásito en atravesar la barrera placentaria, y por tanto cual es la ventana de oportunidad para que el tratamiento materno impida la transmisión vertical. El riesgo de transmisión aumenta a medida que avanza la edad gestacional⁴ y en los casos en los que ocurre podría ser rápida, aunque puede existir una ventana de oportunidad ya que se ha comprobado infección placentaria sin infección fetal¹⁹. Se han descrito también transmisiones tardías después de una amniocentesis negativa, pero ésto podría estar relacionado con falsos negativos del líquido amniótico o con un retraso en la transmisión debido al tratamiento materno³.

El antibiótico más utilizado es la espiramicina administrada desde el diagnóstico serológico materno hasta el parto, o hasta el resultado de la amniocentesis con cambio a SDZ/PMT si el resultado en líquido amniótico es positivo. En los casos de resultado negativo, en general se aconseja mantener espiramicina para evitar transmisiones tardías. En países como Austria o Alemania el tratamiento inicial en infecciones maternas diagnosticadas a partir de las 16 semanas es SDZ/PMT de forma continua hasta la amniocentesis²⁰, o alternando con espiramicina cada cua-

tro semanas²¹. El último protocolo francés también recomienda proponer SDZ/PMT a las gestantes de más de 14¹⁰ semanas. Existen dudas sobre cual sería el tratamiento de elección teniendo en cuenta la mayor toxicidad de SDZ/PMT. El metaanálisis SYROCOT¹⁸, un estudio multicéntrico retrospectivo europeo publicado en 2007 que incluía 1438 embarazadas tratadas (procedentes de 26 cohortes), no pudo demostrar diferencias significativas cuando comparó las dos pautas de tratamiento, ni tampoco cuando comparó la sintomatología de los recién nacidos infectados. No obstante, este estudio demostró algo relevante, que el inicio del tratamiento de forma precoz, en las primeras 3 semanas post seroconversion maternal, disminuía de forma significativa la transmisión del parásito, especialmente cuando comparó con las pacientes que habían iniciado el tratamiento más allá de las 8 semanas (OR 0,79). La importancia del inicio precoz se confirmó posteriormente en la cohorte francesa de Lyon¹³ en la que se comparó la incidencia de toxoplasmosis congénita antes y después de 1992, momento en el que se introdujo en Francia el cribado serológico mensual. El estudio observó que a partir de la introducción del nuevo protocolo había una disminución significativa de toxoplasmosis congénita.

Aunque el metaanálisis SYROCOT no encontró diferencias en cuanto a la pauta de tratamiento utilizado, algunos estudios sugerían la superioridad de SDZ/PMT. Los datos del registro retrospectivo de toxoplasmosis congénita en Austria²¹ mostraron que el protocolo profiláctico habitual con SDZ/PMT disminuía 6 veces el riesgo de transmisión vertical respecto al no tratamiento, y a más de la mitad si lo comparaban con otras pautas. Otro estudio retrospectivo realizado en Italia que incluía a 120 gestantes con infección comparó 3 pautas de tratamiento: espiramicina, espiramicina/cotrimoxazol y SDX/PMT y observó que con espiramicina aislada la transmisión vertical era significativamente mayor OR 4.3^{3,17}. Todos estos estudios observacionales presentan sesgos, y el más importante es la no consideración de la edad gestacional que modifica en gran manera el riesgo natural de la transmisión y las pautas de tratamiento utilizadas. Esto llevó al diseño del único estudio aleatorizado existente que comparó la eficacia y seguridad de espiramicina y SDZ/PMT para la prevención de la transmisión vertical del toxoplasma.

Estudio Toxogest

La hipótesis del estudio¹⁵ era que SDZ/PMT sería más efectiva que espiramicina para prevenir la transmisión vertical del toxoplasma, y a la vez era un estudio de tolerancia y seguridad de estos fármacos. Se trataba de un estudio multicéntrico francés que aprovechó la política de cribado mensual de las embarazadas para aleatorizar a las mujeres que seroconvertían a partir de las 14 semanas, comparando ambas pautas. El tratamiento se iniciaba lo antes posible después del diagnóstico materno y se mantenía hasta la amniocentesis. Si el resultado era positivo se cambiaba a SDZ/PMT (en el grupo que estaba recibiendo espiramicina), y en los casos con resultado negativo (en el grupo SDZ/PMT) se suspendía el tratamiento siempre y cuando se hubieran completado 4 semanas de tratamiento. Se incluyeron 70 pacientes en el protocolo de espiramicina, y 73 en el de SDZ/PMT, y se observó que en el grupo SDZ/PMT la transmisión vertical fue menor, 18,5% vs 30% aunque la diferencia no era significativa. Los autores lo atribuyeron a un tamaño de muestra insuficiente pues el estudio se había suspendido por falta de financiación. Se obtuvieron otros dos resultados relevantes, que permitirían concluir que SDZ/PMT sería un tratamiento más efectivo. Por un lado, cuando se ajustó por el tiempo transcurrido entre la infección materna y el inicio del tratamiento, se encontró una diferencia significativa con menor transmisión vertical para SDZ/PMT cuando el momento de inicio había sido inferior a 3 semanas. Este resultado confirmaría un mayor efecto en el periodo de ventana terapéutica. Además, entre los recién nacidos con infección congénita cuyas madres habían recibido SDZ/PMT no hubo ningún caso de lesiones cerebrales, mientras que sí los hubo en el grupo que recibió espiramicina (8,6%,

p=0.012). Respecto a la tolerancia, hubo 2 casos de rash cutáneo severo en el grupo SDZ/PMT y otro caso, en el mismo grupo, de náuseas y vómitos severos que también obligaron a suspender el tratamiento (4% de los casos).

Protocolo de tratamiento de toxoplasmosis en el embarazo. Protocolo francés

Por la tradición alimentaria y la alta prevalencia de toxoplasmosis que presentaba, Francia ha sido el país con mayor política de cribado gestacional y mayor experiencia en el seguimiento y tratamiento de la infección por toxoplasma. La política de cribado aplicada desde 1992 incluye realizar una serología mensual a todas las gestantes no inmunes, con la idea de iniciar el tratamiento profiláctico lo antes posible si se produce una seroconversión. A partir de los resultados del estudio TOXOGEST¹⁵ y de una editorial publicada por Montoya en el momento de la publicación del estudio²², el protocolo actual recomendado por los expertos^{10,23} es el siguiente, indicado en la [Tabla 2](#):

Tabla 2: Tratamiento recomendado de la infección materna y fetal por *Toxoplasma gondii*

	Infección materna 1er trimestre (< 14 semanas) Bajo riesgo de transmisión (~15%) pero riesgo de formas severas	Seroconversión entre 14-32 semanas. Riesgo de transmisión ~50% Potencial riesgo de lesiones severas que disminuye con edad gestacional	Seroconversión tardía (≥ 33 semanas) Riesgo de transmisión muy elevado (60-70%). Riesgo de secuelas NL** es bajo pero existe riesgo ocular
Tratamiento. Iniciar lo antes posible (ideal < 3 s después infección materna)	Espiramicina 1g/8h.	Proponer SDZ* 1,5 g/12 h /PMT* 50mg/24 h / Ac. folínico 50 mg/semana. Explicar beneficios/riesgos. Alternativa: espiramicina.	Iniciar SDZ* 1,5 g/12 h /PMT* 50mg/24 h /Ac. folínico 50 mg/semana a menos de que exista contraindicación. Informar de los beneficios/riesgos. Mantener tratamiento hasta el parto.
Proponer amniocentesis (PCR)	A partir de las 18 semanas	A partir de 4 semanas post seroconversión (y > 18 semanas de embarazo)	A las 4 semanas de la seroconversión. Resultado no modifica el tratamiento pero es información relevante para los pediatras
Tratamiento según resultado amniocentesis	Positiva: SDZ 1,5 g/12 h /PMT* 50mg/24 h /Ac folínico 50 mg/semana. Negativa: espiramicina hasta el parto o mínimo 4 semanas	Positiva: Mantener SDZ 1,5 g/12 h /PMT* 50 mg/24 h /Ac folínico 50 mg/semana hasta el parto Negativa: espiramicina 1g/8h hasta el parto	Positiva o negativa: SDZ 1,5 g/12 h /PMT* 50 mg/24 h /Ac folínico 50 mg/semana hasta el parto

* Durante el tratamiento con SDZ/PMT recomendar ingesta hídrica abundante (2 l/24 h) y realizar hemograma de control cada 1-2 semanas ** NL: neurológicas.

Fuente: elaboración propia

En caso de alergia o intolerancia existe menor evidencia sobre las pautas alternativas, pero la recomendación sería^{6,10,23}

- **Pautas alternativas en caso de feto infectado y alergia:**

- Si **alergia a sulfamidas**: Pirimetamina 50mg/24 h VO + ac. Folínico 50 mg/semana + azitromicina 250 mg/24 h.
- Si **alergia a pirimetamina**: Cotrimoxazol 160/800 mg/12 h VO + ac. folínico 50 mg/semana.

- **Pauta alternativa si alergia, o no disposición de espiramicina:**

- Azitromicina 250 mg/24 h VO o cotrimoxazol 160/800 mg/12 h VO + ac. folínico 50 mg/semana

Conclusiones

1. En la infección fetal confirmada en líquido amniótico la evidencia sobre el tratamiento materno con SDZ/PMT es razonablemente buena
2. La evidencia actual sugiere que después de una primoinfección materna se debe administrar lo antes posible un tratamiento antiparasitario potente para reducir la transmisión vertical y las posibles secuelas neonatales
3. En infecciones del primer trimestre (<14 semanas) la pauta profiláctica recomendada es con espiramicina hasta el resultado de la amniocentesis y en las infecciones a partir del 2º trimestre (y sobre todo en el 3º trimestre) sería recomendable iniciar directamente SDZ/PMT hasta el resultado de la amniocentesis.
4. La amniocentesis es recomendable después de una infección en cualquier trimestre. Permite adecuar el tratamiento y da información valiosa a los pediatras
5. Para evitar tratamientos innecesarios y con posible toxicidad, es fundamental una correcta interpretación de la serología materna
6. Serían necesarios estudios aleatorizados con nuevas terapias antiparasitarias más eficaces y con mejor tolerancia durante el embarazo

BIBLIOGRAFÍA

1. Desmonts G and Couvreur J. Congenital Toxoplasmosis- A Prospective Study of 378 pregnancies. *N Engl J Med* 1974; 290: 1110-1116
2. Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F. Congenital Toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ* Vol 318 (1999) www.bmj.com
3. Mandelbrot L. Congenital toxoplasmosis: What is the evidence of chemoprophylaxis to prevent fetal infection? *Prenatal Diagnosis* 2020; 40:1693-1702
4. Montoya JG and Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* Infection during Pregnancy. *CID* 2008;47;554-63.
5. Baquero-Artigao F, Castillo Martín F, Fuentes Corripio I, Goncé Mellgren A, Fortuny Guasch C et al. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita. *An Pediatr (Barc)* 2013; 79: 116.e1-116.e16
6. Goncé A, López M, Guirado L. Infecciones TORCH y por parvovirus B19 y gestación (2021) en: *Protocolos del Servicio de Medicina Maternofetal* medicinafetalbarcelona.org 2013;79(2):116.e1-116.e16
7. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: Systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 54: 442-451
8. Wallon M, Franck J, Thulliez P, Huissoud C, Peyron F, Garcia-Meric P, Kieffer F. Accuracy of Real-Time polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid. *Obstet Gynecol* 2010; 115: 727-33
9. Schoondermark-van de Ven EM, Melchers VJ, Galama JM, Meuwissen JH, Eskes TK et al., *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1997; 74: 183-8. doi: 10.1016/s0301-2115(97)00119-x.
10. Peyron F, L'Ollivier C, Mandelbrot L et al. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment. Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. *Pathogens* 2019, 8, 24; doi:10.3390/pathogens8010024
11. Kiefer F, Wallon M, García P, Thulliez P, Peyron F, Franck J. Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis* 2008;27:27-32.
12. Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W et al. Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *Plos Med* 2010, 12; 7 (10). Pii: e1000351
13. Wallon M, Peyron F, Cornu C, Vinault S, Abrahamovicz M et al. Congenital *Toxoplasma* Infection: Monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *CID* 2013;56:1223-31.
14. El Bissati K, Levigne P, Lykns J et al., Global initiative for congenital toxoplasmosis: an observational and international comparative clinical analysis. *Emerg Microb Infect* 2018;7. 165
15. Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, et al. (the TOXOGEST Study Group) Prenatal therapy with pyrimethamine þ sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol* 2018 Oct;219(4):386.e1-386.e9.
16. Gilbert R, Gras L, European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG* 2003; 110:112-20

17. Valentini P, Buonsenso D, Barone G et al., Spiramycin/cotrimoxazole vs pyrimethamine/sulfonamide ans spiramycin alone for the treatment of toxoplasmosis in pregnancy. *J Perinatol* 2015;35:90-94
18. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group. Thiebaut R, Laproust S, Chene G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patient's data. *Lancet* 2007;369 (9556): 115-122
19. Robert-Gagneux F, Murat JB, Fricker-Hidalgo et al., The placenta: a main role in congenital toxoplasmosis? *Trends Parasitol* 2011;27:530-536
20. Hotop A, Hlobil H, Gross U. Efficacy of rapid treatment initiation following primary *Toxoplasma Gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1545-1552
21. Prusa AR, Kasper DC, Pollak A, Gleiss A, Walhoer T et al. The Austrian Toxoplasmosis Register, 1992-2008. *CID* 2015;60:e4-10.
22. Montoya JG. Systematic screening and treatment of toxoplasmosis during pregnancy: is the glass half full or half empty? *Am J Obstet Gynecol* 2018; 219: 315-319
23. Mandelbrot L, Kieffer F, Wallon M et al., Toxoplasmosse pendant la grossesse: Proposition actuelle de prise en charge pratique. *Gynécologie ,Obstétrique, Fertilité & Sénologie* 202; 49: 782-791

Capítulo V

Aspectos generales de la infección congénita por *Toxoplasma gondii* en el niño

Fernando Baquero-Artigao

Servicio de Pediatría. Enfermedades Infecciosas y Tropicales, Hospital La Paz, Madrid; Red de Investigación Traslacional en Infectología Pediátrica (RITIP); CIBER de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC) del Instituto de Salud Carlos III, Madrid.

INTRODUCCIÓN

La toxoplasmosis congénita (TC) es la consecuencia de la transmisión fetal por vía transplacentaria de *Toxoplasma gondii* tras la primoinfección materna. Es una enfermedad poco frecuente en nuestro medio. Sin embargo, sus graves consecuencias en algunos niños, hacen que sea motivo de interés y preocupación por parte de obstetras y pediatras.

La incidencia de la toxoplasmosis gestacional y congénita varía mucho de unos países a otros, e incluso, de unas regiones a otras dentro del propio país. En España existe poca información en este sentido, siendo más habituales los estudios de prevalencia que de incidencia¹. Algunos trabajos realizados en nuestro país a finales de los años 90 encontraban una incidencia de toxoplasmosis gestacional del 1,9 %². Esta incidencia podría ser actualmente menor, ya que la tasa de seroprevalencia en mujeres embarazadas ha disminuido del 40-50% en los años 80 al 11%-21% en los últimos estudios publicados entre 2010 y 2012^{3,5}, de forma paralela a la mejoría de los hábitos higiénicos y a las medidas de control sanitario. En estos trabajos, la seroprevalencia aumenta con la edad, y es claramente más baja en gestantes españolas (14-18%) que en inmigrantes (35-51%)^{3,5}. Aunque estos datos indican que hay un mayor porcentaje de mujeres susceptibles, la baja circulación del parásito hace que las tasas de infección sean probablemente bajas. Si extrapolamos los datos de países con tasas de seroprevalencia gestacional similares⁶, la incidencia de infección gestacional sería de 1/1000 embarazos, y la TC afectaría a 1/10.000 nacidos vivos, lo que supondría alrededor 40 casos anuales en nuestro país. Esta baja incidencia es la causa principal de que no exista un control reglado de la mujer embarazada, siendo éste más una decisión personal del médico, que una recomendación de las sociedades médicas o de las autoridades sanitarias.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

El riesgo de TC y la aparición de síntomas en el recién nacido (RN) dependen del momento de la infección gestacional. La probabilidad de infección es más alta en infecciones gestacionales tardías, siendo muy alta durante el tercer trimestre. Por el contrario, el grado de afectación es mayor cuando la infección se produce en las primeras semanas del embarazo y va disminuyendo a medida que transcurre la gestación^{7,8}. La infección transmitida en los primeros meses de embarazo puede producir aborto o anomalías congénitas graves. La TC sintomática tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas inespecíficas. Puede presentarse como enfermedad generalizada con fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, ictericia y anemia y con frecuencia asocia enfermedad neurológica en forma de calcificaciones encefálicas, hidrocefalia, alteraciones del LCR, convulsiones y, especialmente coriorretinitis⁹. La tríada clásica (coriorretinitis, hidrocefalia y calcificaciones cerebrales) ocurre en menos del 10% de los casos (Figura 1).

Figura 1. Recién nacido con toxoplasmosis congénita con hidrocefalia, calcificaciones cerebrales y cicatriz coriorretiniana. *Fuente:* elaboración propia



Sin embargo, la clínica no es característica y puede ser indistinguible de otras infecciones congénitas como el citomegalovirus. En los últimos meses de gestación las alteraciones son con frecuencia subclínicas en el RN, aunque puede aparecer coriorretinitis o más raramente disfunción neurológica meses o años después del nacimiento^{7,9} (Tabla 1).

Tabla 1. Riesgo de infección y afectación fetal y clínica en el recién nacido según el momento de infección gestacional

Edad gestacional	Transmisión vertical	Afectación fetal	Tipo de afectación
< 14 semanas	<10%	60%	Abortos precoces a clínica grave Microcefalia Hidrocefalia Coriorretinitis Calcificaciones intracraneales Convulsiones Ictericia Anemia Hepatoesplenomegalia
14-28 semanas	15-55%	25%	Variable, desde afectación grave a formas asintomáticas con riesgo de secuelas tardías: -Coriorretinitis -Retraso psicomotor -Sordera neurosensorial
>28 semanas	55-80%	15%	Generalmente asintomáticas con riesgo de coriorretinitis tardía, excepcional afectación intracraneal

Fuente: elaboración propia

DIAGNÓSTICO NEONATAL

Debe estudiarse a todos los RN con historia de toxoplasmosis gestacional o con síntomas propios de la enfermedad al nacimiento. Las pruebas complementarias para el estudio de toxoplasmosis al nacimiento se resumen en la [Tabla 2^{10,11}](#).

Tabla 2. Pruebas complementarias en el RN para el estudio de toxoplasmosis congénita

<ul style="list-style-type: none"> • Hemograma y bioquímica completa con función hepática
<ul style="list-style-type: none"> • Fondo de ojo
<ul style="list-style-type: none"> • Potenciales evocados auditivos
<ul style="list-style-type: none"> • Estudio de imagen: ecografía cerebral o resonancia magnética cerebral
<ul style="list-style-type: none"> • Estudio citoquímico del líquido cefalorraquídeo
<ul style="list-style-type: none"> • Estudio microbiológico: <ul style="list-style-type: none"> - IgM e IgG e IgA en la primera semana de vida - PCR en sangre, LCR y orina del RN - Western-Blot madre-hijo en infecciones gestacionales en tercer trimestre - PCR en placenta

Fuente: elaboración propia

Las técnicas habituales de diagnóstico microbiológico (IgM, IgA, PCR) son muy específicas, pero poco sensibles. Además, un reciente estudio ha demostrado que la sensibilidad de estas pruebas es aún más baja en RN de madres que han recibido tratamiento frente a *Toxoplasma* durante la gestación¹². Por tanto, aunque la positividad de estas pruebas confirma el diagnóstico de TC en el RN, su negatividad no lo excluye. Así, especialmente en pacientes asintomáticos, es crucial valorar el momento de la infección gestacional, y si existen dudas, realizar Western-Blot (WB) para comparar el perfil inmunológico madre-hijo y realizar un seguimiento de los anticuerpos IgG. La demostración de neosíntesis de anticuerpos en el RN por WB, la elevación de los títulos de IgG o su persistencia por encima del año de vida es diagnóstica de infección congénita.

DIAGNÓSTICO RETROSPECTIVO EN EL LACTANTE

La frecuente ausencia de sintomatología al nacimiento y la interpretación incorrecta de la serología en el embarazo y el RN pueden dificultar el diagnóstico neonatal de la TC. A pesar de la aparente benignidad de la infección, los niños no diagnosticados pueden desarrollar secuelas, principalmente coriorretinitis. El riesgo de coriorretinitis en niños no tratados es de un 72%¹³, reduciéndose al 30% en niños que reciben tratamiento adecuado durante un año¹⁴. Por tanto, la TC debe considerarse como una posibilidad diagnóstica en lactantes con síntomas oculares (ceguera, estrabismo, nistagmo, cataratas) o neurológicos (convulsiones, retraso psicomotor, microcefalia). En estos casos, si se demuestra coriorretinitis o las pruebas de neuroimagen son compatibles (calcificaciones o hidrocefalia) se debe realizar serología frente a *Toxoplasma*¹⁰. La ausencia de anticuerpos IgG excluye la TC, mientras que la presencia de IgM o IgA la confirma, ya que la toxoplasmosis en un niño menor de un año debe considerarse siempre una infección congénita. En caso de presencia de anticuerpos IgG con IgM/IgA negativas, debemos solicitar alguna de las pruebas recogidas en la [Tabla 3](#) para intentar confirmar el diagnóstico¹⁰.

Tabla 3. Criterios de diagnóstico retrospectivo de toxoplasmosis congénita en el lactante

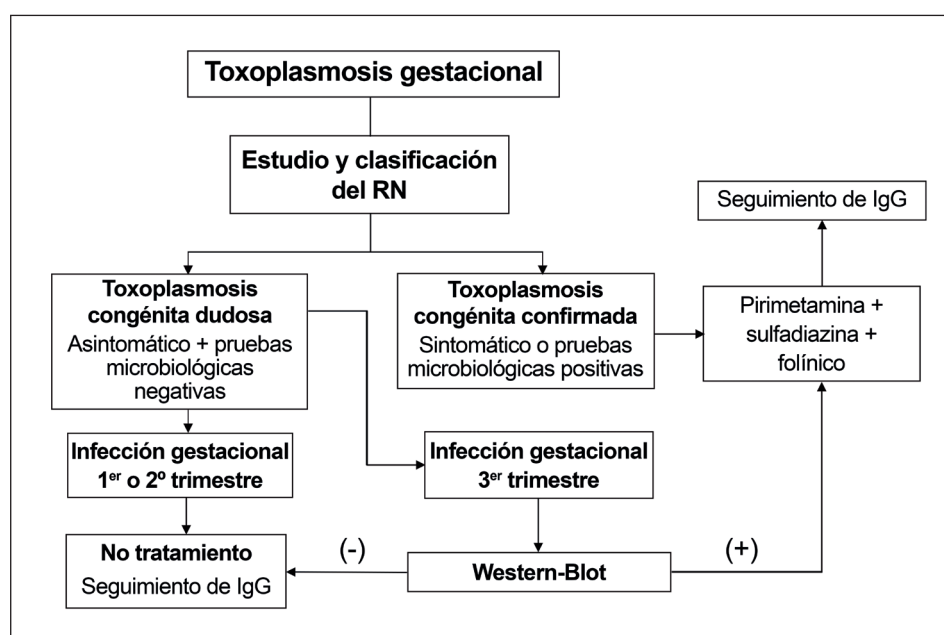
1. Presencia de anticuerpos IgG específicos del niño diferenciados de los de la madre por técnica de <i>Western blot</i> .
2. Elevación significativa del título de IgG dentro de los primeros 12 meses de vida.
3. Persistencia de anticuerpos IgG específicos después de los 12 meses de vida.
4. Detección de <i>T. gondii</i> en tejidos o fluidos corporales por reacción en cadena de polimerasa (PCR), inoculación a ratón, cultivo celular o inmunocitoquímica.
5. Detección positiva de PCR para toxoplasma o Ac. IgM o IgA positivos en sangre seca almacenada de pruebas metabólicas.

Fuente: elaboración propia

VALORACIÓN DEL RECIÉN NACIDO

Al nacimiento, según la sintomatología encontrada y el resultado de las pruebas diagnósticas, se puede clasificar al RN en dos grupos (Figura 2): TC confirmada (sintomático o con pruebas microbiológicas positivas) y TC dudosa (asintomático y con pruebas microbiológicas negativas)¹⁰. En este último caso es importante valorar el momento de la infección gestacional mediante los datos aportados por la madre o el obstetra. Si la infección gestacional fue en el 1^{er} trimestre, el niño no necesita seguimiento, ya que la infección fetal en este trimestre es muy poco probable y si se produce suele ser sintomática. Si ocurrió en el 2^o trimestre se realizará seguimiento de la IgG cada 1-2 meses sin tratamiento hasta su negativización. Si no hay un descenso significativo en cada control serológico o los anticuerpos persisten a los 12 meses, se iniciará tratamiento. Si la infección gestacional fue en el 3^{er} trimestre, se recomienda realizar técnica de *WB* para comparación de los perfiles inmunológicos madre-hijo. Si el resultado es negativo se repetirá al mes de vida, y si persiste negativo se hará seguimiento de la IgG cada 1-2 meses hasta comprobar su negativización. Si el *WB* es positivo, se iniciará tratamiento.

Figura 2. Algoritmo diagnóstico-terapéutico de toxoplasmosis en el RN. Fuente: elaboración propia



TRATAMIENTO DEL RECIÉN NACIDO

El tratamiento de elección en los niños con infección confirmada es la combinación de pirimetamina, sulfadiazina y ácido folínico durante 1 año^{10,11} (Tabla 4). El tratamiento disminuye la posibilidad de coriorretinitis^{13,14} y mejora el pronóstico neurológico de los RN con afectación sintomática y afectación del sistema nervioso central¹⁵. La administración de corticoides (prednisona, 1mg/kg/día repartido en dos dosis) se recomienda en caso de hiperproteorraquia marcada (>1gr/dl) o coriorretinitis activa. El tratamiento corticoideo se mantiene hasta la normalización del LCR (control en 1 mes) o desaparezcan los signos de actividad en la coriorretinitis¹⁰.

Tabla 4. Tratamiento de la toxoplasmosis congénita en el recién nacido

Tipo de infección	Tratamiento	Dosis	Comentarios
Infección congénita sintomática	Pirimetamina (P)	1 mg/kg/12 horas, 48h 1 mg/Kg/día, hasta los 6m 1 mg/Kg lunes, miércoles y viernes, hasta los 12m Dosis max: 25mg	Tratamiento durante 1 año
	Sulfadiazina (S)	100 mg/Kg/día, repartido en dos dosis, hasta los 12m Dosis max: 1,5g/12h	
	Ácido folínico (AF)	5-10 mg, 3 días por semana, hasta los 12m y 1 semana Dosis max: 15 mg/48h	
Infección congénita asintomática	P + S + AF	Igual que en el primer apartado.	Tratamiento durante 1 año A partir del 2º mes puede pasarse a administrar la pirimetamina a días alternos
Infección dudosa	P + S + AF	Igual que en el primer apartado	Mantener hasta descartar infección (seguimiento IgG). De confirmarse se mantendrá durante 1 año

Fuente: elaboración propia

SEGUIMIENTO DEL RECIÉN NACIDO

Durante el tratamiento se aconseja seguimiento clínico estrecho, con especial atención a los incrementos excesivos del perímetro craneal, desarrollo psicomotor, fijación de la mirada y aparición de estrabismo o nistagmo^{10,11}. Se debe ajustar frecuentemente la dosis al peso y realizar controles analíticos y sedimentos de orina seriados para detectar toxicidad hematológica, renal y cutánea. La neutropenia inducida por pirimetamina es el efecto adverso más frecuente. Si los neutrófilos son

<1000/mm³, se debe aumentar la dosis de ácido fólico. Si no hay respuesta, se administrará la pirimetamina 3 días por semana, suspendiéndose transitoriamente si la cifra es <500/mm³.

Debe realizarse fondo de ojo cada 3 meses hasta los 18 meses, y posteriormente cada 6-12 meses hasta que el niño sea capaz de referir cambios en la visión. El tratamiento disminuye pero no elimina el riesgo de secuelas, por lo que debe realizarse un seguimiento oftalmológico y neurológico de todos los niños hasta la edad adulta¹⁰.

BIBLIOGRAFÍA

1. de Ory Manchón F. (2009). Encuestas seroepidemiológicas en enfermedades no inmunoprevenibles y su interés en salud pública. *Rev Esp Salud Pública*, 83, 645-657.
2. Del Castillo Martín F. (2004). Toxoplasmosis congénita. Una enfermedad con demasiados interrogantes. *An Pediatr (Barc)*, 61, 115-117.
3. Ramos JM, Milla A, Rodríguez JC, Padilla S, Masiá M y Gutiérrez F. (2011). Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection among immigrant and native pregnant women in Eastern Spain. *Parasitol Res*, 109(5), 1447-1452.
4. Sampedro A, Mazuelas P, Rodríguez-Granger J, Torres E, Puertas A y Navarro JM. (2010). Marcadores serológicos en gestantes inmigrantes y autóctonas en Granada. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 28(10), 694-697.
5. Santiago B, Blázquez D, López G, Sainz T, Muñoz M, Alonso T y Moro M. (2012). Perfil serológico en gestantes extranjeras frente a VIH, VHB, VHC, virus de la rubéola, *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, y *Trypanosoma cruzi*. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 30(2), 64-69.
6. Piffer S, Lauriola AL, Pradal U, Collini L, Dell'Anna L y Pavanello L. (2020). *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy: a ten-year observation in the province of Trento, Italy. *Infez Med*, 28(4), 603-610.
7. Carlier Y, Truyens C, Deloron P y Peyron F. (2012). Congenital parasitic infections: a review. *Acta Trop*, 121, 55-70.
8. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study Group. Thiébaud R, Leproust S, Chene G y Gilbert R. (2007). Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*, 369, 115-122.
9. Remington JS, McLeod R, Wilson CB y Desmots G. Toxoplasmosis. In: Remington JS and Klein J, Wilson CB, Nizet V y Maldonado YA, eds. (2011). *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 7th Edition Philadelphia: Elsevier-Saunders, 918-1041.
10. Baquero-Artigao F, del Castillo Martín F, Fuentes Corripio I, Goncé Mellgren A, Fortuny Guasch C, de la Calle Fernández-Miranda M, González-Tomé MI, Couceiro Gianzo JA, Neth O, Ramos Amador JT y Grupo de Trabajo de Infección Congénita y Perinatal de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). (2013). Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita. *An Pediatr (Barc)*, 79(2), 116.e1-116.e16.
11. Maldonado YA, Read JS y COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. (2017). Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics*, 139(2), e20163860.
12. Guegan H, Stajner T, Bobic B, Press C, Olariu RT, Olson K, Srbljanovic J, Montoya JG, Djurković-Djaković O y Robert-Gangneux F. (2021). Maternal Anti-*Toxoplasma* Treatment during Pregnancy Is Associated with Reduced Sensitivity of Diagnostic Tests for Congenital Infection in the Neonate. *J Clin Microbiol*, 59(2), e01368-20.
13. Phan L, Kasza K, Jalbrzikowski J, Noble AG, Latkany P, Kuo A, Mieler W, Meyers S, Rabiah P, Boyer K, Swisher C, Mets M, Roizen N, Cezar S, Sautter M, Remington J, Meier P, McLeod R y Toxoplasmosis Study Group. (2008). Longitudinal study of new eye lesions in children with toxoplasmosis who were not treated during the first year of life. *Am J Ophthalmol*, 146(3), 375-384.

14. Phan L, Kasza K, Jalbrzikowski J, Noble AG, Latkany P, Kuo A, Mieler W, Meyers S, Rabiah P, Boyer K, Swisher C, Mets M, Roizen N, Cezar S, Remington J, Meier P, McLeod R y Toxoplasmosis Study Group. (2008). Longitudinal study of new eye lesions in treated congenital toxoplasmosis. *Ophthalmology*, 115(3), 553-559.e8.
15. McLeod R, Boyer K, Karrison T, Kasza K, Swisher C, Roizen N, Jalbrzikowski J, Remington J, Heydemann P, Noble AG, Mets M, Holfels E, Withers S, Latkany P, Meier P y Toxoplasmosis Study Group. (2006). Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: the National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study. *Clin Infect Dis*, 42(10), 1383-94.

Capítulo VI

Toxoplasmosis ocular, consecuencias a largo plazo de la toxoplasmosis congénita

Nieves Martín-Begué.

Unidad Oftalmología Pediátrica. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona

La toxoplasmosis es la principal causa de uveítis posterior tanto en niños como en adultos, siendo la adquisición postnatal mucho más frecuente que la infección congénita¹. La afectación ocular en la forma congénita y adquirida es indistinguible, aunque se ha observado mayor riesgo de afectación bilateral y del área macular al igual que mayor número de recurrencias en las formas congénitas^{2,3}. La morbilidad ocular en la toxoplasmosis viene condicionada por el genotipo del parásito, la inmunidad del huésped, la localización de la afectación retiniana y el riesgo de recurrencias.

La retina y la coroides son estructuras muy vascularizadas que se pueden colonizar por gérmenes vía hematogena en el curso de una enfermedad infecciosa sistémica, tal como ocurre en la primoinfección por *Toxoplasma gondii*. La inflamación necrotizante coriorretiniana es secundaria a la multiplicación de la forma proliferativa del parásito, taquizoíto, y no a la reacción inflamatoria del huésped. Los bradizoítos persisten en forma quística en los bordes de las cicatrices y menos frecuentemente en la retina sana tras la primoinfección y su reactivación endógena a la forma proliferativa del parásito será la responsable de las recurrencias.

La terminología que se utiliza en oftalmología para designar las lesiones que observamos en la retina asociadas a la infección por *Toxoplasma gondii* son:

- “Coriorretinitis” es la forma aguda de la afectación retiniana provocada por la multiplicación del taquizoíto; en el fondo de ojo se observa una lesión blanquinosa, de bordes mal definidos que suele acompañarse de inflamación en el vítreo de grado variable que se conoce como vitritis. (Figura 1)
- “Cicatriz coriorretiniana” es la forma cicatricial de la afectación retiniana; en el fondo de ojo se aprecia una lesión pigmentada de bordes bien definidos. (Figura 2)
- “Nueva lesión retiniana” cuando se observa una coriorretinitis en un ojo que no tiene ninguna cicatriz coriorretiniana previa.
- “Recurrencia” cuando se observa una coriorretinitis en la vecindad de una cicatriz coriorretiniana.

Figura 1. Coriorretinitis en el ojo derecho. Se aprecia una lesión blanquinosa mal delimitada (flecha blanca), localizada cerca de la fovea (flecha azul) en un paciente afecto de una toxoplasmosis congénita. *Fuente:* elaboración propia

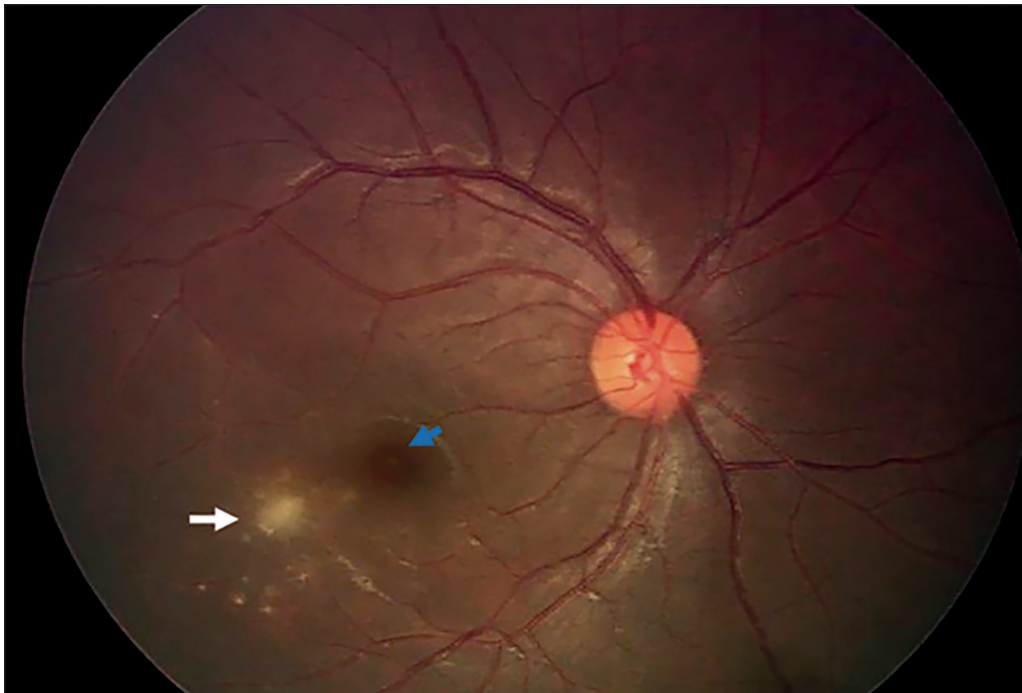
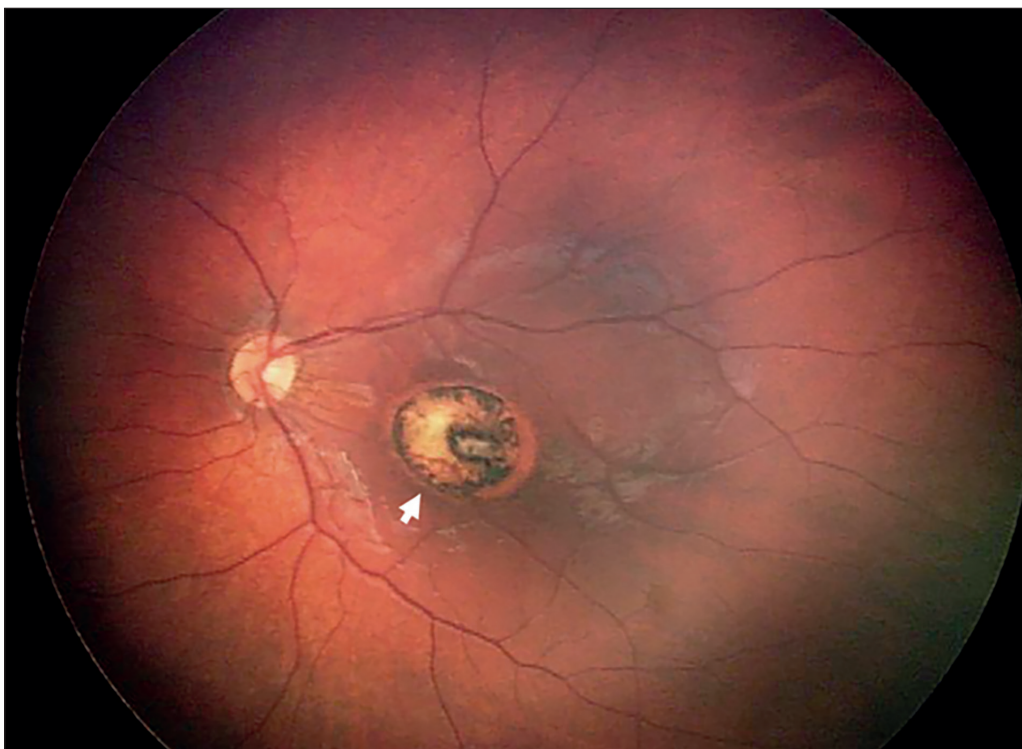


Figura 2. Cicatriz coriorretiniana (flecha blanca) localizada en la mácula del ojo izquierdo secundaria a una toxoplasmosis congénita. *Fuente:* elaboración propia



La clínica de la coriorretinitis está condicionada por la localización de la lesión retiniana, el grado de vitritis, y si se acompaña de uveítis anterior (inflamación del iris y/o cuerpo ciliar). Cuando la lesión se localiza en la fovea, zona de máxima visión, y/o la vitritis es severa el paciente referirá disminución de visión. Mientras que cuando la vitritis es leve/moderada y la lesión no

se localiza en la fóvea el paciente referirá solo miodesopsias o moscas volantes, que consiste en la visión de unas manchas que se mueven en el campo visual. En los casos de uveítis anterior asociada el paciente presentará un ojo rojo doloroso. Una vez resuelta la fase aguda, si la cicatriz coriorretiniana ha afectado a la fóvea, el paciente presentará una pérdida de visión irreversible, mientras que si la cicatriz está en otra localización, no suele dar ninguna sintomatología.

La afectación ocular en la toxoplasmosis congénita dependerá del momento de la infección de la madre, cuanto más precoz sea la infección más grave será la afectación del feto por la inmadurez del sistema inmune y del resto de órganos, pero el riesgo de transmisión es mayor en el tercer trimestre, posiblemente por un aumento de la vascularización de la placenta. Otro factor a tener en cuenta es el genotipo del parásito, parece ser que los genotipos detectados en Brasil tienen un mayor tropismo por la retina. Y por otro lado el tratamiento materno durante la gestación podría ser un factor de protección. Olariu y colaboradores (2019)⁴ describen en su estudio realizado en Estados Unidos una menor prevalencia de afectación ocular en niños nacidos de madres tratadas durante la gestación comparado con niños nacidos de madres no tratadas, un 62,5% frente a un 92,2% respectivamente⁴. Por otro lado, Strang y colaboradores en una revisión sistemática de los diferentes estudios realizados en Brasil concluyen que el tratamiento durante la gestación confiere protección al feto dado que la probabilidad de que el recién nacido nazca sin secuelas es significativamente mayor que en recién nacidos de madres que no recibieron ningún tratamiento durante la gestación⁵.

Un 80-90% de los recién nacido con toxoplasmosis congénitas son asintomático al nacimiento, aunque si se realizan pruebas complementarias algunos de ellos ya presentan lesiones en la retina y en el sistema nervioso central (SNC), pero todos ellos tienen un riesgo elevado de desarrollar secuelas tanto oftalmológicas (50%) como neurológicas (40%) a largo plazo⁶. El fondo de ojo de un recién nacido con toxoplasmosis congénita puede presentar una cicatriz coriorretiniana, una coriorretinitis o puede ser normal. En nuestro medio es muy poco frecuente observar una coriorretinitis en el momento del nacimiento, mientras que es mucho más frecuente en los casos publicados en Brasil, un 4% frente a un 39,9%, y esto parece estar relacionado con el genotipo del parásito⁷. Se debe recordar que la normalidad del fondo de ojo al nacimiento no descarta que se puedan desarrollar focos de coriorretinitis durante el resto de la vida dado que pueden existir bradizoítos en células de la retina sana.

El tratamiento del recién nacido durante el primer año de vida disminuye el riesgo de recurrencias y/o nuevas lesiones retinianas a lo largo de la vida. Phan y colaboradores (2008)⁸ en su estudio longitudinal de recién nacidos no tratados durante el primer año de vida constataron que un 71% presentaba una nueva lesión retiniana o una recurrencia durante el seguimiento, con mayor riesgo de desarrollar la afectación ocular a los 15-20 años de edad⁸. Estos mismos autores realizaron otro estudio longitudinal en recién nacidos tratados durante el primer año de vida constatando solo un 31% de nuevas lesiones/recurrencias durante el seguimiento y siendo muy poco frecuente la afectación macular. La afectación ocular se presentaba con mayor frecuencia en dos franjas de edad, a los 5-7,5 años y a los 15-20 años por lo que inciden en la necesidad de seguir a los pacientes al menos hasta la segunda década de la vida⁹. Wallon y colaboradores (2014)¹⁰ en su estudio prospectivo de niños con toxoplasmosis congénita tratados durante el primer año de vida observaron que un 29,8% presentó afectación ocular (nuevas lesiones o recurrencias) durante el seguimiento, observándose dos picos de incidencia, a los 7 años y hacia los 13 años de edad.

Los fármacos más frecuentemente utilizados en el tratamiento de la fase aguda de la afectación ocular por *Toxoplasma* son: pirimetamina y sulfadiazina, trimetoprima/sulfametoxazol (TMP/SMX), clindamicina, azitromicina y a veces atovacuona. Según el fármaco utilizado se asocia ácido fólico para minimizar los efectos indeseables. La duración del tratamiento suele ser

de 4-6 semanas. Se van realizando controles seriados del fondo de ojo y el tratamiento anti-biótico se suele mantener hasta dos semanas después de la resolución de la infección aguda. No existe evidencia de que la “triple terapia clásica” (pirimetamina, sulfadiazina y corticoides) supere al TMP/SMX o a otras combinaciones terapéuticas en la curación de la fase aguda de la infección^{11,12}. En la [Tabla 1](#), se resumen las diferentes opciones terapéuticas vía oral utilizadas en el tratamiento de la toxoplasmosis ocular. Actualmente en adultos está más extendido el uso de TMP-SMX al tener menos efectos adversos mientras que en la edad pediátrica la triple terapia clásica sigue siendo la más utilizada, quizás porque los estudios comparativos entre las diferentes pautas terapéuticas no incluyen pacientes pediátricos¹³. El tratamiento intravítreo con clindamicina y dexametasona podría ser una alternativa a la terapia clásica con menos efectos adversos sistémicos, aunque en el estudio prospectivo y aleatorizado solo se incluyeron adultos por lo que no se tiene experiencia en la edad pediátrica¹⁴. Ninguno de los tratamientos antes mencionados evita el riesgo de recurrencias posteriores dado que no son activos frente al bradizoíto¹⁵.

Dado que el sistema inmune tiene un papel fundamental frente a la multiplicación intracelular y extracelular del taquizoíto, en pacientes inmunocompetentes, solo estaría indicado pautar tratamiento antibiótico cuando la coriorretinitis se localiza en la proximidad del nervio óptico o la mácula, hay mucha inflamación vítrea asociada o cuando las lesiones son grandes. Mientras que los pacientes inmunodeprimidos se deben tratar siempre.

Los corticoides sistémicos estarían indicados cuando existe mucha inflamación intraocular asociada, pero se deben administrar a las 24-48 horas después del inicio del antibiótico. Su uso sin cobertura antibiótica, incluso en pacientes inmunocompetentes, puede provocar una afectación retiniana muy severa.

Tabla 1. Fármacos utilizados vía oral en el tratamiento de la coriorretinitis (infección retiniana aguda) por *Toxoplasma gondii*

Fármaco	Dosis en adulto	Dosis en edad pediátrica
Pirimetamina ^A +	75 mg/día (durante 2 días) y 25mg/día (desde 3 ^{er} día)	2 mg/Kg/día (durante 2 días) y 1 mg/Kg/día (desde 3er día)
Sulfadiazina ^A +	2g/día (durante 2 días) y 500mg/6 horas (desde 3 ^{er} día)	100mg/Kg/día (en 2-4 dosis)
Ac folínico	15mg (3 veces/semana)	5-15mg (3 veces/semana)
TMP-SMX	160/800 mg/12 horas	10/50 mg/Kg/día (en 2 dosis)
Clindamicina ^B	300mg/6 horas	20-30mg/kg/día (en 4 dosis)
Azitromicina ^C	250 mg/24 horas	10mg/kg/día (durante 1 día) 5mg/Kg/día (desde 2º día)
Atovacuona ^D	750 mg/6 horas	40mg/Kg/día (en 2 dosis)

TMP-SMX: trimetoprima-sulfametoxazol; *Fuente:* elaboración propia, consensado con la Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría

^A Pirimetamina, sulfadiazina y corticoides se conoce como la “triple terapia clásica” que tradicionalmente ha sido el tratamiento de elección.

^B La clindamicina se ha utilizado sola o en combinación con la pirimetamina o en combinación con la sulfadiazina e incluso se ha añadido a la “triple terapia clásica” y entonces se habla de “terapia cuádruple”.

^C La azitromicina se ha utilizado sola o en combinación con la pirimetamina

^D La atovacuona se suele combinar con la pirimetamina; pero si se pautara de forma aislada se recomienda mantener el tratamiento 3 meses

La causa de la reactivación endógena de los quistes y la consecuente recurrencia/nueva lesión en la retina no se conoce con exactitud, pero la profilaxis secundaria con TMP/SMX (160/800mg) ha demostrado ser eficaz en reducir el número de recurrencias. Silveira y colaboradores, constataron que la administración de TMP/SMX (160/800mg) cada 72 horas durante 20 meses reducía la tasa de recurrencias de un 6,6% en el grupo de tratamiento frente a un 23,8% en el grupo control sin tratamiento durante el tiempo que duró el estudio¹⁶. Estos pacientes fueron seguidos durante 10 años tras finalizar el estudio inicial para valorar si el efecto persistía a largo plazo pero constataron una tasa de recurrencia similar en ambos grupos; 37,3% en el grupo que había sido tratado frente a un 38,6% en el grupo control por lo que los autores concluyen que el efecto de la profilaxis secundaria desaparece al suspender el tratamiento antibiótico¹⁷. Felix y colaboradores (2014)¹⁸ realizaron un estudio similar para valorar la eficacia del TMP/SMX (160/800mg) administrado cada 48 horas durante un año frente a un grupo en que se administró placebo con una tasa de recurrencias del 0% frente al 12,8% respectivamente. Estos autores realizaron también otro estudio para valorar la eficacia de la profilaxis secundaria a largo plazo, no solo durante el periodo de tratamiento. Al año la tasa de recurrencias fue de 0% en el grupo de tratamiento frente a un 13% en el grupo placebo y esta protección se mantenía durante los 6 años que duró el estudio con una incidencia acumulada de un 1,39% en el grupo que había sido tratado durante un año frente a un 27,54% en el grupo placebo¹⁹.

Aunque la profilaxis secundaria ha mostrado su eficacia en prevenir recurrencias, se debe identificar a los pacientes que se beneficiarían de dicha profilaxis para no exponer de forma innecesaria a un tratamiento antibiótico crónico a todos los pacientes. Los pacientes en los que se recomienda iniciar una profilaxis secundaria serían aquellos con recurrencias frecuente (más de dos al año) y sobre todo si la coriorretinitis está localizada en zonas que amenazan la visión²⁰. De todos modos faltarían más estudios teniendo en cuenta las características propias de la toxoplasmosis congénita, dado que mientras que en la toxoplasmosis adquirida parece que el riesgo de recurrencias es mayor durante el primer año tras la infección aguda²¹, en las formas congénitas estas son mucho más tardías, incluso trascurridos 15-20 años de la infección, posiblemente por una mayor cantidad y viabilidad de los bradizoítos, por lo que la duración de la profilaxis secundaria tendría que ser a más largo plazo y no solo durante 1-2 años tal como se indica en las formas adquiridas. Por otro lado, también se tendría que establecer y justificar la frecuencia de su administración y protocolizar que tratamiento alternativo (fármaco, dosis y frecuencia) se podría dar en pacientes con alergia al TMP/SMX.

En el Hospital Universitari Vall d'Hebron, hasta julio de 2018 se realizaba el cribado prenatal de la toxoplasmosis congénita y estaba establecido un protocolo de seguimiento oftalmológico²². A todo paciente diagnosticado de toxoplasmosis congénita se le realizaba un fondo de ojo al nacimiento, a los 12 meses y posteriormente de forma semestral hasta que el niño fuera capaz de autoevaluarse la visión de forma monocular y reconocer los signos clínicos de una recurrencia/nueva lesión retiniana (disminución de visión o la presencia de miodesopsias) que se pasaba a controles anuales. Durante el primer año de vida no se realizaba ningún control de fondo de ojo dado que el paciente siempre iniciaba tratamiento antibiótico sistémico con pirimetamina, sulfadiazina y ácido fólico durante 12 meses. En el momento que se diagnosticaba una lesión retiniana que amenazara la visión con agudeza visual mayor a 0,1 (en edad preverbal solo se tenía en cuenta la localización anatómica de la lesión), tras finalizar el tratamiento antibiótico de la coriorretinitis aguda, se iniciaba profilaxis secundaria con TMP/SMX de forma diaria. Aunque los estudios hablan de dar el fármaco de forma intermitente, decidimos hacerlo de forma diaria siguiendo la pauta de profilaxis primaria que se realiza habitualmente en los pacientes inmunodeprimidos y por las características farmacocinéticas del fármaco. Se decidió mantener la profilaxis secundaria hasta los 21 años siempre y cuando no existieran contraindicaciones o

efectos adversos por el uso crónico del antibiótico dado que las recurrencias en la toxoplasmosis congénita pueden ser tardías (Tabla 2). Actualmente, al no realizarse el cribado prenatal en nuestro centro, los casos de toxoplasmosis congénita con afectación ocular se detectan solo cuando presentan sintomatología y solo entonces podemos plantear la necesidad de iniciar una profilaxis secundaria si cumplen los criterios antes mencionados.

Tabla 2. Profilaxis secundaria utilizada en el Hospital Universitari Vall d'Hebron (HUVH) en pacientes con coriorretinitis en polo posterior y con visiones $\geq 0,1$ una vez resuelta la fase aguda de la infección.

Fármaco	Dosis**	Frecuencia
TMP-SMX	3/15 mg/Kg/día (máx. 80/400 mg/día)	Diaria
Clindamicina*	7-10 mg/Kg/día (máx. 300 mg/día)	Diaria

TMP-SMX: trimetoprima-sulfametoxazol; máx: dosis máxima; Fuente: elaboración propia, consensuado con la Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría"

*En pacientes alérgicos al TMP-SMX

**La dosis de profilaxis es la $\frac{1}{4}$ parte de la dosis de tratamiento tal como se realiza habitualmente en otro tipo de profilaxis.

La toxoplasmosis congénita asocia una alta morbilidad ocular por la presencia de cicatrices coriorretinianas al nacimiento y el riesgo de recurrencias durante toda la vida. Lo ideal sería evitar la toxoplasmosis congénita con una prevención primaria explicando a las mujeres embarazadas los riesgos de afectación del feto/recién nacido si contraen la primoinfección durante la gestación y de este modo evitar su contagio. Por otro lado, el tratamiento del recién nacido durante el primer año de vida y la profilaxis secundaria son los únicos tratamientos que han demostrado reducir el número de recurrencias. Por lo tanto, solo un diagnóstico precoz, es decir volver a establecer el cribado prenatal de la toxoplasmosis congénita, permitirá reducir la morbilidad ocular por toxoplasmosis congénita.

BIBLIOGRAFÍA

1. Furtado, J. M., Winthrop, K. L., Butler, N. J., & Smith, J. R.. Ocular toxoplasmosis I: Parasitology, epidemiology and public health. *Clin Exp Ophthalmol*, 2013; 41:82–94.
2. Khan, K., & Khan, W. Congenital toxoplasmosis: An overview of the neurological and ocular manifestations. *Parasitol Int*, 2018; 67: 715–721.
3. Maenz, M., Schlüter, D., Liesenfeld, O., Schares, G., Gross, U., & Pleyer, U. Ocular toxoplasmosis past, present and new aspects of an old disease. *Prog Retin Eye Res*, 2014;39: 77–106.
4. Olariu, T. R., Press, C., Talucod, J., Olson, K., & Montoya, J. G.. Congenital toxoplasmosis in the United States: Clinical and serologic findings in infants born to mothers treated during pregnancy. *Parasite*, 2019;26. Disponible en: <https://doi.org/10.1051/parasite/2019013>
5. Strang, A. G. G. F., Ferrari, R. G., do Rosário, D. K., Nishi, L., Evangelista, F. F., Santana, P. L., de Souza, A. H., Mantelo, F. M., & Guilherme, A. L. F.. The congenital toxoplasmosis burden in Brazil: Systematic review and meta-analysis. *Acta Tropica*, 2020;211(105608). Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2020.10560>
6. Martin, S. Congenital toxoplasmosis. *Neonatal Netw*, 2001;20: 23–30.
7. Maldonado, Y. A., & Read, J. S.. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics*, 2017;139(2), e20163860. Disponible en: <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3860>
8. Phan, L., Kasza, K., Jalbrzikowski, J., Noble, A. G., Latkany, P., Kuo, A., Mieler, W., Meyers, S., Rabiah, P., Boyer, K., Swisher, C., Mets, M., Roizen, N., Cezar, S., Sautter, M., Remington, J., Meier, P., & McLeod, R.. Longitudinal Study of New Eye Lesions in Children with Toxoplasmosis Who Were Not Treated During the First Year of Life. *Am J Ophthalmol*, 2008;146:375–384.
9. Phan, L., Kasza, K., Jalbrzikowski, J., Noble, A. G., Latkany, P., Kuo, A., Mieler, W., Meyers, S., Rabiah, P., Boyer, K., Swisher, C., Mets, M., Roizen, N., Cezar, S., Remington, J., Meier, P., & McLeod, R.). Longitudinal Study of New Eye Lesions in Treated Congenital Toxoplasmosis. *Ophthalmology*, 2008; 115:553–559.
10. Wallon, M., Garweg, J. G., Abrahamowicz, M., Cornu, C., Vinault, S., Quantin, C., Bonithon-Kopp, C., Picot, S., Peyron, F., & Biquet, C.. Ophthalmic outcomes of congenital toxoplasmosis followed until adolescence. *Pediatrics*, 2014;133: e601-e608.
11. Ozgonul, C., & Besirli, C. G.. Recent Developments in the Diagnosis and Treatment of Ocular Toxoplasmosis. *Ophthalmic Res*, 2017;57: 1–12.
12. Butler NJ, Furtado JM, Winthrop KL, & Smith, J.R. Ocular toxoplasmosis II:clinical features, pathology and management. *Clin Exp Ophthalmol*, 2013; 41: 95–108.
13. Garweg, J. G., & Pleyer, U.. Treatment strategy in human ocular toxoplasmosis: Why antibiotics have failed. *J Clin Med*, 2021; 10(5). Disponible en: <https://doi.org/10.3390/jcm10051090>
14. Soheilian, M., Ramezani, A., Azimzadeh, A., Sadoughi, M. M., Dehghan, M. H., Shahghadami, R., Yaseri, M., & Peyman, G. A. Randomized trial of intravitreal clindamycin and dexamethasone versus pyrimethamine, sulfadiazine, and prednisolone in treatment of ocular toxoplasmosis. *Ophthalmology*, 2011;118:134–141.
15. Kalogeropoulos, D., Sakkas, H., Mohammed, B., Vartholomatos, G., Malamos, K., Sreekantam, S., Kanavaros, P., & Kalogeropoulos, C. Ocular toxoplasmosis: a review of the current diagnostic and therapeutic approaches. *Int Ophthalmol*, 2022;42: 295–321.

16. Silveira, C., Belfort, R., Muccioli, C., Holland, G. N., Victora, C. G., Horta, B. L., Yu, F., & Nussenblatt, R. B.. The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol*, 2002;134: 41–46.
17. Silveira, C., Muccioli, C., Nussenblatt, R., & Belfort, R.. The effect of long-term intermittent trimethoprim/sulfamethoxazole treatment on recurrences of toxoplasmic retinochoroiditis: 10 years of follow-up. *Ocul Immunol Inflamm*, 2015;23: 246–247.
18. Felix, J. P. F., Lira, R. P. C., Zacchia, R. S., Toribio, J. M., Nascimento, M. A., & Arieta, C. E. L.. Trimethoprim-sulfamethoxazole versus placebo to reduce the risk of recurrences of toxoplasma gondii retinochoroiditis: Randomized controlled clinical trial. *Am J Ophthalmol*, 2014;157:762–766.
19. Felix, J. P.F., Lira, R. P.C., Grupenmacher, A. T., Filho, H. L. G.A., Cosimo, A. B., Nascimento, M. A., & Arieta, C. E.L. Long-term Results of Trimethoprim-Sulfamethoxazole Versus Placebo to Reduce the Risk of Recurrent Toxoplasma gondii Retinochoroiditis. *Am J Ophthalmol*, 2020;213: 195–202.
20. Reich, M., & Mackensen F. Ocular toxoplasmosis: background and evidence for an antibiotic prophylaxis. *Curr Opin Ophthalmol*, 2015;26: 498–505.
21. Reich, M., Ruppenstein, M., Becker, M. D., & Mackensen, F.. Time patterns of recurrences and factors predisposing for a higher risk of recurrence of ocular toxoplasmosis. *Retina*, 2015;35: 809–819.
22. Vives Oñós I., Soler Palacin P., Fernández Polo A., Martín-Begué N., Macaya Ruíz A., Pumarola Segura F., Conill Ramon J., Sulleiro Igual E., Céspedes Domínguez M., & Figueras Nadal C. Toxoplasmosi congènita. Protocolo HUVH. 2013 Disponible en: <https://www.upiip.com/sites/upiip.com/files/Protocol%20toxoplasmosi%20UPIIP%202013-1%20%28revisado%20en%202016%29.pdf>.

Capítulo VII

Proyecto REIV-TOXO: estudio de toxoplasmosis congénita en España

Clara Carreras Abad

Unidad de Infectología Pediátrica. Servicio de Pediatría, Hospital Universitario Germans Trias i Pujol. Badalona

INTRODUCCIÓN

La situación actual de la toxoplasmosis congénita (TC) en España es desconocida.

En nuestro entorno se estima una seroprevalencia de toxoplasmosis en mujeres embarazadas entre el 11 y el 28% y una incidencia de infección gestacional del 1.9%^{1,2}, siendo la incidencia estimada de TC de 1-20/10.000 nacidos vivos³. La TC presenta una elevada morbilidad a largo plazo junto con anomalías congénitas graves irreversibles, sobretudo en los casos de infección en etapas tempranas de la gestación¹. La TC todavía presenta muchos aspectos por dilucidar, tanto en el manejo diagnóstico y terapéutico inicial como en el seguimiento posterior. A pesar de ser una enfermedad de declaración obligatoria desde 2015, prácticamente no se reportan casos a la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica en España. Además, en 2018 se retiró el cribado gestacional de las guías de control prenatal de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, así como de algunas comunidades autónomas (CCAA) como Cataluña. Actualmente el cribado en la gestante se realiza de forma heterogénea en el territorio, dependiendo de la comunidad autónoma y de las guías clínicas seguidas en cada centro. Este hecho incrementa el infra-diagnóstico de esta enfermedad, ya que se pierde la oportunidad de diagnóstico y seguimiento en el recién nacido. Tanto el infra-diagnóstico como la infra-notificación de casos contribuyen al desconocimiento de la epidemiología de la TC en nuestro país. Ésta es de vital importancia para poder replantear la necesidad del cribado gestacional, así como realizar intervenciones que puedan mejorar su diagnóstico, tratamiento y pronóstico.

¿Qué es REIV-TOXO?

La red estatal de investigación en toxoplasmosis congénita (REIV-TOXO) fue creada en mayo de 2018 como reacción a la gran preocupación de los/las pediatras por la retirada del cribado de toxoplasmosis en la mujer embarazada en Cataluña. REIV-TOXO fue creada por el Servicio de pediatría del Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, con el apoyo de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica y de la Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría del Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona. Tiene como objetivo general diseñar y desarrollar estudios que ayuden a mejorar el conocimiento de las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de los recién nacidos infectados por *T. gondii* en España. Los objetivos principales son los siguientes:

1. Conocer la incidencia y carga de enfermedad de la TC en España y compararla según las diferentes CCAA que realizan o no cribado de toxoplasmosis durante el embarazo.
2. Sensibilizar a la comunidad científica sobre el infra-diagnóstico de la TC y la importancia del cribado.
3. Proporcionar asesoramiento científico para mejorar las intervenciones en salud pública dedicadas a la prevención y diagnóstico precoz de la TC.

REIV-TOXO incluye un registro de pacientes nacional de carácter ambispectivo que recoge pacientes con TC confirmada nacidos en España desde el 1 de enero de 2015 hasta la actualidad.

Jaume d'Olot, H. Campdevàrol, H.U. Arnau de Vilanova, H.U. Sant Joan de Reus, H.U. de Tarragona Joan XXIII, H. de Tortosa Verge de la Cinta, **Ceuta:** H. de Ceuta; **Comunidad de Madrid:** H.U. Fundación Alcorcón, H.U. de Fuenlabrada, H. Getafe, H.U. Severo Ochoa, H.U. 12 Octubre, H.G.U. Gregorio Marañón, H.U. Clínico San Carlos, H.U. la Paz, H.I.U. Niño Jesús, H.U. Puerta de Hierro, H.U. Mostoles, H.U. Rey Juan Carlos, H.U. Infanta Cristina de Parla, H. Torrejon, H.U. Infanta Sofía, H. Villalba, H.U. Infanta Elena, H. Quiron; **Comunidad Valenciana:** H. Virgen de los Lirios, H.G.U. de Alicante, H.G.U. de Elche, H. de la Vega Baja, H.U. de Sant Joan, H.G.U. de Castellón, H.U. la Ribera de Alzira, H. Francesc de Borja de Gandia, h. de Manises, H.G.U. de Valencia, H.U. Doctor Peset, H.C.U. de Valencia, H.G.U. i Politècnic la Fe, h. Lluís Alcanyis; **Extremadura:** C.H.U. de Badajoz, C.H. de Mérida, C.H.U. de Cáceres; **Galicia:** C.H.U. de Ferrol, C.H.U. de Santiago de Compostela, C.H. Universitario de Ourense, C.H.U. de Pontevedra, H. Alvaro Cunqueiro; **Islas Baleares:** H.U. Son Llätzer, H.U. Son Espases, H Can Misses; **Islas Canarias:** H. Dr. José Molina Orosa, C.H.U. Insular Materno Infantil, C.H.U. de Canarias, H.U. Ntra. Sra. de la Candelaria; **La Rioja:** H. de San Pedro; **Melilla:** H. de Melilla; **Murcia:** C.H.U. Sta. M^a del Rosell, H.U. Rafael Méndez de Lorca, H.C.U. Virgen de la Arrixaca de Murcia; **Navarra:** C.U. de Navarra, C.H. de Navarra; **País Vasco:** H. U. Alaba, H.U. Cruces, H.U. Basurto, H.U. Donostia; **Principado de Asturias:** H.U. de Cabueñes, H.U. Central de Asturias.

¿Quién constituye REIV-TOXO?

Investigador principal de REIV-TOXO: Borja Guarch Ibáñez, Servicio de Pediatría. Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, Girona.

Coordinadores de REIV-TOXO: Clara Carreras Abad, Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Badalona.

Borja Guarch Ibáñez, Servicio de Pediatría. Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, Girona.

Comité Científico de REIV-TOXO: Dr. Fernando Baquero Artigao, Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario La Paz, Madrid.

Dr. Daniel Blázquez Gamero, Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid

Dra. M. Antoinette Frick, Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Dra. Isabel de Fuentes Corripio, Unidad de Toxoplasmosis y Protozoos Intestinales. Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

Dr. Borja Guarch Ibáñez, Servicio de Pediatría. Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta, Girona.

Dr. Pere Soler Palacín, Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría. Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona.

Actividad realizada desde REIV-TOXO

En 2018, junto a la creación de la base de datos de REIV-TOXO, se iniciaron sesiones formativas y de sensibilización sobre la TC en diferentes hospitales catalanes. También se realizó una reunión con el presidente de la Sociedad Catalana de Pediatría (SCP) para transmitir la preocupación ante la retirada del cribado de toxoplasmosis en Cataluña y posteriormente con el Departament de Salut de Cataluña para exponer el posicionamiento de REIV-TOXO junto a la SCP.

Entre 2018 y 2020 crece la base de datos REIV-TOXO gracias a la difusión del proyecto a través de diferentes sociedades científicas y de la búsqueda activa de casos a través del contacto directo con todos los hospitales con formación MIR en España.

A finales del 2020, se contacta con el Centro Nacional de Microbiología y el Centro Nacional de Epidemiología del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) con la intención de cotejar los datos de la red con los reportados al ISCIII, generando una colaboración esencial para el proyecto. Fruto de esta colaboración derivan la I Jornada Nacional de Toxoplasmosis realizada en el ISCIII el 30

de septiembre de 2021 y la concesión de un Proyecto FIS-AESI del ISCIII. El título del proyecto es *Toxoplasmosis congénita en España: Estudio colaborativo multidisciplinar sobre la situación epidemiológica actual, retos y propuestas de mejora en prevención y diagnóstico*. Investigadora principal: Isabel de Fuentes Corripio. Número de expediente: PI21CIII/00031.

En 2021 se escribe una carta de apoyo al cribado gestacional de toxoplasmosis con el aval de la Sociedad Española de Pediatría a la directora general de Salud Pública del Ministerio de Sanidad. A partir de la carta, se inician conversaciones sobre la cuestión y el Ministerio de Sanidad decide revalorar la situación del cribado en España mediante la evaluación del cribado a través de la realización de un informe encargado a la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud del Servicio Canario de la Salud.

Finalmente, entre otros proyectos futuros, se está gestando una asociación de familias con hijos e hijas afectados de TC para poder dar visibilidad y promover la información sobre la problemática de la TC, apoyar a las mujeres recién diagnosticadas y a las familias afectas.

¿Cómo participar en REIV-TOXO?

Para participar en REIV-TOXO debes ponerte en contacto con la coordinación del proyecto mandando un correo a la siguiente dirección electrónica: reivtox@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

1. de Ory Manchón F. Encuestas seroepidemiológicas en enfermedades no inmunoprevenibles y su interés en salud pública. *Rev Esp Salud Publica*. 2009 Sep-Oct;83(5):645-57.
2. I. Fuentes. Desarrollo de técnicas de ADN para el diagnóstico y caracterización de *Toxoplasma gondii*. Aplicación a estudios epidemiológicos. Servicio de Publicaciones Universidad Complutense. 2005.
3. Adrián Gutiérrez J, Peñalba Citores A, Real Terrón R. Toxoplasmosis congénita: revisión. *Acta Pediatr Esp*. 2006; 64(8): 372-376.
4. Baquero-Artigao F, del Castillo Martín F, Fuentes Corripio I, Goncé Mellgren A, Fortuny Guasch C, de la Calle Fernández-Miranda M, et al.; Grupo de Trabajo de Infección Congénita y Perinatal de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita. *An Pediatr (Barc)*. 2013 Aug; 79(2):116.e1-116.e16.

Capítulo VIII

El diagnóstico microbiológico convencional de la toxoplasmosis en la embarazada y niño

Alfredo Pérez Rivilla

Servicio de Microbiología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

La toxoplasmosis congénita ocurre cuando una mujer transmite la infección al feto tras adquirir la infección primaria durante la gestación o, más raramente, cuando en una gestante inmunodeprimida se reactiva una infección latente previamente adquirida. La frecuencia de la transmisión vertical y la gravedad del daño fetal dependen de la etapa del embarazo en la que se produce la infección materna.

El diagnóstico de la toxoplasmosis congénita (TC) generalmente se basa en una combinación de hallazgos clínicos y del resultado de pruebas de imagen y de laboratorio en la gestante y el recién nacido (RN). Con respecto a los hallazgos clínicos (expuestos de forma más detallada en otros capítulos de esta monografía), las infecciones por *Toxoplasma gondii* de las gestantes y las infecciones congénitas del niño son habitualmente asintomáticas; por ello, la mayoría de estas infecciones se detectan a partir del cribado serológico gestacional y/o del RN.¹

El diagnóstico microbiológico de la TC se fundamenta en:

- 1) La serología materna.
- 2) La detección del agente etiológico en líquido amniótico por PCR o cultivo.
- 3) La serología en el neonato y detección del agente etiológico por PCR o cultivo.

Las pruebas de diagnóstico directo, que detectan ácidos nucleicos del parásito por técnicas de PCR, aunque ya disponibles en algunos laboratorios clínicos de grandes hospitales, su uso aún no está generalizado y habrá que solicitar la colaboración y soporte de un laboratorio de referencia. La detección del parásito por inoculación en ratón o por cultivo en líneas celulares de muestras clínicas, presentan una mayor complejidad técnica y menor sensibilidad que la PCR, lo que conlleva que su uso sea excepcional.

En este capítulo se revisa el diagnóstico microbiológico convencional de la toxoplasmosis en la gestante y el RN y, por tanto, nos centraremos en las técnicas serológicas que son el método diagnóstico comúnmente utilizado en la mayoría de los laboratorios clínicos.

Diagnóstico serológico de la toxoplasmosis

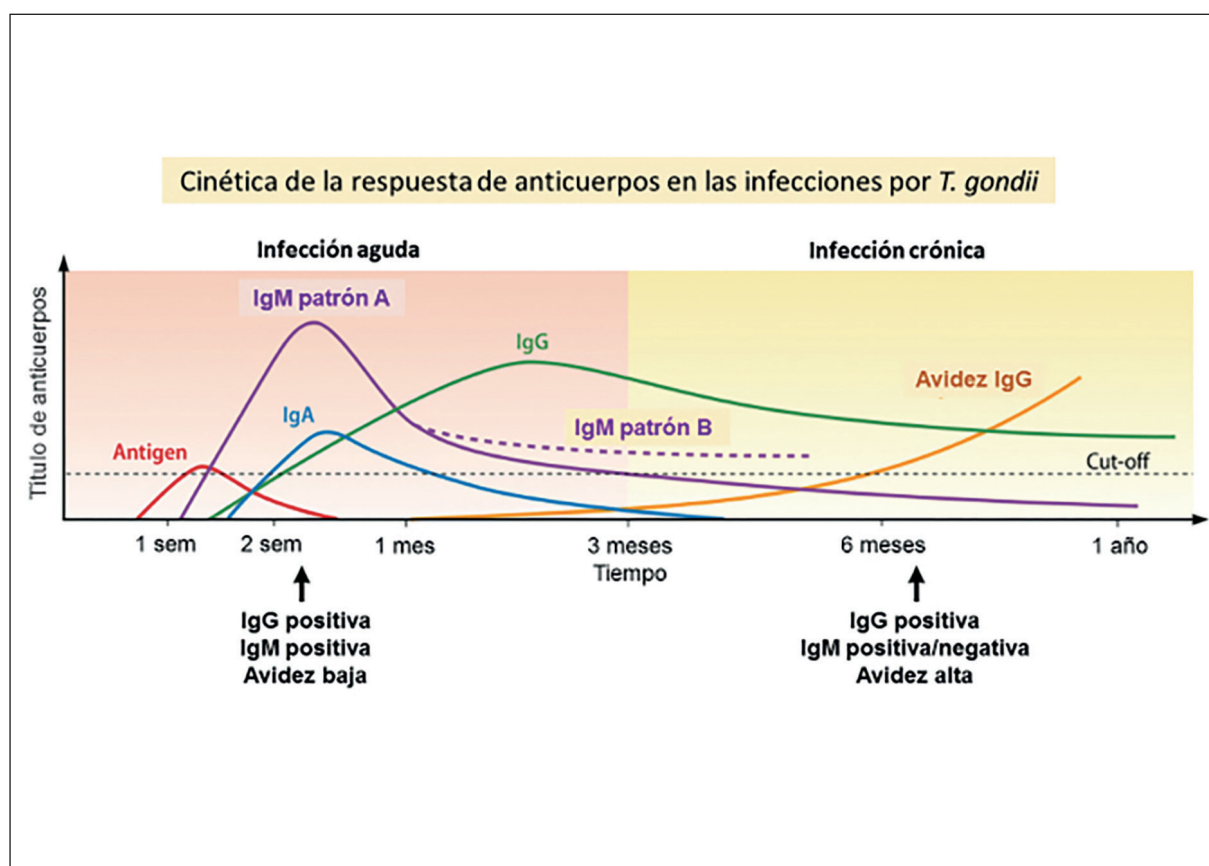
La mayoría de los laboratorios clínicos disponen de técnicas que detectan diferentes isotipos de anticuerpos (IgG e IgM y menos frecuentemente IgA) frente a *Toxoplasma*, así como ensayos de avididad de IgG.

Cinética de la respuesta de anticuerpos.

Las **IgMs** son los primeros anticuerpos que aparecen, generalmente 1-2 semanas después de la infección. Sus niveles aumentan hasta alcanzar su punto máximo después de 1 mes y generalmente disminuyen de forma más o menos rápida hasta desaparecer en los próximos 6 a 9 meses.^{2,3} Merece la pena destacar un estudio prospectivo llevado a cabo en Francia en una cohorte de gestantes con primoinfección por *T. gondii* en el que se utilizaron dos técnicas de detección de

IgM (inmunofluorescencia e ISAGA). Encuentran que la disminución de estos anticuerpos es muy variable, con diferencias significativas dependientes de la técnica empleada; solo un 25% negativizan IgM en menos de 7 meses y en una parte importante de las gestantes (9-27%) persisten detectables estos anticuerpos durante 2 o más años.⁴ De éste y otros estudios, se puede concluir que la detección de IgM específica no siempre significa una infección aguda y únicamente debe condicionar la realización de pruebas adicionales para concretar la fecha de infección. El mejor uso del anticuerpo IgM detectado por una prueba sensible es cuando está ausente, pues es extremadamente improbable que una mujer con IgG positiva, pero sin IgM tenga toxoplasmosis adquirida recientemente.

Figura 1. Cinética de la respuesta de anticuerpos en la infección por *T. gondii*, con los diferentes patrones de respuesta de IgM. El patrón B, con IgM detectable tras 6-7 meses de adquirida la infección, no es infrecuente en las gestantes. Fuente: Adaptado de Temouri A et al. 2020³



La **IgA** presenta una dinámica similar a la IgM, apareciendo algo más tarde y desapareciendo antes que ésta, pero puede detectarse con elevada frecuencia durante períodos prolongados (hasta 9 meses), por lo tanto, no puede ser un marcador subrogado de infección reciente. Su detección parece más útil en el diagnóstico de la TC en el RN pues, aunque poco sensible, su detección junto con la IgM mejora la sensibilidad de la detección aislada de ambas.^{2,5}

La **IgG** aparece entre la 1ª y 3ª semana tras la infección, alcanza los niveles más elevados en 2 o 3 meses y luego disminuye de forma gradual durante toda la vida detectándose títulos residuales debido a la existencia de un estímulo antigénico continuado. La cantidad de IgG anti-Toxoplasma es un indicador poco fiable de una infección reciente. Los estudios basados en la determinación de la IgG informan de la susceptibilidad a una infección primaria (cuando no se detecta), o de la exposición previa a una infección por *Toxoplasma* (cuando está presente). En el diagnóstico de infecciones agudas, demostrar la **seroconversión de IgG** proporciona el **diagnós-**

tico definitivo, aunque retrasa el diagnóstico en el tiempo, al requerir el estudio en paralelo de muestras obtenidas 2 a 3 semanas después.²

Avidez de los anticuerpos IgG. En la fase inicial de la infección (3-5 meses) predominan los anticuerpos IgG de baja avidéz y, con el paso del tiempo, va madurando la respuesta inmune y predominan los anticuerpos de alta avidéz. Los ensayos que detectan avidéz, se han utilizado para fechar la evolución de una infección cuando se dispone de una sola muestra de la paciente, pero los anticuerpos de baja avidéz pueden persistir más de 5 meses y hasta un año tras la infección, por lo que su predominio (avidéz baja o indeterminada) no debe utilizarse para datar una infección. Sin embargo, la detección de anticuerpos IgG de **alta avidéz** en una proporción elevada (varía según la técnica empleada, [Tabla 2](#)) excluye con bastante seguridad la infección aguda (> 4 meses)^{2,3,6,15}

La **IgE** aparece de forma temprana en la infección aguda, pero su dinámica (menos estudiada) parece depender del curso clínico de la infección.⁷ Su detección no parece aportar información relevante en el diagnóstico de la infección aguda y, por otra parte, la falta de ensayos comerciales no ha permitido su difusión en los laboratorios clínicos.

Amplia oferta de técnicas serológicas empleadas

Existe un gran número de ensayos serológicos comerciales para detectar los diferentes isotipos de anticuerpos (IgG, IgM, IgA) específicos de *Toxoplasma*, en plataformas totalmente automatizadas. Hoy en día, la mayoría de los laboratorios clínicos utilizan inmunoensayos quimioluminiscentes (CLIA) y en menor medida enzimoimmunoensayos (ELISA, ELFA).

Otras técnicas, de realización más compleja y manual, solo están disponibles en laboratorios de investigación o de referencia. Entre ellas se encuentran técnicas clásicas como la prueba de colorante de Sabin-Feldman o Dye Tets (que requiere la utilización de parásitos vivos y es considerada de referencia para determinar IgG), la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI), la técnica de aglutinación diferencial del parásito (AC/HS), la técnica de inmunocaptura y aglutinación (ISAGA) y otras. Recientemente, a esta lista, se ha añadido una técnica más específica de Western-Blot.^{2,8,9}

Cuando se han llevado a cabo estudios de evaluación de los diferentes ensayos serológicos de última generación, comparando los formatos automatizados de CLIA y ELISA entre sí o frente a técnicas clásicas, el rendimiento resultante ha sido bastante aceptable.¹²

¿Qué técnicas se realizan en los laboratorios clínicos de España?

Al consultar la información aportada por el Programa de Control de Calidad de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC)¹⁰, podemos hacernos una idea aproximada y actualizada de cuál es la utilización de estas técnicas en los laboratorios de microbiología clínica de nuestro país ([Tabla 1](#)).

En este control de calidad serológico, se enviaron muestras a 178 laboratorios y más del 95% remitieron resultados, siendo éstos en >98% coincidentes con el valor asignado por el laboratorio de referencia. Con respecto a los métodos empleados, es mayoritario el uso de diferentes formatos de inmunoensayos quimioluminiscentes (CMIA, IQL, ECLIA). En este control no se solicitó la determinación de IgA específica ni el estudio de la avidéz de IgG, por lo que no disponemos de información actualizada sobre la metodología empleada y la difusión de estos ensayos en los laboratorios clínicos españoles.

Tabla 1. Métodos empleados por los laboratorios clínicos españoles en la detección de anticuerpos IgG e IgM frente a *Toxoplasma gondii*.

Método	Marca	IgG-Toxoplasma Total (%)*	IgM-Toxoplasma Total (%)*
CMIA	Alinity (Abbott)	36 (22,2)	32 (20,4)
	Architect (Abbott)	29 (17,9)	26 (16,6)
IQL	ADVIA Centaur® (Siemens)	19 (11,7)	18 (11,5)
	LIAISON® (DiaSorin)	15 (9,3)	18 (11,5)
	Atellica® (Siemens)	12 (7,4)	9 (5,7)
	Beckman Coulter	7 (4,4)	6 (3,8)
	VirClia® (Vircell)	3 (1,9)	3 (1,9)
	IMMULITE® (Siemens)	2 (1,2)	2 (1,3)
	VITROS® (Ortho)	1 (0,6)	1 (0,6)
ECLIA	Elecsys® / cobas® (Roche)	33 (20,4)	31 (19,7)
ELFA	VIDAS® (bioMérieux)	1 (0,6)	7 (4,5)
EIA	Chorus (Diesse)	1 (0,6)	1 (0,6)

*Número (porcentaje) de laboratorios participantes que usa esa marca. CMIA, enzimoimmunoensayo de micropartículas quimioluminiscente; IQL, inmunoquimioluminiscencia; ECLIA, inmunoensayo electroquimioluminiscente; ELFA, enzimoimmunoensayo fluorescente; EIA, enzimoimmunoanálisis. *Fuente:* Programa de Control de Calidad de la SEIMC, 2021.

No obstante, si nos retrotraemos a la información aportada por otro control serológico de la SEIMC de 2004¹⁰, en el que además se solicitaba a los laboratorios participantes la determinación de IgA y avidéz de IgG específicas, observamos que realizaron dichas técnicas solo un 17% y 37%, respectivamente y, en algunos casos, con el soporte de un laboratorio externo de referencia. En estos momentos, es previsible que este panorama haya cambiado notablemente y las técnicas de avidéz y, en menor medida las de IgA, estén disponibles en una gran proporción de laboratorios clínicos españoles. En la [Tabla 2](#), se muestra un conjunto de ensayos comerciales automatizados con marcado CE, disponibles en nuestro país para la detección de avidéz de IgG anti-Toxoplasma.⁶

Tabla 2. Características de inmunoensayos comerciales disponibles en España para detectar avidéz de IgG específica de *T. gondii*.^{6,11-14}

	bioMérieux Vidas® Toxo IgG avidity	Bio-Rad Platelia™ Toxo IgG avidity	Diasorin Liaison® XL Toxo IgG avidity	Vircell ToxoVirclia® IgG avidity	Abbott Architect®/Alinity® Toxo IgG avidity	Roche Elecsys® Toxo IgG avidity
Tecnología	ELFA	EIA indi- recto	CLIA	CLIA	CMIA	ECLIA
Agente diso- ciante (D) o bloqueante (B)	D: urea	D: urea	D: urea	D: urea	B: proteínas re- combinantes	B: proteí- nas recom- binantes
Antígeno	Lisado de <i>Toxoplasma</i>	NA	Lisado de <i>Toxoplasma</i>	NA	P30 (SAG1) P35 (GRA8)	P30 (SAG1)
Requerimien- tos de realiza- ción	IgG ≥8 UI/ ml IgG >15 UI/ ml: debe diluirse	IgG ≥9 UI/ ml	IgG ≥8,8 UI/ml IgG <15 UI/ ml: inter- pretar con cautela	Index IgG:≥1,1	IgG ≥1.6 UI/ml IgG >200: debe diluirse	IgG ≥6 UI/ ml IgG >500 UI/ml: debe di- luirse
Resultado:						
Baja avidéz	<0.20	<0.40	<0.20	<0.4	<50%	<70%
Indeterminado	0.20 – 0,30	0.40 – 0.50	0.20 – 0,30	0.4 – 0.5	50% – 59.9%	70%– 79%
Alta avidéz	≥0.30	≥0.50	≥0.30	>0.5	≥60%	≥80%
Interpretación:						
Baja avidéz	No es prue- ba de inf. reciente	Sugiere inf. reciente, <20 sema- nas	Sugiere inf. reciente, <4 meses	Sugiere inf. reciente, <4 meses	No es prueba de inf. reciente	Sin inter- pretación clínica
Alta avidéz	Sugiere inf. fec. pasada > 4 meses	Sugiere infec. pa- sada > 20 semanas	Excluye infec. pri- maria en ≤ 4 meses	Sugiere inf. fec. pasada > 4 meses	Indicativa de in- fección > 4 meses	Excluye primoinf. En últimos 4 meses

CLIA, inmunoensayo quimioluminiscente; CMIA, enzimoimmunoensayo de micropartículas quimioluminiscente; ECLIA, inmunoensayo electroquimioluminiscente; ELFA, enzimoimmunoensayo fluorescente; EIA, enzimoimmunoanálisis; NA, no aportado. *Fuente:* adaptado de Garnaud C. et al Clin Microbiol Infect. 2020

Inconvenientes en la interpretación de los resultados de las pruebas serológicas ante la diversidad de metodologías

- La verdadera sensibilidad y especificidad de muchas de las técnicas disponibles no ha sido bien determinada. Esto se debe a la dificultad de obtener muestras de pacientes con toxoplasmosis aguda clínicamente bien documentada, lo que conlleva que la sensibilidad y especificidad de los ensayos comerciales se basan en los resultados obtenidos al compararse con otros ensayos patrón (validación analítica) y no se sustentan en estudios prospectivos, comparando el resultado del ensayo con el diagnóstico clínico definitivo del paciente (validación clínica).⁸

- Los resultados numéricos entre diferentes técnicas de IgG no son comparables. En ocasiones se ofrecen resultados con un valor *index* específico de cada técnica; en otras (la mayoría de las que disponemos actualmente) ofrecen resultados en unidades internacionales, basadas en un estándar internacional de la OMS, pero a pesar de todo, no siempre coincidentes y con rangos de cuantificación diferentes. Por lo tanto, la comparación entre laboratorios solo puede hacerse cualitativamente como resultado negativo (no reactivo o no infectado) y positivo (reactivo o infectado).² Ahora bien, la cuantificación es útil cuando, usando una misma técnica, se pretenden demostrar (en muestras pareadas) incrementos significativos o seroconversión de la IgG en casos sospechosos de infección aguda de la gestante, así como en el seguimiento serológico posnatal del RN con sospecha de TC.
- El problema de la detección de IgG con resultado indeterminado/equívoco, que puede dar lugar a resultados cualitativos diferentes (positivo o negativo) dependiendo del momento de realización o de la técnica utilizada. En la mayoría de los casos, estos títulos bajos corresponden efectivamente a IgG específica, pero esto puede ser fuente de problemas en gestantes inicialmente seronegativas, pues resultados débilmente positivos en controles posteriores, pueden interpretarse como falsas seroconversiones.
- Los distintos antígenos (de superficie o del citosol del parásito) utilizados en estas técnicas comportan diferencias en la sensibilidad y especificidad, así como en la cinética de aparición de los distintos isotipos de anticuerpos. Las técnicas clásicas (*Dye Test*, IFI, aglutinación), que utilizan antígenos de superficie, detectan más precozmente la IgG específica que las técnicas comerciales empleadas actualmente (CLIA, ELISA), que usan mezclas de antígenos recombinantes.²
- Aunque el rendimiento general de los diferentes ensayos de avidéz de IgG es comparable, se debe tener en cuenta que las diferentes metodologías empleadas (según utilicen agentes desnaturizantes o antígenos recombinantes de bloqueo, para detectar ac de baja avidéz) dan lugar a resultados que admiten diferentes interpretaciones; unas veces se expresarán como un índice de avidéz y, otras, como un porcentaje (Tabla 2).^{3,7}

En general, la mayoría de estos problemas de interpretación de resultados podrán resolverse si existe una estrecha colaboración del clínico con el especialista del laboratorio, ya que este último es quien mejor conocerá el rendimiento individual de los ensayos y valorará la posibilidad de realizar pruebas adicionales con el soporte de un laboratorio de referencia.

Diagnóstico de la toxoplasmosis en la embarazada

Como ya se ha comentado anteriormente, las pruebas serológicas se utilizan habitualmente como paso diagnóstico inicial y el objetivo diagnóstico clave en la gestante es determinar si la infección aguda ocurrió durante el embarazo y, por tanto, podría transmitirse al feto.

Indicaciones para realizar las pruebas serológicas ¿Con fines diagnósticos o de cribado?

Un factor muy importante a tener en mente antes de realizar las pruebas es saber el uso final de las mismas. Las pruebas con **fines diagnósticos** están destinadas a pacientes con indicaciones específicas (síntomas o signos clínicos) de una posible enfermedad, mientras que las pruebas con **fines de detección o cribado** están diseñadas para detectar infecciones en personas asintomáticas. En ambas situaciones, la **validez** (sensibilidad y especificidad) de las pruebas serológicas utilizadas no cambia; sin embargo, la **seguridad** de las pruebas, medida con los valores predictivo positivo (VPP) y negativo (VPN), se ve notablemente modificada, por ser dependiente

de la prevalencia (*probabilidad preprueba*) de la enfermedad o condición estudiada.¹⁶ En otras palabras, al aplicar una prueba como la detección de la IgM anti-*Toxoplasma* con fines de cribado, teniendo en cuenta que en nuestro medio la incidencia de infección aguda por *Toxoplasma* durante la gestación es muy baja (del 0,1%, según un estudio prospectivo realizado en nuestro país),¹⁷ la mayoría de resultados positivos que obtengamos van a ser falsos. Un ejemplo: si utilizamos una técnica “ideal” para detectar IgM (S de 99% y E de 98%) en la gestante susceptible, con una incidencia de infección del 0,1%, un resultado positivo de esta determinación tendrá un VPP del 2,4%, es decir, el 97,6% de estos resultados serán falsos positivos.

1.- Utilización de las pruebas serológicas con fines diagnósticos.

En este caso, el desencadenante del diagnóstico serológico son situaciones clínicas durante la gestación, en las que existe sospecha de infección aguda por *Toxoplasma*:

- Anomalías ecográficas en el feto que sugieran toxoplasmosis congénita (variados e inespecíficos)
- Sospecha clínica basada en los síntomas de madre (también inespecíficos, como son fiebre y adenopatías)

Tabla 3. Procedimiento diagnóstico en gestantes con sospecha clínica de infección aguda por *Toxoplasma gondii*, dependiendo del resultado de las pruebas serológicas iniciales

IgG - IgM -	En aquellos casos de anomalías fetales en ECO, este resultado descarta TC. Ante la sospecha clínica de infección aguda materna, repetir serología en 2-3 sem.: 1.- Si IgG-/IgM-: aconsejar prevención 1ª y seguimiento serológico durante gestación 2.- Si seroconversión IgG+/IgM+: Realizar PCR Toxo L. amniótico ≥18 sem
IgG + IgM -	Gestación < 18 sem.: sugiere infección previa a gestación, riesgo escaso/nulo de TC Si anomalías fetales en ECO típicas, valorar confirmación serológica Gestación > 18 sem.: difícil datar si infección es anterior o durante el embarazo Confirmación serológica ¿existen muestras o serologías previas?
IgG +/- IgM +	Si IgG -: documentar seroconversión repitiendo serología en 2ª muestra (2-3 sem) Si IgG +: estudio de avidez y ver dinámica de IgG en 2ª muestra (Lab. de referencia) Si infección aguda confirmada (seroconversión o aumento de IgG): PCR <i>Toxoplasma</i> en L. amniótico ≥18 sem

-: negativo; +: positivo; sem: semanas

Ante la pregunta ¿qué pruebas se deben realizar en estas situaciones? Parece claro que se deberá comenzar realizando pruebas para detectar IgG e IgM específicas. En la [Tabla 3](#), se muestra la manera de proceder conforme a los resultados obtenidos en estas determinaciones. Cuando existe una infección aguda por *Toxoplasma* lo más común es encontrar un resultado positivo de IgM e IgG y, con menor frecuencia, solamente positiva la IgM. Un resultado negativo de la IgM hace muy improbable el diagnóstico de una toxoplasmosis aguda.

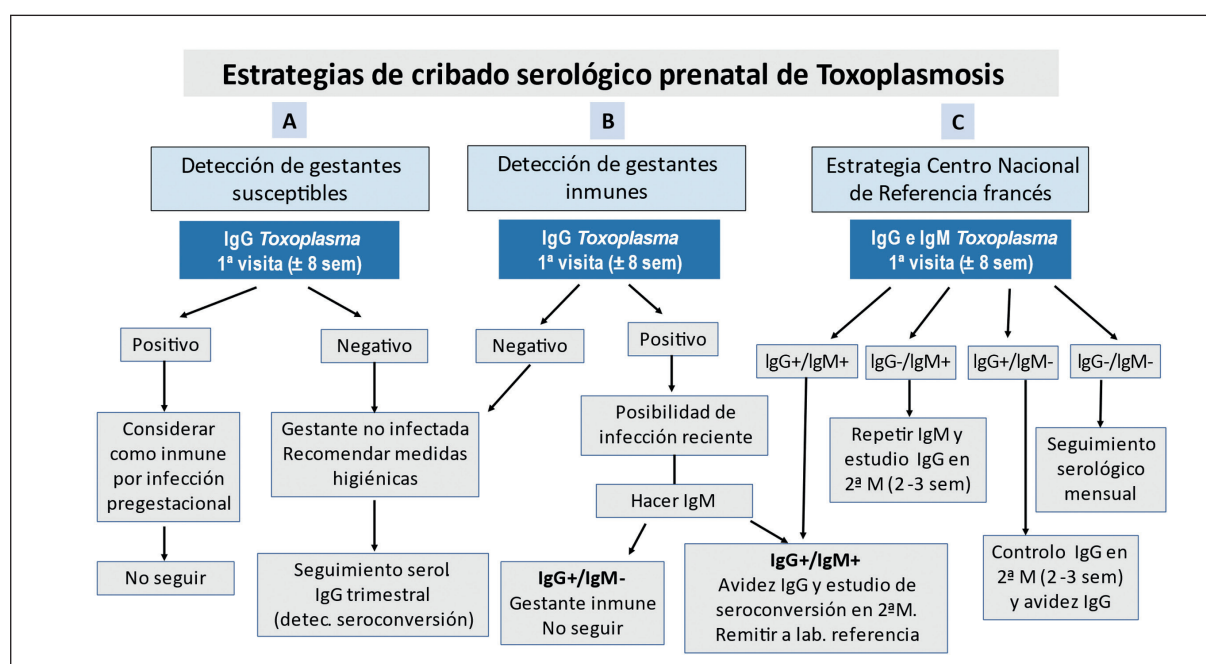
2.- Utilización de las pruebas serológicas en el cribado serológico de la gestante

Aunque existen algunos países con programas de detección prenatal de TC bien establecidos, es un tema objeto de gran debate. En España tampoco existe un criterio unánime al respecto, pero en general sí se realiza, aunque con implantación geográfica irregular y sin una estrategia predefinida. Si asumimos que estos cribados se realizan, el siguiente paso es decidir la estrategia por la que se va a optar y realizar las pruebas serológicas de inicio lo antes posible (lo

ideal sería que esta fuese preconcepcional). En la práctica, lo habitual es que la primera visita de la gestante a la consulta de obstetricia ocurra alrededor de la 8ª semana de gestación. A continuación, se exponen diferentes estrategias de cribado prenatal (Figura 2).

Algoritmo A, de detección de gestantes susceptibles. Este algoritmo se basa en las recomendaciones de un grupo de expertos, en un informe solicitado por las autoridades sanitarias sobre el Control Serológico de Infecciones de Transmisión Vertical en la Mujer Embarazada, publicado en 1993.¹⁸ Se inicia con la determinación sistemática de IgG anti-*Toxoplasma*, en la primera visita de la gestante. Ante un resultado negativo, la gestante está en riesgo de adquirir una infección, por lo que se aconsejarán medidas de prevención primaria y seguimiento serológico con nuevas determinaciones de IgG (trimestrales) durante el resto del embarazo, para detectar posibles seroconversiones. Cualquier resultado positivo inicial de IgG en una gestante asintomática, se considerará evidencia de una infección previa al embarazo, desaconsejando titular la IgG y la realización de IgM.

Figura 2. Diferentes algoritmos de actuación en el cribado prenatal de la toxoplasmosis en la gestante



sem: semana, lab.; laboratorio; 2ªM: segunda muestra; detec.: detección

En esta estrategia, en las gestantes inicialmente negativas, sólo la demostración de seroconversión en la gestante (a IgG+/IgM+), supone el diagnóstico definitivo de TC. Una situación que debe tenerse en cuenta y puede dar lugar a un resultado confuso, sería una *falsa seroconversión* a IgG+/IgM-, que ocurre en gestantes que están recibiendo dosis de gammaglobulina por incompatibilidad Rh o como profilaxis en la infección congénita por citomegalovirus. En estos casos no suele detectarse IgM y los niveles de IgG no son muy elevados y transitorios.

Algoritmo B, de detección de gestantes inmunes. Como en la anterior estrategia (A), se inicia con la determinación de IgG específica y ante un resultado negativo se seguirá el mismo procedimiento; pero ante un resultado positivo se optará por averiguar si se trata de una infección reciente durante el embarazo, mediante la determinación de IgM anti-*Toxoplasma*.

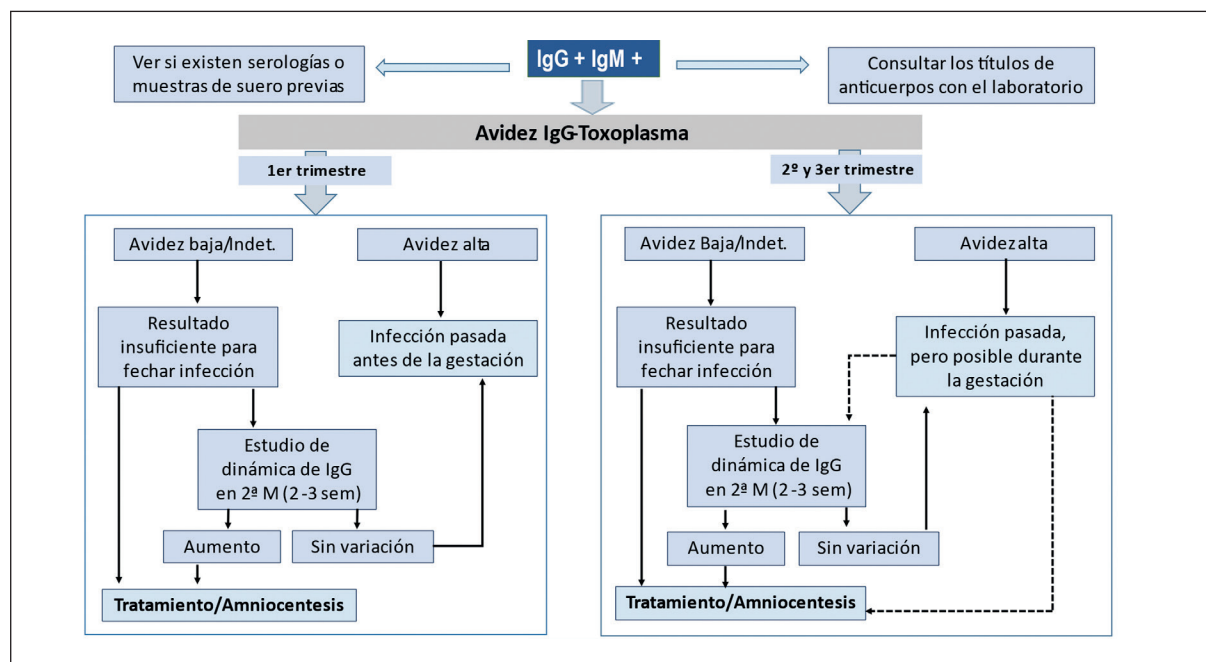
Algoritmo C, recomendado por el Centro Nacional de Referencia Francés.¹⁹ Esta estrategia se inicia con la determinación conjunta de IgG e IgM anti-*Toxoplasma*. Esta propuesta difiere de la anterior, en la interpretación del resultado IgG+/IgM- en la serología inicial de la gestante, pues recomienda realizar un nuevo control serológico a las 2-3 semanas, en el supuesto de una evanes-

cencia precoz o no detección (falso negativo) de los anticuerpos IgM en una infección ocurrida poco después de la concepción. Si en este control se detectase un aumento en el título de IgG, se aconsejaría realizar estudio de avidéz de IgG. De cualquier manera, la principal dificultad de estas dos últimas estrategias de cribado serológico (B y C, Figura 2) es estimar el momento de la infección materna cuando en la serología inicial (1^{er} trimestre) son positivas la IgG e IgM específicas.

El eterno conflicto. ¿Cómo proceder ante un resultado positivo de IgG e IgM anti-*Toxoplasma* en la serología inicial de la gestante?

Lo más correcto en esta situación, independientemente de las herramientas serológicas de que disponga cada laboratorio clínico, es contar con el soporte de un laboratorio de referencia. Aunque este resultado inicial sugiere una infección aguda, ya se ha comentado con anterioridad que es probable una infección pasada (preconcepcional) por la persistencia de los anticuerpos IgM durante varios meses a años.^{4,20} En este punto, parece que las pruebas de avidéz de IgG pueden ser de ayuda a la hora de discriminar entre estas dos posibilidades.

Figura 3. Algoritmo de interpretación de la prueba de avidéz de IgG de *T. gondii*, en gestantes con serología inicial IgG e IgM anti-*Toxoplasma* positivas. Fuente: Adaptado de Garnaud C, et al.2020⁶



En la Figura 3, se expone un algoritmo de actuación propuesto recientemente por un grupo de expertos bajo el auspicio del Grupo de Estudio Europeo de Parasitología Clínica (ESGCP), de la Sociedad Europea de Microbiología Clínica y Enfermedades Infecciosas (ESCMID).

Consideraciones finales sobre las diferentes estrategias de cribado prenatal

Si asumimos el beneficio del cribado prenatal y se decide su realización, podremos optar por alguna de las opciones aquí mencionadas, cada una con sus fortalezas y debilidades.

La opción A, se basa en la detección de la seroconversión (de negativo a positivo), la única manera de realizar el diagnóstico serológico definitivo de infección primaria en la gestante. Esta estrategia permitirá datar el momento de la infección y detectar la mayoría ($\geq 85\%$) de estas primoinfecciones de una manera sencilla (al alcance de cualquier laboratorio clínico) y precisa, sin

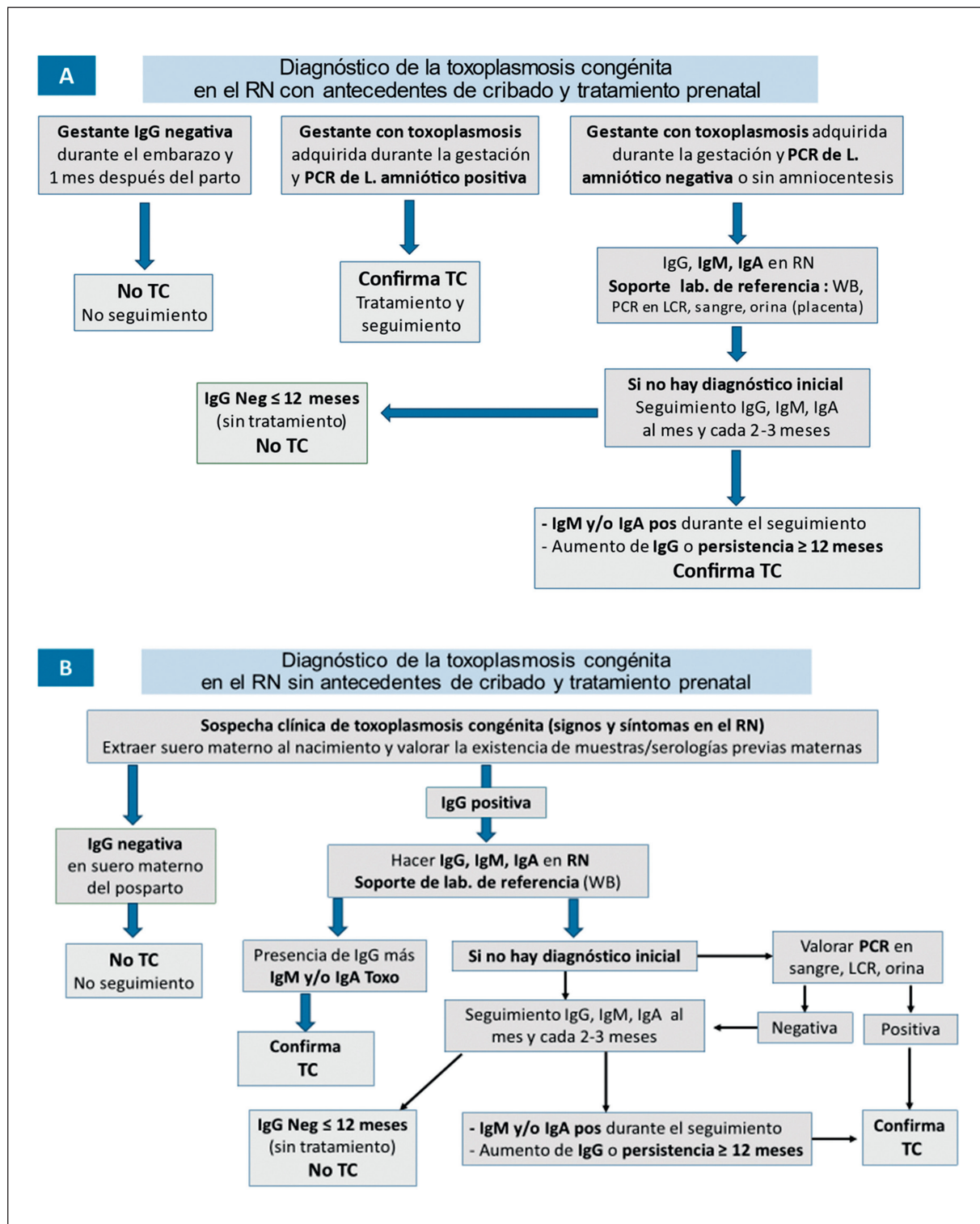
generar incertidumbre en el resultado. Además, la probabilidad de infección fetal en infecciones maternas del primer trimestre es muy baja (<15%) y, cuando ocurre, en una proporción importante comporta pérdida fetal y, en el resto de gestaciones viables, algunos casos de afectación fetal van a detectarse en controles ecográficos posteriores.^{17,21,22}

Por otro lado, las estrategias B y C (figura 2) pretenden detectar el 100% de las primoinfecciones (incluyendo las primeras 11-12 semanas de gestación) que puedan ocurrir durante la gestación. El escollo principal con el que se enfrentan estas estrategias es la obtención de un resultado inicial IgG+/IgM+ que, en la mayoría de las ocasiones, por lo infrecuente de la primoinfección por Toxoplasma en la gestante y la imperfección de las pruebas serológicas para datar el momento en el que ocurrió la misma, corresponderán a infecciones preconcepcionales sin riesgo de infección fetal. Esta incertidumbre genera una cascada de pruebas adicionales, un exceso de amniocentesis²² y tratamientos potencialmente tóxicos, ansiedad materna innecesaria y en ocasiones interrupciones del embarazo por resultados falsos positivos. Los defensores de estas estrategias argumentan a su favor que los resultados falsos positivos se minimizan prácticamente a cero, con la realización de pruebas adicionales y el soporte de un laboratorio de referencia; y que la realización de amniocentesis es segura y el riesgo de abortos inducidos por la técnica muy bajo. Sin embargo, ninguna técnica serológica por separado o en combinación en una única muestra del primer trimestre, permite datar con seguridad el momento de la infección materna (pre o posconcepcional). Esta dificultad se hizo patente en el resultado de un estudio multicéntrico llevado a cabo en 20 laboratorios de referencia europeos.²³

Diagnóstico convencional de la toxoplasmosis congénita en el recién nacido

La sospecha diagnóstica de la TC se basa en la serología materna, el cribado neonatal o en las manifestaciones clínicas. El diagnóstico definitivo se lleva a cabo combinando las técnicas serológicas con la detección molecular o cultivo del parásito y, cuanto antes se realice, se facilita el inicio temprano del tratamiento.

Figura 4. Algoritmos diagnósticos de la toxoplasmosis congénita en el RN, dependiendo de la existencia (A) o ausencia (B) de cribado serológico prenatal. *Fuente:* Adaptado de Pomares C, Montoya JG. 2016²⁴



Las pruebas serológicas a realizar de inicio son los anticuerpos IgG, IgM e IgA anti-*Toxoplasma*. Es evidente que la existencia de seguimiento clínico y cribado prenatal de la gestante van a facilitar el diagnóstico de la TC, al favorecer la interpretación y el VPP (mayor probabilidad preprueba) de las pruebas que se realicen en el RN (Figura 4.²⁴ La interpretación inicial de los resultados serológicos puede ser complicada y es necesario contar con el soporte de un laboratorio de referencia, donde se puede realizar un diagnóstico más certero de la infección congénita por PCR o mediante la comparación de perfiles inmunológicos madre-hijo, por técnica de WB.

Cuando no existe un diagnóstico prenatal o las pruebas serológicas (y moleculares) iniciales del RN no son concluyentes, es fundamental el seguimiento serológico posnatal al mes de vida y posteriormente cada 2 o 3 meses, para vigilar la dinámica de los anticuerpos.

Criterios serológicos en los que se basa el diagnóstico de la TC

1. La **detección de IgM y/o IgA en sangre del RN**. Presenta el inconveniente de una baja sensibilidad (S 45-81% y E 89-100%).
 - La S es < en infecciones fetales tempranas (1^{er} Trimestre)
 - El tratamiento prenatal de la gestante puede afectar el perfil serológico del lactante, reduciendo aún más la sensibilidad de la IgM e IgA.
 - La S de IgM mejora con la detección conjunta de IgM e IgA (S 73% y E 98%)²⁴
 - La detección de IgM y/o IgA en los primeros días de vida puede tratarse de un falso positivo (pequeñas cisuras placentarias). Repetir la determinación pasados 10 días.²⁵
2. El **“gold standard”** del diagnóstico serológico de TC en el RN, es el aumento o la **persistencia de IgG ≥ de 12 meses**.
 - Los anticuerpos IgG de transferencia materna pasiva suelen desaparecer entre 6-12 meses.
 - La producción de IgG por el RN infectado suele comenzar a los tres meses, pero puede verse retrasada hasta los 9 meses, cuando el RN recibe tratamiento.⁸

BIBLIOGRAFÍA

1. Baquero-Artigao F, del Castillo Martín F, Fuentes Corripio I, et al. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita. *An Pediatr (Barc)*. 2013;79(2):116.e1---116.e16
2. Robert-Gangneux F, Darde ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev* 2012; 25:264–296.
3. Teimouri A, Mohtasebi S, Kazemirad E, Keshavarz H. Role of *Toxoplasma gondii* IgG avidity testing in discriminating between acute and chronic toxoplasmosis in pregnancy. *J Clin Microbiol* 2020; 58: e00505-20.
4. Gras L, Gilbert RE, Wallon M, Peyron F, Cortina-Borja M. Duration of the IgM response in women acquiring *Toxoplasma gondii* during pregnancy: implications for clinical practice and cross-sectional incidence studies. *Epidemiol Infect* 2004; 132:541–548.
5. Nascimento FS, Suzuki LA, Rossi CL. Assessment of the value of detecting specific IgA antibodies for the diagnosis of a recently acquired primary *Toxoplasma* infection. *Prenat Diagn*. 2008;28:749-52.
6. Garnaud C, Fricker-Hidalgo H, Evengård B, Álvarez-Martínez MJ et al.; under the auspices of the ESGCP of ESCMID. *Toxoplasma gondii*-specific IgG avidity testing in pregnant women. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26:1155-1160.
7. Foudrinier F, Villena I, Jaussaud R, et al. Clinical value of specific immunoglobulin E detection by enzyme-linked immunosorbent assay in cases of acquired and congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2003; 41:1681–1686.
8. Mcauley JB, Jones JL, and Singh K. *Toxoplasma*. En: Jorgensen JH, Pfaller MA (eds). *Manual of Clinical Microbiology*, 11ª ed. Washington DC: ASM Press, 2015; pp 2373-2386.
9. Montoya JG, Boothroyd JC, and Kovacs JA. *Toxoplasma gondii*. En: Mandell JL, Bennett JE, and Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 8th Ed. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2015; pp 3122-3153
10. Programa de Control de Calidad Externo SEIMC (Programa CCS). Análisis de resultados de serología, controles S-2/21 y S-3/04. <https://seimc.org/controldecadidadseimc/>
11. Murat J-B, L'Ollivier C, Fricker Hidalgo H, et al. Evaluation of the new Elecsys Toxo IgG avidity assay for toxoplasmosis and new insights into the interpretation of avidity results. *Clin Vaccine Immunol* 2012; 19:1838e43.
12. Gay-Andrieu F, Fricker-Hidalgo H, Sickinger E, et al. Comparative evaluation of the ARCHITECT Toxo IgG, IgM, and IgG Avidity assays for anti-*Toxoplasma* antibodies detection in pregnant women sera. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 65:279e87.
13. Fricker-Hidalgo H, Saddoux C, Suchel-Jambon AS, et al. New Vidas assay for *Toxoplasma*-specific IgG avidity: evaluation on 603 sera. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2006; 56:167e72.
14. Villard O, Breit L, Cimon B, et al. Comparison of four commercially available avidity tests for *Toxoplasma gondii*-specific IgG antibodies. *Clin Vaccine Immunol* 2013; 20:197e204.
15. Lefevre-Pettazzoni M, Le Cam S, Wallon M, et al. Delayed maturation of immunoglobulin G avidity: implication for the diagnosis of toxoplasmosis in pregnant women. *Eur J Clin Microbiol Infect* 2006; 25:687e93.
16. Theel ES, Carpenter AB, Binnicker MJ, Immunoassays for Diagnosis of Infectious Diseases. En: En: Jorgensen JH, Pfaller MA (eds). *Manual of Clinical Microbiology*, 11ª ed. Washington DC: ASM Press, 2015; pp 91-105.

17. Muñoz C, Guardia C, Juncosa T, et al. Toxoplasmosis y embarazo. Estudio multicéntrico realizado en 16362 gestantes de Barcelona. *Med Clin* 2004; 123:12-16.
18. Delgado A, Fuertes A, Guerra L, et al. Informe sobre el Control Serológico de Infecciones de Transmisión Vertical en la Mujer Embarazada. Coordinador, Echevarría JM. Subdirección General de Prestaciones y Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1993. <https://www.sanidad.gob.es/ciudadanos/proteccionSalud/mujeres/docs/serologiacompleto.pdf>
19. Villard O, Cimon B, L'Ollivier C, et al. Serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection: Recommendations from the French National Reference Center for Toxoplasmosis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2016;84:22-33.
20. Montoya JG, Remington JS. Management of *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2008;47:554-66.
21. Wallon M, Peyron F, Cornu C, et al. Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis*. 2013;56:1223-31.
22. Findal G, Helbig A, Haugen G, et al. Management of suspected primary *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women in Norway: twenty years of experience of amniocentesis in a low-prevalence population. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017 prometedoras expectativas;17(1):127. doi: 10.1186/s12884-017-1300-1.
23. Roberts A, Hedman K, Luyasu V, et al. Multicenter evaluation of strategies for serodiagnosis of primary infection with *Toxoplasma gondii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:467-474.
24. Pomares C, Montoya JG. Laboratory Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. 2016. *J Clin Microbiol* 54:2448 –2454.
25. Olariu TR, Press C, Talucod J, et al. Congenital toxoplasmosis in the United States: clinical and serologic findings in infants born to mothers treated during pregnancy. *Parasite* 2019; 26:13.

Capítulo IX

Diagnóstico de referencia de la toxoplasmosis y nuevas técnicas diagnósticas

Isabel de Fuentes Corripio

Unidad de Toxoplasmosis y Protozoosis intestinales, Centro Nacional de Microbiología, Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda, Madrid

El diagnóstico y caracterización genética de *Toxoplasma gondii* es importante para el manejo clínico, la investigación epidemiológica, la prevención y el control de la enfermedad ^{1,2}.

En la toxoplasmosis congénita (TC) es determinante identificar y detectar lo antes posible la infección aguda por *Toxoplasma gondii* en la gestante para que reciba un tratamiento adecuado. De esta forma se reduce la probabilidad de la transmisión vertical y la presentación de sintomatología grave en el feto y en el niño. Por lo tanto, disponer de técnicas diagnósticas adecuadas, sensibles y específicas es prioritario, requiriéndose en muchos casos técnicas que complementen y confirmen las realizadas de forma rutinaria en los laboratorios clínicos.

Los métodos inmunológicos, con la detección de los isotipos IgG e IgM anti-*Toxoplasma*, son las herramientas comúnmente utilizadas para diagnosticar la enfermedad, como se ha descrito en el capítulo anterior. En la mayoría de los casos, si se ha llevado la pauta adecuada de cribado durante el embarazo, se puede diferenciar entre toxoplasmosis aguda y crónica con estas técnicas, pero en otros no es tan claro llegar a una diferenciación determinante.

El diagnóstico de una toxoplasmosis activa o primoinfección en la gestante implica el inicio inmediato del tratamiento siendo primordial establecer o estimar el mes de la gestación en el que la madre adquirió la infección. Además, el recién nacido requiere una evaluación diagnóstica completa que permita confirmar o descartar la infección congénita para comenzar un tratamiento temprano.

Por lo tanto, es importante disponer de técnicas diagnósticas de referencia adecuadas, con la mayor sensibilidad y especificidad posibles, que completen la información obtenida con las técnicas rutinarias.

El diagnóstico de la toxoplasmosis se realiza preferentemente desde estas facetas: el diagnóstico clínico, el diagnóstico por imagen (ambos válidos sólo en los casos sintomáticos siendo poco específicos) y el diagnóstico microbiológico, directo (detección del parásito, sus antígenos o ADN) e indirecto (pruebas inmunológicas, respuesta humoral).

El diagnóstico clínico es difícil y poco concluyente, debido a la falta de manifestaciones claras en muchos de los casos y por la inespecificidad de los síntomas cuando éstos están presentes.

Las técnicas de imagen, como la tomografía computerizada, la resonancia magnética o ultrasonografía, no son específicas, pero pueden facilitar el diagnóstico y monitorizar el efecto terapéutico³. No obstante, la detección de anomalías fetales dependerá de la presentación de síntomas y de los órganos afectados, con mayores tasas de detección si se afecta el Sistema Nervioso Central (SNC) y menores si tiene anomalías cardíacas o esqueléticas. Las técnicas de imagen en cerebro pueden mostrar calcificaciones, hidrocefalia o microcefalia, o en examen ocular retinocoroiditis, entre otras. Estas imágenes son sugestivas de TC pero no son confirmatorias ya que son inespecíficas.

En este contexto el diagnóstico microbiológico, con las técnicas de referencia y confirmatorias tanto inmunológicas como de detección directa del parásito, es el que se muestra clave para la detección e identificación de la TC.

Métodos de diagnóstico inmunológico.

Como se expone en el capítulo anterior, son muy diversas las técnicas empleadas para el screening y detección de isotipos IgG, IgM e IgA específicos, tanto para el diagnóstico prenatal como el postnatal.

El diagnóstico postnatal de toxoplasmosis es fundamental en los siguientes casos: 1) para confirmar TC cuando se detecta la seroconversión de la madre diagnosticada durante el embarazo, con o sin un diagnóstico prenatal del niño; 2) en la detección de TC inicialmente asintomática o 3) cuando se producen signos clínicos en los primeros meses de vida de un niño y no hay información sobre el estado serológico prenatal de la madre. Esta última situación se observa principalmente en países en los que no se realiza el cribado materno.

En los países en los que se realiza el cribado con un seguimiento serológico rutinario de la madre durante el embarazo, los casos sospechosos de TC requieren el seguimiento parasitológico y serológico del recién nacido y durante el primer año de vida hasta confirmar la infección, o no, del niño.

El diagnóstico postnatal temprano es necesario para identificar a los niños infectados y que puedan ser tratados adecuadamente. Sin embargo, la TC es generalmente subclínica, especialmente en los países con programas de detección en la gestante eficaces ya que el tratamiento prenatal reduce el riesgo de sintomatología grave y complicaciones mayores en el recién nacido.

Existen dos principales obstáculos para el diagnóstico postnatal. Por un lado, la baja sensibilidad de la detección directa de *Toxoplasma* y por otro la presencia de anticuerpos maternos en el niño, lo que dificulta y retrasa el diagnóstico ya que es difícil distinguir la respuesta inmunológica materna de la propia del recién nacido.

Los métodos estándar para la detección de anticuerpos anti-*Toxoplasma*, tales como el inmunoensayo enzimático (ELISA), el ensayo de inmunocaptura y aglutinación inmunoabsorbente (ISAGA), los formatos de enzimoimmunoensayos como ELFA o inmunoensayos quimioluminiscentes (CLIA), entre otros, no distinguen los anticuerpos maternos, transmitidos pasivamente (IgG) o por intercambio de sangre durante el parto (IgM e IgA), de los anticuerpos neosintetizados por el feto o el neonato.

Además, la sensibilidad y especificidad de los ensayos es variable e influye el tipo de técnica realizada, la fase de la infección y el estado inmunológico del paciente.

En este sentido, es necesario el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas complementarias que permitan subsanar los problemas presentados en el diagnóstico convencional.

En la Unidad de Toxoplasmosis y Protozoosis Intestinales del Centro Nacional de Microbiología (ISCIII), como laboratorio de referencia y apoyo al Sistema Nacional de Salud, se dispone de técnicas de referencia (inmunológicas, moleculares, aislamiento) y se investiga en el desarrollo y puesta a punto de nuevos métodos que complementan a los realizados habitualmente en los centros sanitarios.

Está bien documentado que la detección de IgM y/o IgA en el recién nacido por las técnicas convencionales se consideran confirmatorias de TC, pero aproximadamente el 25-30% de los niños congénitamente infectados no van a presentar estos anticuerpos⁴ y en mayor proporción si la madre ha sido tratada durante la gestación⁵. La sensibilidad de los test serológicos se ha observado menor en niños cuyas madres adquirieron la infección en una fase temprana del embarazo y/o fueron tratadas, que en los que las madres fueron infectadas tardíamente y/o no fueron tratada^{6,7}.

En el diagnóstico serológico rutinario las técnicas de screening para la detección de IgG e IgM han sido mejoradas, mostrando una buena sensibilidad y especificidad, pero pueden presentar problemas tales como resultados equívocos si el valor de la IgG está próximo al *cutoff* de

la técnica, la distinta sensibilidad según la técnica utilizada y las discrepancias en distintas técnicas en el resultado en la “zona gris” o dudosa, siendo inconcluyentes, entre otras situaciones. Esto implica la necesidad de técnicas confirmatorias o de referencia, como las técnicas *Dye test* (DT) o el *Western-blot*. El DT se ha considerado desde hace años la técnica de referencia, pero se han desarrollado otras como el *Western-blot* que se ha mostrado como una prueba sensible, específica y con buena correlación con el DT.

Dye Test

La técnica serológica de referencia clásica, según numerosos autores, para la detección de IgG específicas es la prueba de Sabin and Feldman o *Dye Test*. En esta técnica el suero del paciente se pone en contacto con una suspensión de taquizoítos vivos y tinción de azul de metileno. Si existen anticuerpos específicos, por efecto de factores del complemento, los parásitos se lisan perdiendo la propiedad de capturar el colorante (en la observación al microscopio el resultado es positivo si los taquizoítos no se tiñen). Aunque tiene una alta sensibilidad y especificidad, presenta los inconvenientes de ser de difícil realización y necesitar parásitos vivos y animales de experimentación, por lo que sólo puede realizarse en algunos laboratorios de referencia⁸.

Western-blot

La técnica *Western-blot* (WB) es un inmunoensayo cualitativo. Tiene como fundamento la utilización de una tira de nitrocelulosa en la que se han transferidos por electroblotting antígenos de *T.gondii* según su peso molecular. Entre éstos destacan los antígenos ROP1, GRA7 y GRA8, reconocidos en fases tempranas de la infección, y SAG1 y MAE1, reconocidos por IgG maduras. Cuando el suero del paciente presenta IgG específicas, estos anticuerpos van a reconocer diferentes antígenos presentes en la tira, originando un patrón de bandas. Será positivo si reconoce al menos tres bandas de las consideradas diagnósticas (30, 31, 33, 40, 45 kDa), pudiendo reconocer otras bandas (inferiores a 120 kDa) en la tira.

WB-IgG: Se ha observado que en las seroconversiones detecta IgG hasta 20 días antes que el ELISA convencional. Se puede utilizar como test confirmatorio de IgG específica cuando la prueba de rutina presenta resultados discordantes o límites^{9,10,11,12}

Los enfoques basados en la Comparación de los Perfiles Inmunológicos de la madre y el niño, como la inmunotransferencia, puede permitir diferenciar los anticuerpos maternos de aquellos neosintetizados por el recién nacido.

La **comparación de perfiles inmunológicos** (*CPI-Wbblot*) se efectúa procesando en paralelo el *WB-IgG* del suero de la madre y el del suero del hijo, realizando el análisis y comparación del perfil de bandas observado en la tira de la madre y la tira del hijo. También se puede realizar el análisis de extracciones de suero sucesivas del niño.

El *CPI-Wbblot* es negativo si las tiras comparadas muestran el mismo perfil de bandas, ya que no se puede demostrar una síntesis de anticuerpos propia del niño, y positivo si el suero del recién nacido reconoce al menos una banda diferente al perfil de la madre (*Figura 1*). La aparición de bandas nuevas en el perfil de *WB* del niño que no aparecen en el perfil de la madre al momento del nacimiento, o que no estuvieran en extracciones anteriores del niño, es indicador de infección congénita por la detección de neosíntesis de anticuerpos propios, confirmando de esta forma la TC.

Se han realizado diferentes estudios para la evaluación de la técnica de *WB* y la comparación de perfiles inmunológicos para determinar y diferenciar los anticuerpos transmitidos pasi-

vamente por la madre y los sintetizados propiamente por el niño, encontrando una sensibilidad desde el 85% al 91%¹³.

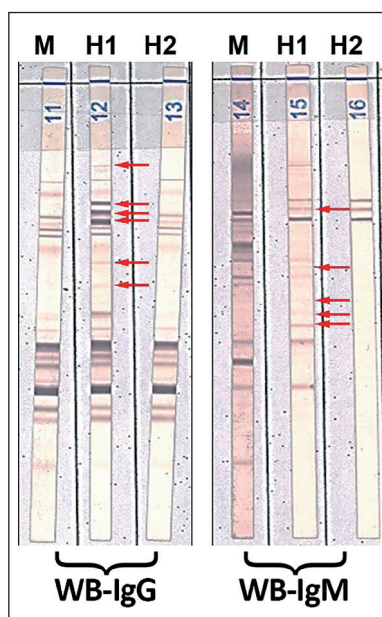
WB-IgM: Detecta los anticuerpos IgM en el suero de la madre o del recién nacido. Cuando se analiza el suero del recién nacido tiene el mismo valor diagnóstico que las técnicas convencionales pero mayor sensibilidad, aceptándose un resultado positivo como confirmación de TC.

En las gestantes, el test *WB-IgM*, hasta el momento implementado, en general es sólo orientativo en los casos dudosos que muestran la presencia prolongada de IgM y no IgG, ya que no confirma IgM específicas de *T.gondii* pues también reconoce IgM anticuerpos “naturales” o inespecíficos, como pasa en las otras técnicas serológicas. Frente a este problema se está implementando un test *WB-IgM confirmatorio*, que en un estudio actual muestra una sensibilidad del 97,8% y una especificidad del 89,7%, que supondrá una importante mejora diagnóstica¹⁴ al permitir identificar las IgM específicas.

Por lo tanto, la técnica *WB (IgG e IgM)*, ofertada en nuestro laboratorio junto con técnicas convencionales de detección de IgM, IgG y avidéz de IgG, permite confirmar resultados dudosos de IgG y/o IgM obtenidos por las técnicas convencionales y de screening, ya que el *WB* es capaz de detectar anticuerpos que reaccionan con bandas diagnósticas específicas y diferenciarlos de aquellos no específicos. Por otro lado, puede colaborar a realizar un diagnóstico más temprano y certero de la infección congénita mediante la comparación de perfiles inmunológicos (*CPI*).

A pesar de la mejora diagnóstica, hay que destacar que existen una proporción de casos de recién nacidos congénitamente infectados que no muestran respuesta inmunológica propia, no siendo detectados inicialmente con estas pruebas. Por ello, un resultado negativo del *WB-IgM* o del análisis de *CPI-WBlot* no permite excluir totalmente la posibilidad de infección congénita. En el caso de resultado negativo **siempre** hay que realizar el seguimiento serológico rutinario del recién nacido hasta que desaparezcan los anticuerpos IgG, o se mantengan al año del nacimiento. En este último caso se confirma la toxoplasmosis congénita del niño.

Figura 1. *Western-blot IgG e IgM.* Comparación de perfiles inmunológicos (*CPI-WB*) del análisis de los sueros de una madre (*WB-IgG* tira M, *WB-IgM* tira M) y de sus dos hijos gemelos: hijo 1 (*WB-IgG* tira H1 *WB-IgM* tira H1;) e hijo 2 (*WB-IgG* tira H2 *WB-IgM* tira H2). Las flechas indican las bandas presentes en el *WBlot* del hijo 1 y ausentes en la madre, confirmando TC en el hijo. El hijo 2 presenta el mismo patrón que la madre en *WBlot-IgG* (*CPI WBlot-IgG* negativo), pero unas bandas en el *WBlot-IgM* (*CPI WBlot-IgM* positivo), indicando TC. Fuente: Elaboración Jose M. Saugar e Isabel de Fuentes



Se ha observado que con la realización de la técnica de *WB* en combinación con las diferentes técnicas convencionales se consigue una sensibilidad mayor que la sensibilidad de cada técnica individual.

Otros métodos de diagnóstico inmunológico

Para el diagnóstico de TC se han descrito también otros métodos como el ensayo inmunoenzimático ligado a inmunofiltración (ELIFA), método alternativo para la comparación de perfiles inmunológicos madre-hijo, pero realizado en muy pocos laboratorios, o el estudio del interferón gamma tras estimulación de las células T con antígenos de *T.gondii*, técnica no comercializada actualmente¹⁵. La identificación de biomarcadores que puedan ayudar al diagnóstico y pronóstico de la TC y de la toxoplasmosis aguda, mediante immunoblotting, está siendo una de las líneas exploradas con buenas perspectivas¹⁶.

También se están realizando estudios de detección de IgG específicas en saliva y fluidos orales para el diagnóstico y seguimiento en niños con sospecha de TC, con prometedoras expectativas¹⁷ y la evaluación de técnicas de inmunocromatografía rápida (*ICT*) para la detección simultánea de IgM e IgG, pruebas rápidas y de fácil manejo, que muestran una alta sensibilidad y especificidad (S 100%, E 98.7%) con óptima costo-efectividad¹⁸. La técnica *ICT* es interesante para realizar el screening en gestantes en los casos en los que los costes del programa son altos, tanto por los reactivos como por las infraestructuras (electricidad, equipamiento, aparataje) y el personal requerido (toma de muestras, envío, laboratorio, etc.), ya que se pueden realizar en la consulta o en el punto de atención al paciente. Se han desarrollado pruebas *ICT* para análisis con sangre completa que sólo requieren la toma de una gota de sangre por punción en el dedo, detectando IgG e IgM simultáneamente con sensibilidad y especificidad del 100% (IC95% 96,4%-100%), rápidas y de bajo coste¹⁹. El inconveniente es que un resultado positivo requiere otro test para diferenciar IgG e IgM. No obstante, son de gran apoyo para el control en la gestante.

El desarrollo de nuevos métodos de serotipado, con la detección de anticuerpos frente a antígenos específicos del parásito, utilizando antígenos recombinantes basados en proteínas específicas de *T.gondii*, tales como los antígenos de superficie (SAG1 (P30), SAG2 (P22) y SAG 3 (P43)) o antígenos de densogranulos (GRA 1, GRA2, GRA 4), de roptias (ROP1), entre otros, clonados y expresados en distintos sistemas de expresión, puede mejorar la sensibilidad, o reconocer anticuerpos detectados en fase aguda, crónica, etc., mejorando el diagnóstico o la identificación del estado de infección²⁰.

Recientemente antígenos quiméricos (proteínas con epítopes inmunoreactivos frente a antígenos seleccionados de *T.gondii*), han sido considerados como nuevas estrategias diagnósticas.

Los antígenos recombinantes y quiméricos mejoran la sensibilidad y especificidad de las técnicas.

Métodos de diagnóstico directo

Los métodos de diagnóstico directo confirman la presencia del parásito (parásito, antígenos, ADN) en la muestra procesada. Son específicos, pero de sensibilidad variable.

Dentro de estos métodos destacan:

Aislamiento de *Toxoplasma gondii* en animales de laboratorio o bioensayo

El diagnóstico se realiza tras la inoculación de las muestras de la gestante o recién nacido (sangre, líquido amniótico, líquido cefalorraquídeo, otros tejidos o fluidos corporales) intrape-

ritonealmente en ratón (inmunosuprimido o de cepas susceptibles como BALB/c) para el aislamiento de *T.gondii*. Se lleva a cabo el seguimiento del ratón inoculado para detectar una seroconversión o la presencia de taquizoítos del parásito en líquido peritoneal o cerebro. Esto puede requerir hasta un mes de seguimiento para poder obtener el resultado.

Tiene las desventajas de ser una técnica que utiliza animales, lenta, pues puede demorarse un mes en conseguir resultados, y complicada al necesitar personal especializado. También depende del estado de conservación y vitalidad de los taquizoítos y bradizoítos de *Toxoplasma*, ya que si no están viables el resultado de la técnica será negativo.

Estudios en los que se valoró la sensibilidad del aislamiento en ratón a partir de la sangre fetal, mostraron una sensibilidad entre el 31 y el 73%²¹ y a partir de líquido amniótico el 52%²².

Aislamiento en cultivos celulares

Esta técnica se utiliza para el aislamiento *in vitro* de *T.gondii*, a partir de las muestras nombradas en la técnica anterior. Es una prueba compleja que requiere cultivos celulares estandarizados y depende de la carga parasitaria de las muestras analizadas. Puede contaminarse fácilmente, sobretodo según el estado de conservación de estas muestras. Se utiliza principalmente en investigación, como en el estudio de la interacción parásito-hospedador, vacunas, factores de resistencia, caracterización molecular de las cepas del parásito y efectividad de tratamientos. Se realiza principalmente en laboratorios de referencia que dispongan de los medios adecuados.

Es una técnica específica pero la sensibilidad es variable según diferentes estudios. Se ha observado una sensibilidad en el análisis de líquidos intraoculares del 91% en comparación a la técnica de detección anticuerpos por ELISA que fue del 67%²³.

Histología

Permite la identificación de taquizoítos o bradizoítos y quistes de *T.gondii* en secciones histológicas de fetos o biopsias de recién nacidos mediante tinciones como hematoxilina-eosina o técnicas inmunohistoquímicas. Son técnicas que dependen en gran medida de las muestras procesadas y su carga parasitaria. En ocasiones es complicado identificar los parásitos y teñirlos adecuadamente

Diagnóstico molecular

Los avances en los métodos moleculares han encontrado nuevas áreas de aplicación en parasitología en los últimos 20 años y han proporcionado una oportunidad para desarrollar nuevos enfoques en el control de las enfermedades parasitarias. Además, estas técnicas han demostrado una alta especificidad y sensibilidad, proporcionado métodos alternativos para el diagnóstico. Actualmente, las técnicas moleculares se han aplicado en el campo del diagnóstico, tipificación, ecología, epidemiología, tratamiento, farmacoresistencias y vacunas.

PCR (Polymerase Chain Reaction)

Las técnicas moleculares, como la PCR, han revolucionado el diagnóstico de la toxoplasmosis sustituyendo a otras técnicas de diagnóstico directo. Son técnicas seguras, sensibles y específicas que ayudan especialmente en el diagnóstico de la toxoplasmosis congénita, ocular y en pacientes inmunodeprimidos. El diagnóstico molecular, junto con la serología y las técnicas ultrasonográficas, son los pilares de la estrategia de detección de la TC.

Se han descrito una gran diversidad de protocolos de PCRs, diferentes métodos de extracción del ADN y diferentes secuencias diana de amplificación, pero se están buscando protocolos estandarizados.

Hay que destacar que *Toxoplasma* puede parasitar cualquier célula nucleada del paciente u hospedador, por lo que puede distribuirse por diversos tejidos y órganos, presentando especial afinidad hacia el cerebro, sistema nervioso y ojo. Se debe tener en cuenta que la carga parasitaria que puede presentarse en la muestra analizada frecuentemente es muy baja, como se observa en distintos estudios como el de Costa y col.²⁴ que detectaron una carga parasitaria en muestras de líquido amniótico inferior a 10 parásitos/ml, por lo que se requiere técnicas muy sensibles.

El diagnóstico molecular de la infección por *T. gondii* se basa en la detección del ADN del parásito mediante la técnica de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), consistente en la realización *in vitro* de una repetitiva replicación de una secuencia de ADN específica del parásito. Copiando múltiples veces el fragmento de la secuencia seleccionada mediante la técnica PCR, se consigue una mayor sensibilidad analítica. Esta prueba es de gran utilidad para la detección de *T.gondii* y puede realizarse en diferentes muestras tales como sangre, líquido amniótico, orina, biopsias de distintos tejidos y órganos, placentas y otros fluidos corporales como líquido cefalorraquídeo o humor vítreo. Se trata, por tanto, de un método con sensibilidad y especificidad analítica cercanas al 100%, pero que también presenta ciertas limitaciones, por lo que su sensibilidad diagnóstica es variable. El principal inconveniente al que nos enfrentamos en el diagnóstico molecular de este parásito es que generalmente la carga parasitaria en la muestra a analizar es muy baja y, aunque la técnica sea altamente sensible, es necesario que el ADN del parásito se encuentre presente en la muestra.

La sensibilidad y especificidad de la PCR depende de diversos factores, tales como la adecuada toma de muestras, la técnica utilizada en la extracción de ADN, las secuencias del genoma del parásito elegidas como dianas de amplificación, los primers o cebadores seleccionados y los tipos de técnicas de PCR desarrollados (PCR convencional, *nested*-PCR, PCR a tiempo real, etc.).

La extracción de ADN tiene que ser optimizada para los distintos tipos de muestras para conseguir una mejor eficiencia. Se cuenta con diversos kits de extracción y métodos laborales, tanto manuales como automatizados. Cuando en la muestra hay altas concentraciones de ADN de *Toxoplasma* estos métodos pueden ser equivalentes, pero cuando la concentración es baja se han encontrado diferencias según kits y métodos²⁵, siendo en muchos casos necesario un pretratamiento de concentración y/o digestión de la muestra previo a la extracción.

Existe una gran diversidad de métodos de PCR para la detección de *Toxoplasma*, la mayoría de ellos desarrollados en el laboratorio (o "in house"). También se han descrito diferentes dianas de amplificación, como son las secuencias del gen *B1*, de *rep529*, *18S* DNA ribosomal o AF146527 entre otros. El gen *B1* y el fragmento *rep529* son los más utilizados en los diversos laboratorios y con mejores resultados obtenidos, siendo *rep529* el recomendado actualmente en distintos protocolos^{25,26}.

Para tratar de solventar los problemas anteriormente expuestos, junto con la posible ausencia de alguna diana en determinados aislados de *Toxoplasma* (se ha cuestionado en algún genotipo atípico) y con el fin de mejorar el diagnóstico, en nuestro laboratorio se realizan dos tipos de PCR, una PCR convencional anidada o *nested*-PCR, que consta de dos procesos de PCRs secuenciales, en la que se puede incluir un mayor volumen de ADN, y una PCR en tiempo real (qPCR), que utiliza una sonda TaqMan específica, y puede medir el producto amplificado en cada momento de la reacción, incluso puede ser cuantificado si se utilizan controles bien estandariza-

dos. Estas dos técnicas se dirigen a dos dianas distintas, con secuencias multicopias, ampliamente representadas en el genoma de *Toxoplasma* (Figura 2).

La *nested*-PCR amplifica un fragmento del gen *B1* de *T.gondii* que se encuentra repetido 35 veces en el genoma del parásito, con una secuencia conservada entre las diversas cepas y genotipos, siendo altamente específico²⁷. La qPCR amplifica una secuencia del fragmento no codificante de 529 pb (*rep529*) de *Toxoplasma* (200-300 copias/genoma) con alta sensibilidad y especificidad. La utilización simultánea de ambas técnicas permite aumentar la probabilidad de detectar alguna de las dos secuencias diana y, por tanto, una mayor sensibilidad diagnóstica.

Figura 2: **A:** *nested* PCR para detección de ADN de *Toxoplasma gondii* con la amplificación de una secuencia del gen *B1*, **B:** PCR a tiempo real (qPCR) para detección de la secuencia *rep529* del ADN del parásito. Fuente: Elaboración propia.



Actualmente se están evaluando ensayos moleculares comerciales, mostrando algunos una buena sensibilidad y especificidad²⁸.

Para **el diagnóstico prenatal** de la TC, se realiza la técnica PCR en líquido amniótico. Se han registrado diferentes estudios que muestran una sensibilidad de la PCR en líquido amniótico (LA) desde el 64% al 99%, con una especificidad del 93 al 100%^{22,29,30}. La cordocentesis no se recomienda por presentar riesgos y baja sensibilidad.

Por lo tanto, esta prueba diagnóstica es interesante en el líquido amniótico. Se recomienda no realizar la amniocentesis antes de la semana 18 de gestación, después de al menos 4 semanas desde la fecha de infección estimada (para reducir el riesgo de falsos negativos por el retraso en la transmisión transplacentaria del parásito) y siempre consensuada con la conformidad de la madre. El riesgo de pérdida fetal por amniocentesis ha sido estimado en menos del 0.1%. No está indicada una terminación médica del embarazo en base sólo a un resultado positivo de la

amniocentesis³¹, pues se indica el tratamiento y seguimiento, y sólo en caso de malformaciones severas se discute esta posibilidad. Un resultado negativo no descarta la infección congénita, bien por no presencia del parásito en la muestra procesada o por un retraso en la transmisión, ya que ésta pudo ocurrir posteriormente al momento de realizar la amniocentesis, aunque las probabilidades de que la tenga son bajas. La PCR en tejidos de abortos puede confirmar la etiología por *Toxoplasma*.

Las técnicas de PCR a tiempo real cuantitativas (qPCRs), son capaces de determinar la carga del parásito en LA, que puede ser muy baja. Se ha investigado la correlación entre carga parasitaria y signos clínicos. Hay estudios que sugieren que una alta carga parasitaria puede asociarse a anomalías ultrasónicas^{24,27}, o que una carga en LA mayor de 100 parásitos tiene mayor riesgo de síntomas severos^{32,33}, pero siempre dependiendo de una mayor asociación con la edad gestacional en la que se origina la primoinfección. Por lo que la influencia de la carga parasitaria está en debate y se consideran más válidos los resultados cualitativos (detección o no detección). Actualmente el manejo de la TC no depende de la carga detectada²⁵.

En el diagnóstico postnatal, las técnicas moleculares pueden contribuir a complementar el análisis serológico. Las muestras tomadas al nacer son interesantes para conseguir un diagnóstico temprano. La placenta y sangre de cordón pueden ser analizadas, pero la sensibilidad es baja, (25%, 71-79,5%)^{34,35} aunque incrementa si la primoinfección materna fue en el 3º trimestre. Un resultado positivo en placenta no indica en todos los casos TC por lo que debe ser confirmado en el recién nacido. En cambio, en sangre de cordón es indicativa de TC. El líquido amniótico tomado en el parto también es una muestra adecuada, observándose una sensibilidad del 54%³⁶. En el recién nacido las PCRs en muestras de sangre, líquido cefalorraquídeo y orina son las más indicadas, aunque muestran una baja sensibilidad diagnóstica (alrededor del 46%), siendo mayor si el niño presenta síntomas, y los resultados negativos no descartan la TC²⁵. En una cohorte de 12 recién nacidos con TC la PCR en sangre mostró sensibilidad del 83% y especificidad del 100%. En un estudio de PCR en LCR de neonatos de madres no tratadas, se observó una sensibilidad del 46,5% y especificidad del 100%, siendo más sensible cuando los RN presentaban síntomas más severos³⁷. En la Tabla 1 se muestra la interpretación de los resultados de PCR según la situación clínica de la gestante o del recién nacido y la muestra analizada. (Tabla 1)

Tabla 1. Situación clínica. Interpretación del diagnóstico molecular de Toxoplasmosis.

Pacientes	Situación clínica	Muestras para PCR	Resultado PCR positivo
Gestante	Seroconversión durante embarazo	LA	Diagnóstico de TC
	Seroconversión materna durante el embarazo sin PCR positiva en LA	Placenta	Alta sospecha de TC
Recién nacido	Sospecha clínica de TC	Sangre de cordón o fluido amniótico neonatal	Diagnóstico de TC.
		Sangre, LCR, orina	Diagnóstico de TC

TC: toxoplasmosis congénita, LA: líquido amniótico, LCR: líquido cefalorraquídeo. Fuente: adaptada de Robert et al. 2021²⁵

Se han realizado estudios como el de Pomares (2020)³⁸ que analizan la detección de *T.gondii* en distintos tipos de muestra por distintos tipos de PCR, como se indica en la Tabla 2.

En este estudio se observó una buena correlación de los resultados cualitativos de las 3 qPCRs analizadas, aunque los valores de Ct fueron diferentes observándose, en general, Cts más altos en la qPCR B1 frente a las qPCR Rep 529-1 y Rep 529- 2.

Tabla 2. Resultados cualitativos y cuantitativos de muestras analizadas por tres qPCR diferentes, según el tipo de muestra, del estudio de Pomares et al. 2020

Tipo de muestra	qPCR B1 (laboratorio 1)		qPCR Rep 529-1 (laboratorio 1)		qPCR Rep 529-2 (laboratorio 2)	
	Resultados positivos [no./total ^a (%)]	Media CT ± SEM ^b	Resultados positivos [no./total (%)]	Media CT ± SEM	Resultados positivos [no./total (%)]	Media CT ± SEM
Líquido amniótico	2/9 (22)	28.13 ± 2.99	2/9 (22)	24.97 ± 2.35	2/9 (22)	23.76 ± 4.27
Tejido (biopsia cerebral y corazón)	9/10 (90)	21.72 ± 1.07	9/10 (90)	19.02 ± 0.97	9/10 (90)	21.06 ± 1.69
Líquido de lavado bronquial	5/5 (100)	25.78 ± 2.58	5/5 (100)	21.97 ± 2.72	5/5 (100)	21.46 ± 3.01
Placenta	1/3 (33)	25.75	1/3 (33)	21.77	1/3 (33)	24.1
Otros fluidos (pleural, pericardial, orina)	0/6 (0)	NA	0/6 (0)	NA	0/6 (0)	NA
Sangre entera	9/18 (50)	31.1 ± 1.55	9/18 (50)	27.47 ± 1.64	9/18 (50)	28.56 ± 2.04
Fluidos oculares	23/29 (79)	31.63 ± 0.92	24/29 (83)	29.47 ± 1.00	24/29 (83)	30.56 ± 1.17
LCR	25/31 (81)	32.52 ± 0.78	26/31 (84)	30.17 ± 0.85	24/31 (77)	31.89 ± 0.93
Todas las muestras	74/111 (67)	30.09 ± 0.63	76/111 (68)	27.52 ± 0.67	74/111 (67)	28.71 ± 0.76

^aNúmero de muestras que dieron positivo/número total de muestras. ^bSEM, error estándar de la media. Fuente: adaptada de Pomares et al 2020 ³⁸

Otro aspecto importante a tener en cuenta es que el tratamiento de la madre durante la gestación puede ocasionar una reducción de la sensibilidad de las diferentes técnicas diagnósticas para detectar TC en neonatos³⁹, como se refleja en en la [Tabla 3](#).

En este estudio se analizó la sensibilidad de las técnicas serológicas y de qPCR en un grupo de niños con TC cuyas madres habían sido tratadas, frente a otro grupo de niños congénitamente infectados en los que las madres no habían sido tratadas.

Tabla 3. Sensibilidad de las pruebas serológicas y qPCR en recién nacidos con TC según grupo de tratamiento (n = 115)

Método de diagnóstico	Sensibilidad global (%) según el tratamiento materno (núm. de lactantes positivos/número total de lactantes)			Análisis univariante P valor (test de Fisher)
	Todos (n = 115)	Sin tratar (n= 54)	Tratadas (n = 61)	
IgA (ELISA o ISAGA)	71,8 (79/110)	75.5 (40/53)	68.4 (39/57)	0.416
IgA ELISA	72.1 (31/43)	73.0 (27/37)	66.7 (4/6)	1
IgA ISAGA	71.6 (48/67)	81.2 (13/16)	68.6 (35/51)	0.526
IgM (ELISA o ISAGA)	73.9(85/115)	90.7 (49/54)	59.0 (36/61)	0.0001
IgM ELISA	59.2 (42/71)	68.8 (11/16)	56.4 (31/55)	0.564
IgM ISAGA	71.1 (81/114)	90.7 (49/54)	53.3 (32/60)	<0.0001
IgM WB	63.8 (44/69)	88.2 (15/17)	55.8 (29/52)	0.0198
IgG WB	48.6 (34/70)	82.3 (14/17)	37.7 (20/53)	0.0018
qPCR (sangre o LCR)	33,3 (28/84)	43,6 (17/39)	24,4(11/45)	0.104
Sangre	28.8 (19/66)	39.1 (9/23)	23.2(10/43)	0.254
LCR	50.0 (9/18)	50.0 (8/16)	50.0 (1/2)	1

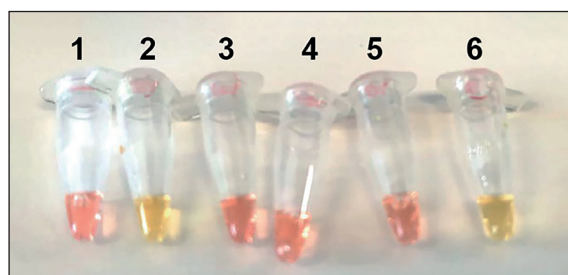
los valores de IgM e IgA ELISA en la "zona gris" se agruparon con resultados positivos.

Fuente: adaptada de Guegan et al 2021³⁹

LAMP (*Loop mediated isothermal amplification*)

Para el diagnóstico de la toxoplasmosis se están desarrollando nuevas técnicas moleculares de amplificación isotérmica como el *LAMP* (por sus siglas en inglés *Loop mediated isothermal AMPlification*). Es un método novedoso, que consiste en la amplificación del ácido nucleico del parásito en condiciones isotérmicas. Esta técnica está basada en la síntesis del ADN mediante la enzima Bst ADN polimerasa, que tiene actividad de desplazamiento de la cadena, y un sistema de cuatro a seis cebadores, para reconocer un total de seis secuencias distintas de ADN. Se realiza a temperaturas constantes entre los 60-65°C, por lo que no es necesario el uso de termocicladores, pudiendo utilizar un baño maría. La facilidad en la lectura del producto de amplificación es una ventaja adicional del ensayo *LAMP*. Durante la reacción, los iones pirofosfato se liberan de los fosfatos de desoxirribonucleótidos (dNTP) como subproductos que reaccionan con los iones de magnesio en la mezcla de reacción y forman un precipitado blanco de pirofosfatos de magnesio, por lo que una reacción positiva puede inspeccionarse visualmente de inmediato u observando el cambio de color después de la adición posterior del colorante fluorescente intercalado de ADN SYBR green I o la adición previa del indicador colorimétrico azul de hidroxinaftol (HNB) a la mezcla de reacción. El cambio de color es permanente y, por lo tanto, puede conservarse con fines de registro. Es una técnica rápida y específica, con sensibilidad próxima a la observada con la PCR y qPCR según diferentes estudios, y que se podría adecuar a realizar en zonas con bajos recursos o en puntos de atención al paciente. Se ha aplicado a la detección de *Toxoplasma*, analizando distintas dianas como *B1*, *SAG1*, *SAG2* y *rep 529* y en diversas muestras como sangre, agua y muestra ambientales, con eficiencia similar a la encontrada con la PCR y qPCR ^{40,41,42,43}. El *LAMP* permite amplificar ADN de parásito con sensibilidad y especificidad muy similares a la PCR, pero con la ventaja de que, al realizarse la reacción a temperatura constante, y al poder detectarse los productos de reacción de forma muy sencilla (turbidez, cambio de color, fluorescencia, etc.) no requiere la utilización de equipamiento costoso, como puede ser un termociclador. Esta tecnología se está empleando cada vez más para el diagnóstico molecular de enfermedades infecciosas en zonas de bajos recursos. Recientemente, en nuestro grupo hemos puesto a punto y evaluado una técnica *LAMP* para diagnóstico de toxoplasmosis con resultados muy satisfactorios (Figura 3).

Figura 3. Visualización de los resultados del *LAMP* mediante viraje de color. Tubos 1, 3 y 4 muestras negativas, tubo 2 muestra positiva, tubo 5 control negativo, tubo 6 control positivo. Fuente: elaboración Laura Guillén e Isabel Fuentes

**Técnicas de secuenciación masiva de ADN de última generación (NGS)**

Se están realizando estudios con nuevos métodos y aplicaciones. Las técnicas de secuenciación masiva de ADN de última generación aparecen como una potencial herramienta, no solo para el diagnóstico sino también para la caracterización de aislados.

La secuenciación de próxima generación (Next Generation Sequencing [NGS]) es un grupo de tecnologías diseñadas para secuenciar gran cantidad de segmentos de ADN de forma ma-

siva y en paralelo, en menos tiempo y a inferior coste. Gracias a los recientes desarrollos en las pruebas basadas en NGS, estas tecnologías se plantean como estrategias de gran utilidad para la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de un amplio espectro de enfermedades.

Con los nuevos progresos conseguidos en los últimos años en la tecnología de secuenciación, estos métodos están evolucionando hacia una mayor facilidad y rapidez. Sin embargo, aún existe incertidumbre sobre las limitaciones de la técnica (sensibilidad y especificidad), interpretación de resultados y relación costo-beneficio. Esta tecnología se ha aplicado al estudio del genoma completo de *T. gondii*, y se encamina hacia la investigación rápida de detección y epidemiología molecular e identificación de variantes^{44,45}. Si bien los minis y microsatélites son marcadores útiles para estudiar protozoos como *Toxoplasma* y *Plasmodium spp.*, la detección de variantes no repetitivas como las que se encuentran en los genes puede ser fundamental para investigar la biología de un patógeno. Estas variantes (polimorfismos de un solo nucleótido e inserciones y deleciones), pueden ayudar a conocer la base genética de la patogenicidad de un organismo, identificar presiones selectivas y resolver relaciones filogenéticas, pero tiene aún limitaciones como falta de estandarización, reproductibilidad, validez de las conclusiones biológicas extraídas, entre otras⁴⁶.

Caracterización y genotipado

La diversidad genética del parásito tiene un papel importante en la patogénesis y en los estudios epidemiológicos. Se ha identificado que el genoma de *Toxoplasma gondii* contiene aproximadamente entre 61-69 megabases (Mb), distribuidos en 13 cromosomas (varían de 1,9 a 7,4 MB), con más de 8.300 genes codificantes de proteínas identificados y con 296 genes pequeños no codificantes⁴⁷. El desarrollo de técnicas moleculares y análisis filogenético para el genotipado de *Toxoplasma* llevaron inicialmente a la descripción de una población predominantemente clonal en los aislados de Europa y Norteamérica, identificando tres tipos principales, el tipo I, tipo II y tipo III, que ha confirmado el estudio completo y secuenciación del genoma de tres cepas de referencia (GT1, ME49 Y VEG respectivamente). Menos en la fase sexual del parásito, la estructura de población se considera altamente clonal con poca diversidad genética. Aunque este parásito es zoonótico y tiene un ciclo de vida complejo, determinadas cepas de *T. gondii* presentan una alta similitud de secuencia genética. No obstante, se ha observado que los aislados de Sudamérica muestran una mayor diversidad y virulencia^{20,48,49,50}.

En la actualidad se reconoce una mayor diversidad genética y hasta el momento se han descrito 16 halogrupos en todo el mundo.

Hasta la fecha, el método más utilizado para realizar el genotipado de los distintos aislados de *T. gondii* es el análisis con métodos multilocus para el genotipado mediante el estudio de once marcadores de genes (SAG1, SAG2, SAG3, GRA 6, Btub, C22-8, c29-2, L358, PK1 y Api-co, entre otros) mediante técnicas de amplificación por PCR de secuencias de estos genes y posterior digestión con enzimas de restricción, realizando el análisis del polimorfismo de los tamaños de los fragmentos de restricción (RFLPs)⁵¹, que revela una más compleja estructura de población y una mayor diversidad genética que la que se conocía en estudios previos. El análisis por PCR-RFLPs de más de 900 cepas del parásito ha permitido su clasificación en 231 genotipos agrupados en 12 grupos principales (Base de datos del genoma de *Toxoplasma*: Toxo-Data base <https://toxodb.org>).

Los métodos de tipificación multilocus han determinado que la mayoría de cepas analizadas están incluidas en el tipo I, II o III, los tres principales linajes, pero también se han identificado

cepas resultantes de la recombinación entre cepas de los linajes principales, llamadas “cepas recombinantes” y cepas con un polimorfismo en algún loci no detectado en los tres principales linajes, descritas como cepas “atípicas”.

Otra metodología que se está empleando para el genotipado es el análisis de microsatélites (MS), que son secuencias cortas de DNA (2-6 pb) repetidas en tándem (STR), distribuidas en el genoma nuclear de eucariotas y que presentan un alto polimorfismo según el número de STR. En *T.gondii* se han utilizado 15 marcadores de MS, que pueden diferenciar los tipos I, II y III de los genotipos atípicos. Esta técnica puede utilizarse para detectar infecciones mixtas y diferenciar y caracterizar aislados en brotes y estudios epidemiológicos. Además, está en desarrollo la técnica de tipificación con microsatélites y con PCR-secuenciación (MLST) basada en el polimorfismo de secuencias detectados en regiones genómicas de interés²⁰. La técnica de High-resolution melting (HRM) o análisis de alta resolución de fusión, es una técnica de biología molecular basada en el estudio y comparación de curvas de fusión de las cadenas de ADN. Puede analizar variaciones genéticas que muestran polimorfismos basados en la temperatura de melting generada por el tamaño del DNA y el contenido en GC. Se ha podido diferenciar entre tres grupos basados en un SNP del gen B1^{52,53}. Estas técnicas requieren una gran cantidad de ADN genómico de *Toxoplasma*, por lo que su uso es limitado para la identificación en muestras clínicas.

Actualmente se siguen desarrollando nuevos métodos de genotipado y caracterización molecular.

En los diversos estudios realizados se ha encontrado una distribución de tipos o genotipos diferente según áreas o continentes, observándose que en Europa hay un predominio del tipo II, los aislados de África y Asia muestran baja diversidad genética, mientras que se ha encontrado una alta diversidad genética, con genotipos atípicos y más virulentos, en América⁵⁰. Los estudios de caracterización van enfocados principalmente a la relación con la patología, la virulencia que pueda presentar, la epidemiología molecular, a la posible influencia del tratamiento y en estudios de resistencias.

BIBLIOGRAFIA

1. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet*. 2004;363:1965-76.
2. Wallon M, Peyron F. Congenital Toxoplasmosis: A Plea for a Neglected Disease. *Pathogens*. 2018;7:25. doi: 10.3390/pathogens7010025.
3. Virkola K, Lappalainen M, Valanne L, Koskiniemi M. Radiological signs in newborns exposed to primary *Toxoplasma* infection in utero. *Pediatr Radiol*. 1997; 27:133-8.
4. Olariu TR, Press C, Talucod J, Olson K, Montoya JG. Congenital toxoplasmosis in the United States: clinical and serologic findings in infants born to mothers treated during pregnancy. *Parasite*. 2019;26:13. doi: 10.1051/parasite/2019013.
5. Robert-Gangneux F, Dardé ML. Epidemiology of and diagnostic strategies for toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev*. 2012; 25:264-96.
6. Naessens A, Jenum PA, Pollak A, Decoster A, Lappalainen M, Villena I, Lebech M, Stray-Pedersen B, Hayde M, Pinon JM, Petersen E, Foulon W. Diagnosis of congenital toxoplasmosis in the neonatal period: A multicenter evaluation. *J Pediatr*. 1999; 135:714-9.
7. Wallon M, Peyron F. Effect of Antenatal Treatment on the Severity of Congenital Toxoplasmosis. *Clin Infect Dis*. 2016; 62:811-2.
8. Ybañez RHD, Ybañez AP, Nishikawa Y. Review on the Current Trends of Toxoplasmosis Serodiagnosis in Humans. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10:204. doi: 10.3389/fcimb.2020.00204.
9. Franck J, Garin YJ, Dumon H. LDBio-Toxo II immunoglobulin G Western blot confirmatory test for anti-toxoplasma antibody detection. *J Clin Microbiol*. 2008; 46:2334-8.
10. Leslé F, Touafek F, Fekkar A, Mazier D, Paris L. Discrepancies between a new highly sensitive *Toxoplasma gondii* ELISA assay and other reagents: interest of Toxo IgG Western blot. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:1207-12.
11. Jost C, Touafek F, Fekkar A, Courtin R, Ribeiro M, Mazier D, Paris L. Utility of immunoblotting for early diagnosis of toxoplasmosis seroconversion in pregnant women. *Clin Vaccine Immunol*. 2011; 18:1908-12.
12. Khammari I, Saghrouni F, Lakhal S, Bouratbine A, Ben Said M, Boukadida J. A new IgG immunoblot kit for diagnosis of toxoplasmosis in pregnant women. *Korean J Parasitol*. 2014; 52:493-9.
13. Gallego-Marín C, Henao AC, Gómez-Marín JE. Clinical validation of a western blot assay for congenital toxoplasmosis and newborn screening in a hospital in Armenia (Quindío) Colombia. *J Trop Pediatr*. 2006;52:107-12.
14. Meroni V, Genco F, Scudeller L, Brenier-Pinchart MP, Fricker-Hidalgo H, L'Ollivier C, Paris L, Pelloux H. Diagnostic Accuracy of LDBIO-Toxo II IgG and IgM Western Blot in Suspected Seroconversion in Pregnancy: A Multicentre Study. *Pathogens*. 2022; 11:665.
15. Pomares C and Montoya JG Laboratory Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis *J. Clin. Microbiol*. 2016; 54:2448-2453
16. Storchilo HR, Teixeira GM, Moreira ALE, Gomes TC, Borges CL, de Castro AM. Identification of Biomarkers for Diagnosis and Prognosis of Congenital and Acute Toxoplasmosis. *J Infect Dis*. 2021; 223:1965-1972.
17. Chapey E, Meroni V, Kieffer F, Bollani L, Ecochard R, Garcia P, Wallon M, Peyron F. Use of IgG in oral fluid to monitor infants with suspected congenital toxoplasmosis. *Clin Vaccine Immunol*. 2015; 22:398-403.

18. Mahinc C, Flori P, Delaunay E, Guillerme C, Charaoui S, Raberin H, Hafid J, L'Ollivier C. Evaluation of a New Immunochromatography Technology Test (LDBio Diagnostics) To Detect Toxoplasma IgG and IgM: Comparison with the Routine Architect Technique. *J Clin Microbiol.* 2017; 55:3395-3404.
19. Lykins J, Li X, Levigne P, Zhou Y, El Bissati K, Clouser F, Wallon M, Morel F, Leahy K, El Mansouri B, Siddiqui M, Leong N, Michalowski M, Irwin E, Goodall P, Ismail M, Christmas M, Adlaoui EB, Rhajaoui M, Barkat A, Cong H, Begeman IJ, Lai BS, Contopoulos-Ioannidis DG, Montoya JG, Maldonado Y, Ramirez R, Press C, Peyron F, McLeod R. Rapid, inexpensive, fingerstick, whole-blood, sensitive, specific, point-of-care test for anti-Toxoplasma antibodies. *PLoS Negl Trop Dis.* 2018; 12(8):e0006536. doi: 10.1371/journal.pntd.0006536
20. Uddin AHMM, Hossain D, Ahsan MI, Atikuzzaman M, Karim MR. Review on diagnosis and molecular characterization of *Toxoplasma gondii* in humans and animals. *Trop Biomed.* 2021; 38:511-539.
21. Foulon W, Pinon JM, Stray-Pedersen B, Pollak A, Lappalainen M, Decoster A, Villena I, Jenum PA, Hayde M, Naessens A. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: a multicenter evaluation of different diagnostic parameters. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:843-7.
22. Robert-Gangneux F, Gavinet MF, Ancelle T, Raymond J, Tourte-Schaefer C, Dupouy-Camet J. Value of prenatal diagnosis and early postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: retrospective study of 110 cases. *J Clin Microbiol.* 1999; 37:2893-8.
23. Miller D, Davis J, Rosa R, Diaz M, Perez E. Utility of tissue culture for detection of *Toxoplasma gondii* in vitreous humor of patients diagnosed with toxoplasmic retinochoroiditis. *J Clin Microbiol.* 2000; 38:3840-2.
24. Costa J.M., P. Ernault, E. Gautier, S. Bretagne Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis by duplex real-time PCR using fluorescence resonance energy transfer hybridization probes *Prenat. Diagn.*, 2001; 21: 85-88.
25. Robert MG, Brenier-Pinchart MP, Garnaud C, Fricker-Hidalgo H, Pelloux H. Molecular diagnosis of toxoplasmosis: recent advances and a look to the future. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2021;19:1529-1542.
26. Roux G, Varlet-Marie E, Bastien P, Sterkers Y on behalf of the French National Reference Center for Toxoplasmosis Network. Evolution of Toxoplasma-PCR methods and practices: a French national survey and proposal for technical guidelines *International Journal for Parasitology.* 2018; 48:701-707.
27. Fuentes I, Rodriguez M, Domingo CJ, del Castillo F, Juncosa T, Alvar J. Urine sample used for congenital toxoplasmosis diagnosis by PCR. *J Clin Microbiol.* 1996; 34:2368-71.
28. Ammar NA, Yera H, Bigot J, Botterel F, Hennequin C, Guitard J. Multicentric Evaluation of the Bio-Evolution *Toxoplasma gondii* Assay for the Detection of *Toxoplasma* DNA in Immunocompromised Patients. *Journal of Clinical Microbiology* 2020;58 e01231-19.
29. Thalib L, Gras L, Romand S, Prusa A, Bessieres MH, Petersen E, Gilbert RE. Prediction of congenital toxoplasmosis by polymerase chain reaction analysis of amniotic fluid. *BJOG.* 2005;112:567-74.
30. de Oliveira Azevedo CT, do Brasil PEAA, Guida L, Lopes Moreira ME. Performance of Polymerase Chain Reaction Analysis of the Amniotic Fluid of Pregnant Women for Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE.* 2016; 11: e0149938.

31. Peyron F, L'Ollivier C, Mandelbrot L, Wallon M, Piarroux R, Kieffer F, Hadjadj E, Paris L, Garcia-Meric P. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. *Pathogens*. 2019;8:24. doi: 10.3390/pathogens8010024.
32. Romand S, Chosson M, Franck J, Wallon M, Kieffer F, Kaiser K, Dumon H, Peyron F, Thulliez P, Picot S. Usefulness of quantitative polymerase chain reaction in amniotic fluid as early prognostic marker of fetal infection with *Toxoplasma gondii*. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;190:797-802.
33. Yamamoto L, Targa LS, Sumita LM, Shimokawa PT, Rodrigues JC, Kanunfre KA, Okay TS. Association of Parasite Load Levels in Amniotic Fluid With Clinical Outcome in Congenital Toxoplasmosis. *Obstet Gynecol*. 2017;130:335-345.
34. Robert-Gangneux F, Dupretz P, Yvenou C, Quinio D, Poulain P, Guiguen C, Gangneux JP. Clinical relevance of placenta examination for the diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2010; 29:33-8.
35. Sterkers Y, Pratlong F, Albaba S, Loubersac J, Picot MC, Pretet V, Issert E, Boulot P, Bastien P. Novel interpretation of molecular diagnosis of congenital toxoplasmosis according to gestational age at the time of maternal infection. *J Clin Microbiol*. 2012; 50:3944-51.
36. Filisetti D, Yera H, Villard O, Escande B, Wafo E, Houfflin-Debarge V, Delhaes L, Bastien P. Contribution of neonatal amniotic fluid testing to diagnosis of congenital toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*. 2015; 53:1719-21.
37. Olariu TR, Remington JS, Montoya JG. Polymerase chain reaction in cerebrospinal fluid for the diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2014; 33:566-70.
38. Pomares C, Estran R, Press CJ, Bera A, Ramirez R, Montoya JG, Robert Gangneux F. Is Real-Time PCR Targeting Rep 529 Suitable for Diagnosis of Toxoplasmosis in Patients Infected with Non-Type II Strains in North America? *J Clin Microbiol*. 2020; 58:e01223-19.
39. Guegan H, Stajner T, Bobic B, Press C, Olariu RT, Olson K, Srbljanovic J, Montoya JG, Djurković-Djaković O, Robert-Gangneux F. Maternal Anti-Toxoplasma Treatment during Pregnancy Is Associated with Reduced Sensitivity of Diagnostic Tests for Congenital Infection in the Neonate. *J Clin Microbiol*. 2021; 59:e01368-20.
40. Zhang H, Thekiso OM, Aboge GO, Kyan H, Yamagishi J, Inoue N, Nishikawa Y, Zakimi S, Xuan X. *Toxoplasma gondii*: sensitive and rapid detection of infection by loop-mediated isothermal amplification (LAMP) method. *Exp Parasitol*. 2009;122:47-50.
41. Zhuo X, Huang B, Luo J, Yu H, Yan B, Yang Y, Du A. Development and application of loop-mediated isothermal amplification assays based on ITS-1 for rapid detection of *Toxoplasma gondii* in pork. *Vet Parasitol*. 2015; 208:246-9.
42. Hegazy MK, Awad SI, Saleh NE, Hegazy MM. Loop mediated isothermal amplification (LAMP) of *Toxoplasma* DNA from dried blood spots. *Exp Parasitol*. 2020;211:107869. doi: 10.1016/j.exppara.2020.107869.
43. Soltani Tehrani B, Mirzajani E, Fallahi S, Manouchehri Naeini K, Mahmoudi MR, Safari Kavishahi M, Eskandari V, Zebardast N. Challenging TaqMan probe-based real-time PCR and loop-mediated isothermal amplification (LAMP): the two sensitive molecular techniques for the detection of toxoplasmosis, a potentially dangerous opportunistic infection in immunocompromised patients. *Arch Microbiol*. 2020; 202:1881-1888.

44. Yucesan B, Guldemir D, Babur C, Kilic S, Cakmak A. Whole-genome sequencing of a *Toxoplasma gondii* strain from a Turkish isolate using next-generation sequencing technology. *Acta Trop*. 2021 Jun;218:105907. doi: 10.1016/j.actatropica.2021.105907.
45. Zhu Y, Zhao W, Yang X, Zhang Y, Lin X, Weng X, Wang Y, Cheng C, Chi Y, Wei H, Peng Z, Hu Z. Metagenomic next-generation sequencing for identification of central nervous system pathogens in HIV-infected patients. *Front Microbiol*. 2022 15;13:1055996. doi: 10.3389/fmicb.2022.1055996.
46. Vilares A, Borges V, Sampaio D, Ferreira I, Martins S, Vieira L, Gargaté MJ, Gomes JP. Towards a rapid sequencing-based molecular surveillance and mosaicism investigation of *Toxoplasma gondii*. *Parasitol Res*. 2020;119:587-599.
47. Calarco L, Barratt J, Ellis J. Detecting sequence variants in clinically important protozoan parasites. *Int J Parasitol*. 2020; 50:1-18.
48. Xia J, Venkat A, Bainbridge RE, Reese ML, Le Roch KG, Ay F, Boyle JP. Third-generation sequencing revises the molecular karyotype for *Toxoplasma gondii* and identifies emerging copy number variants in sexual recombinants. *Genome Res*. 2021; 31:834-851.
49. Fuentes, I., Rubio, J.M., Ramírez, C., Alvar, J. Genotypic characterization of *Toxoplasma gondii* strains associated with human toxoplasmosis in Spain: direct analysis from clinical samples. *J. Clin. Microbiol*, 2001;39:1566-1570.
50. Sibley LD, Khan A, Ajioka JW, Rosenthal BM. Genetic diversity of *Toxoplasma gondii* in animals and humans. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2009; 364:2749-61.
51. Hosseini SA, Amouei A, Sharif M, Sarvi S, Galal L, Javidnia J, Pagheh AS, Gholami S, Mizani A, Daryani A. Human toxoplasmosis: a systematic review for genetic diversity of *Toxoplasma gondii* in clinical samples. *Epidemiol Infect*. 2018;147:e36. doi: 10.1017/S0950268818002947.
52. Su C, Shwab EK, Zhou P, Zhu XQ, Dubey JP. Moving towards an integrated approach to molecular detection and identification of *Toxoplasma gondii*. *Parasitology*. 2010; 137:1-11.
53. Costa JM, Cabaret O, Moukoury S, Bretagne S. Genotyping of the protozoan pathogen *Toxoplasma gondii* using high-resolution melting analysis of the repeated B1 gene. *J Microbiol Methods*. 2011;86:357-63.
54. Liu Q, Wang ZD, Huang SY, Zhu XQ. Diagnosis of toxoplasmosis and typing of *Toxoplasma gondii*. *Parasit Vectors*. 2015;8:292. doi: 10.1186/s13071-015-0902-6.

Capítulo X

Inmunidad y vacunas frente a *Toxoplasma gondii*

Ana Montoya¹, María Flores^{2,3} y Jose Miguel Rubio^{3,4}

¹Departamento de Sanidad Animal. Facultad de Veterinaria, Universidad Complutense de Madrid. Madrid.

²Fundación Mundo Sano. Madrid

³Laboratorio de Referencia e Investigación en Parasitología, Centro Nacional de Microbiología. Instituto de Salud Carlos III. Majadahonda. Madrid.

⁴Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC) Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

Como se ha descrito anteriormente, *Toxoplasma gondii* es un parásito capaz de infectar cualquier célula nucleada en cualquier animal de sangre caliente, incluido el ser humano. Cuenta con unos organelos especializados: los micronemas, las roptrias y los gránulos densos, que secretan moléculas (proteínas MIC, ROP y GRA, respectivamente) que inducen numerosos cambios en las células del hospedador. La interacción parásito-hospedador difiere en cada hospedador, los perfiles de proteínas que expresa tanto en el hospedador definitivo como en los hospedadores intermedios son muy diferentes ^{1,3}. Incluso, los taquizoítos (etapa asexual de división rápida en los hospedadores intermedios), expresan una gama mucho más amplia de proteínas que los merozoítos (etapa asexual de división rápida que se encuentra solo en el hospedador definitivo), que facilitan la invasión de la célula y modulan la respuesta del hospedador ³.

Tras la invasión inicial de los tejidos del hospedador, el sistema inmunitario es estimulado para responder a la infección por *T. gondii* y, en la mayoría de los casos, es capaz de contenerla. Esta respuesta, generalmente, limita la fase aguda de la infección y restringe la fase persistente. En el año 1940, se demostró que los anticuerpos humorales eliminaban los taquizoítos extracelulares, pero no los intracelulares, sugiriendo que el control de los parásitos intracelulares estaba mediado por la respuesta inmunitaria celular. El papel del sistema inmune celular en la contención de la infección quedó ampliamente demostrado en la reactivación aguda asociada a la inmunosupresión, en los pacientes inmunocomprometidos con SIDA, en los que tras descartar una posible infección reciente y confirmar la infección crónica, *T. gondii* fue el parásito responsable de cuadros clínicos de encefalitis ⁴.

Generalmente, después de la primoinfección por *T. gondii*, el hospedador queda protegido contra la exposición posterior al parásito, sugiriendo que la vacunación es un enfoque factible para ayudar a prevenir y controlar la enfermedad ⁵. Sin embargo, su desarrollo depende de múltiples factores, entre ellos, un buen conocimiento tanto de la respuesta inmunitaria innata como la adquirida.

RESPUESTA INMUNITARIA INNATA Y ADQUIRIDA

Como la especie humana es un hospedador intermediario final (“sin salida”), la interacción entre hospedador y parásito difiere del modelo murino, por lo que la respuesta inmunitaria en el hombre es diferente a la del modelo animal estudiado. Considerando lo descrito por diferentes autores, Fish y col. ⁶, resumen que en el murino el contacto inicial de *T. gondii* desencadena la producción de interleuquina (IL)-12 por parte de los neutrófilos, las células dendríticas y los monocitos. Sin embargo, en los seres humanos, los macrófagos que llegan a fagocitar a *T. gondii*, no producen IL-12. En el modelo murino la detección intracelular está mediado por los receptores

tipo Toll (TLR) 11 y 12, en los seres humanos no tienen equivalentes funcionales. Los monocitos detectan la infección a través de la Alarmina S100A11 secretada por las células infectadas, dando como resultado la producción de la quimiocina ligando 2 (CCL2). A este proceso, se suma que, en el citoplasma del monocito, *T. gondii* es reconocido, en parte, por el dominio pirina de la familia NLR1 y el inflammasoma NLPR3, ocasionando la muerte celular y la secreción de la IL-1 β . Los neutrófilos y los macrófagos no detectan la infección por *T. gondii* de igual manera, no hacen piroptosis, ni secretan IL-1 β .

Tanto los estudios en modelo murino como los estudios *in vitro*-humanos apoyan que la producción de citoquinas en el tejido inflamado desencadena que las células T y las células *natural killer* (NK) produzcan interferón gamma (IFN γ), conduciendo la interacción hacia la respuesta inmune adaptativa protectora tipo Th1.

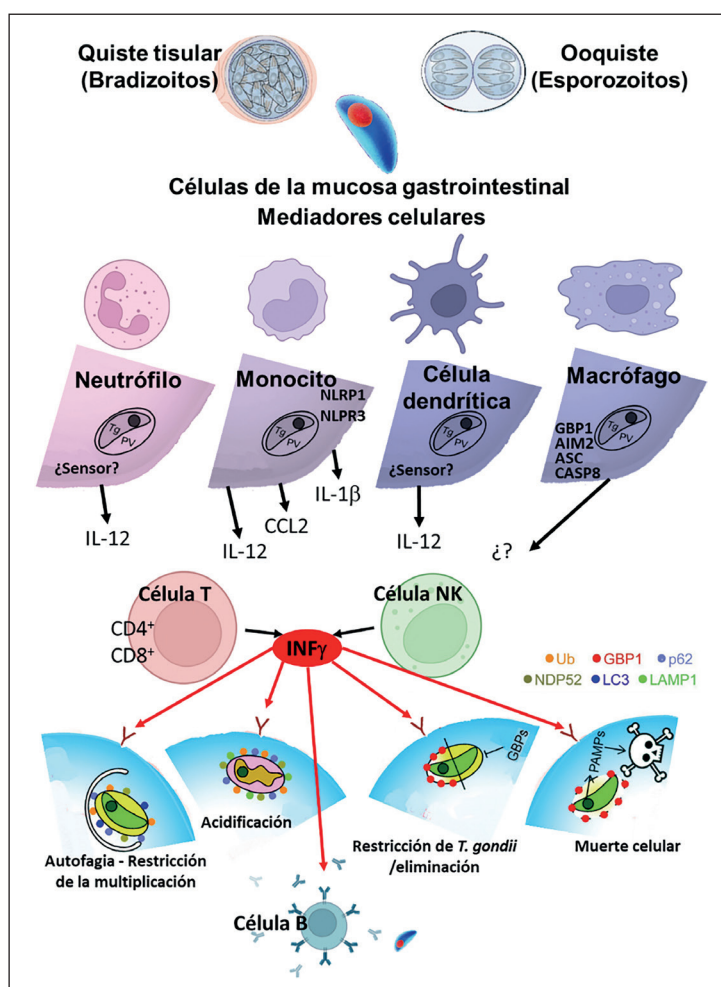
Inicialmente, la producción de IFN γ da como resultado la clásica respuesta antimicrobiana, es decir, la expresión de sintasa inducible por óxido nítrico (iNOS), la producción de óxido nítrico (NO) y especies reactivas de oxígeno (ROS), y la restricción de triptófano intracelular, todo ello inhibe la multiplicación de *T. gondii* en el hospedador. Si bien, el IFN γ es la principal citoquina que controla la infección por *T. gondii*, también intervienen otras citoquinas y depende en gran medida del tipo de célula⁷ y la cepa infectante de *T. gondii*⁸. Por ejemplo, en las células microgliales cerebrales el control de la multiplicación de *T. gondii* está mediado también por la producción del factor de necrosis tumoral α (TNF α) e IL-6. En pacientes con deficiencia del receptor 1 de IFN γ , TNF α es la citoquina que media la eliminación de *T. gondii* compensando parcialmente la falta de respuesta a IFN γ . También, se ha descrito que en los macrófagos humanos el control de *T. gondii* independiente de IFN γ ocurre a través de la autofagia inducida por el *cluster* de diferenciación (CD) 40 de las vacuolas parasitóforas⁹, con la advertencia de que *T. gondii* activa el receptor del factor de crecimiento epidérmico para combatir su propio aclaramiento autofágico¹⁰.

Recientemente se demostró que el control de la infección por *T. gondii* mediado por IFN γ depende de su concentración y el tipo de célula, mientras en las células epiteliales cualquier concentración tiene un fuerte efecto parasiticida, en los macrófagos, fibroblastos y células endoteliales la respuesta es dosis-dependiente⁶.

Una vez que *T. gondii* ha sido fagocitado y circunscrito en el interior de la vacuola parasitófora, el IFN γ y otras citoquinas promueven diferentes mecanismos intracelulares. Primero se marca la vacuola con ubiquitina, después de la ubiquitinación, las células epiteliales controlan los parásitos a través de una autofagia no canónica, que involucra el reclutamiento de diferentes proteínas adaptadoras de autofagia (p62, NDP52, Lc3) pero que no logran la maduración a autofago-lisosomas¹¹. Las células endoteliales siguen este camino hasta el reclutamiento de proteínas adaptadoras, pero luego se desvían de él, ya sea trasladando la vacuola marcada hacia la vía endo-lisosomal o acidificándola¹². Ambos tipos de células mantienen la integridad de la vacuola y restringen a *T. gondii* en su interior. Por el contrario, los macrófagos son capaces de disrumpir las vacuolas y esto induce una vía de apoptosis atípica que se basa en la detección de ADN de *T. gondii* y una proteína de señalización¹³⁻¹⁵, en otras células *T. gondii* es capaz de bloquear esta vía de apoptosis¹³. El fenotipo de muerte celular depende de las proteínas de unión a guanilato (GBP) inducidas por IFN γ , de las cuales GBP1 se transloca a las vacuolas y libera ligandos moleculares derivados de *T. gondii* (patrones moleculares de reconocimiento de patógenos) para su detección por los receptores celulares de reconocimiento de estos patrones¹⁴. Lo mismo se observa en las células madre mesenquimales¹⁵ pero no en células epiteliales¹⁶. A diferencia de la apoptosis de los macrófagos, los fibroblastos cebados con IFN γ mueren a través de una forma no caracterizada de muerte celular¹⁷. Además de la GBP1, que restringe el crecimiento de *T. gondii* de forma remota desde la vacuola parasitófora, se

han descrito otros mecanismos intrínsecos de la célula que actúan sobre *T. gondii* a distancia como la indoleamina-2,3-dioxigenasa 1 (IDO) inducida por IFN γ puede agotar el triptófano de las células, ralentizando el crecimiento de *T. gondii* ¹⁸. Este mecanismo puede ser contrarrestado por una proteína inhibidora TgIST ¹⁹. Por lo general, este factor de virulencia de *T. gondii* es capaz de detener muchas respuestas mediadas por IFN γ , ya que bloquea la transcripción de genes inducidos por IFN γ ²⁰. A diferencia de lo que ocurre en las células de ratón, el óxido nítrico no parece ser relevante en la restricción de *T. gondii* en las células endoteliales de la vena del cordón umbilical ²¹. La protección a largo plazo contra *T. gondii* requiere la activación de las células T CD4+ y CD8+, estas células junto a las células NK, producen un importante nivel de IFN γ que finalmente promueve la respuesta humoral que ayuda a controlar la infección por *T. gondii* ²². Algunos parásitos pueden escapar a las pocas horas de entrar en las células (5-10%), esto se ha observado en fibroblastos humanos y células endoteliales ¹⁷. Los parásitos que escapan de esta presión inmune se diseminan, se diferencian en bradizoítos y forman quistes en los tejidos ⁶.

Figura 1. Esquema de la respuesta inmune humana innata y adaptativa. Fuente: Adaptado de Fish y col. 2019⁶



VACUNAS

La vacunación se ha utilizado ampliamente para controlar enfermedades infecciosas desde la viruela al sarampión pasando por la polio, siendo considerada como el método más rentable de prevención de enfermedades y con una enorme influencia a nivel socioeconómico ²³, pero pocas se han desarrollado con éxito frente a eucariotas. En el caso de *T. gondii*, el desafío de

desarrollar una vacuna para controlar la toxoplasmosis implica considerar: (i) en qué etapa del ciclo de vida del parásito y, por lo tanto, frente a qué hospedador actuar; (ii) qué antígenos seleccionar como diana; y (iii) cómo inocular la vacuna.

Asimismo, los programas de vacunación deberían: i) prevenir la enfermedad congénita en las mujeres gestantes y en los animales más vulnerables, como las ovejas y las cabras, impidiendo la toxoplasmosis congénita; ii) prevenir/reducir los quistes tisulares de *T. gondii* en los animales de abasto; y iii) prevenir/reducir la eliminación de los ooquistes en los gatos. Queda patente que los resultados de los enfoques de vacunación son diferentes e implican la protección contra la enfermedad congénita, la producción de carne segura para el consumo humano y la reducción de la contaminación ambiental con ooquistes ²².

Una vacuna de uso directo en humanos debería, idealmente, proteger contra la fase aguda y crónica de la infección, necesitando prevenir las graves consecuencias de la toxoplasmosis ocular, la toxoplasmosis congénita causada por una infección primaria en mujeres embarazadas y la mortalidad causada por la reactivación de parásitos latentes en individuos inmunodeprimidos ²⁴⁻²⁶, aunque es difícil que una sola vacuna pueda cubrir todo este gran espectro.

Prácticamente todas las personas corren el riesgo de contraer la infección por *Toxoplasma* en algún momento de su vida. Una vacuna contra *T. gondii* debería dirigirse a las niñas antes de que alcancen la edad fértil e inducir una respuesta inmunitaria protectora capaz de prevenir la transmisión vertical del parásito de la madre al feto. Tal vacuna reduciría la incidencia mundial de toxoplasmosis congénita, que se estima en 1,5 casos por cada 1000 nacidos vivos (~190 000 casos nuevos cada año) ^{3,27}. Pero, igualmente, sería deseable una vacuna que evite la enfermedad grave causada por una infección aguda en individuos inmunocomprometidos, así como la reactivación potencialmente mortal de bradizoítos latentes presentes en quistes tisulares de individuos que adquirieron toxoplasmosis cuando estaban sanos pero que se inmunocomprometieron después ^{28,29}.

No hay datos sobre estudios de vacunas contra *T. gondii* en humanos. Sin embargo, existe una larga lista de vacunas experimentales que se han probado recientemente en modelos animales, como ovejas, cerdos y pollos ^{30,31}, pero debido al elevado coste y la falta de instalaciones apropiada el uso de estos modelos animales está muy limitado, usándose más los modelos murinos, en particular las cepas de ratones consanguíneas BALB/c y C57BL/6 y la cepa de ratones no consanguínea, Kunming ³². El uso de ratones para modelar una infección por *Toxoplasma* humano se basa principalmente en la filogenia común de mamíferos entre las dos especies. Sin embargo, tanto los humanos como los ratones son hospedadores en una etapa terminal que no se requieren para mantener el ciclo de vida del parásito, por lo tanto, el estudio de la infección por *T. gondii* en un modelo de ratón podría reflejar solo una interacción fisiológica hospedador-parásito como en la naturaleza ³³.

Los antecedentes genéticos de los modelos animales podrían conducir a un sesgo en términos de eficacia de la vacuna. Diferentes estudios sugieren que la variación en la eficacia de la vacuna contra *T. gondii* se ve afectada por los antecedentes genéticos de los ratones ^{32,34,35}.

Como es el caso de cualquier hospedador intermedio, los ratones pueden infectarse mediante la administración oral de ooquistes o quistes que contienen bradizoítos, imitando las rutas naturales de infección, o por inyección artificial de taquizoítos. Los modelos experimentales establecidos en ratones incluyen la infección aguda y letal por *T. gondii*, la formación de quistes tisulares en los músculos y el cerebro, y la toxoplasmosis congénita ³⁶.

Diferentes tipos de vacunas contra *T. gondii*, han sido desarrolladas, cada una con sus ventajas e inconvenientes.

Vacunas vivas atenuadas

Las vacunas vivas atenuadas han sido las más estudiadas en el contexto de la transmisión congénita. Estas vacunas consisten en parásitos con virulencia reducida que son capaces de inducir una respuesta inmunitaria³². Alternativamente, también se pueden usar cepas virulentas atenuadas, aunque, en este caso, la atenuación debe ser completa para garantizar que la vacuna no cause la enfermedad³⁷. Estas vacunas presentan varias ventajas, como el uso de parásitos completos, lo que significa que múltiples antígenos están disponibles simultáneamente. Las vacunas vivas tampoco suelen requerir inmunizaciones repetidas ni el uso de adyuvantes y, en comparación con otros candidatos vacunales, las vacunas vivas atenuadas otorgaron una protección casi completa contra múltiples cepas de *T. gondii*. Sin embargo, la preocupación en su uso ante la posibilidad de reversión del parásito a un estado virulento que cause la infección sirve como barrera para ensayos clínicos en humanos³⁸.

Hasta la fecha, sólo hay una vacuna comercialmente disponible, la vacuna viva de la cepa S48 denominada comercialmente Toxovax™ (MSD) que está autorizada para la inmunización activa de ovejas no gestantes de al menos 4 meses de edad con el objetivo de reducir el aborto y la mortalidad perinatal de los corderos causada por *T. gondii*⁵; sin embargo, solo está disponible en algunos países europeos (Reino Unido, Irlanda, Francia y España) y Nueva Zelanda. Se sabe que las ovejas desarrollan una buena inmunidad protectora tras una infección primaria que evitará la transmisión transplacentaria en reinfecciones posteriores³⁹. En una investigación realizada en Nueva Zelanda se descubrió que la cepa S48 de *T. gondii*, que se había aislado originalmente del aborto de un cordero abortado, había cambiado significativamente como resultado de los pases sucesivos que se realizaron en el modelo murino, perdiendo la capacidad de producir quistes con bradizoítos en tejidos⁴⁰. La cepa S48 ha perdido la capacidad de formar quistes tisulares por lo que los taquizoítos inducen inmunidad activa frente a la infección de campo con *T. gondii*, pero no pueden causar enfermedad, ni persistir en el animal⁴⁰. La cepa, inicialmente, se probó en Nueva Zelanda como vacuna para conocer si era capaz de inducir protección inmunológica en las ovejas contra la toxoplasmosis congénita y, resultó ser muy eficaz⁴⁰⁻⁴². La vacuna S48 es muy eficaz porque es una vacuna viva y porque invade las células del hospedador, se multiplica de forma limitada y los antígenos de *T. gondii* se presentan al sistema inmunitario del hospedador adecuadamente para permitir la inducción de una respuesta inmunitaria protectora²². El principal inconveniente de esta vacuna es que está viva, lo que puede conllevar problemas de seguridad por lo que no debe aplicarse en ovejas gestantes (no se debe vacunar a los animales durante las 3 semanas anteriores a la cubrición) y tampoco se recomienda que la suministre personas embarazadas o inmunodeprimidas por si hubiera una inoculación accidental durante su manipulación. Esta vacuna tiene una vida útil corta, de unas pocas semanas, por lo que es muy importante que se administre dentro del tiempo especificado ya que no será eficaz si los taquizoítos ya no son viables, lo que puede dar lugar a problemas de producción y distribución⁵. Esta vacuna no está autorizada para humanos debido a la posibilidad de reversión del parásito a su forma virulenta⁴³. Además, tiene una vida útil corta y no conduce a la eliminación completa del parásito⁴⁴.

Otra vacuna viva que se ha estudiado es la producida con la cepa RH de *T. gondii*, que carece de los genes mic 1 y mic 3, para inducir una inmunidad en ovejas³⁰. La supresión de los genes mic 1 y 3 en la cepa RH reduce la virulencia de RH en ratones; y, aunque la vacunación en ovejas fue eficaz para evitar abortos se detectó la presencia de quistes en tejidos de las ovejas vacunadas³⁰.

En gatos, se ha evaluado la vacuna T-263 que previene la excreción de ooquistes al exterior^{45,46}. La administración oral de los bradizoítos de la cepa T-263 causa una infección intestinal en el gato, pero no produce la excreción de ooquistes; sin embargo, se desconoce el mecanismo de prevención de la excreción de ooquistes por la cepa T-263. Esta vacuna solo puede administrarse

a gatos sanos, por lo que no se recomienda en hembras gestantes o en gatos inmunocomprometidos⁴⁷. Además, uno de los inconvenientes de la vacuna es el tiempo de conservación ya que debe mantenerse en congelación (en nitrógeno líquido) porque los bradizoítos no sobreviven mucho tiempo a temperatura ambiente. Por otra parte, la vacunación de los felinos salvajes y los gatos vagabundos resulta compleja, especialmente en áreas rurales⁴⁸. La producción comercial de esta vacuna se interrumpió debido a la necesidad de mantenerla en congelación, su corta vida útil, su alto coste y la falta de interés por parte de los propietarios de gatos.

En los últimos años, se han realizado ensayos vacunales con ingeniería genética. La técnica de CRISPR/Cas9 se ha utilizado para crear HAP2KO, una vacuna de *T. gondii* viva atenuada y modificada genéticamente, con fecundidad reducida que genera ooquistes no viables. La inoculación oral de gatos con HAP2KO condujo a la excreción de ooquistes anormales que no esporularon⁴⁹. En otro estudio, la ablación de los genes AAH dio lugar a una reducción de la infección en los gatos, eliminando menos ooquistes y con una menor tasa de esporulación⁵⁰.

Sin embargo, hasta ahora la infección con vacunas muertas de *T. gondii* no han tenido éxito a la hora de prevenir la excreción de ooquistes⁵¹. Una vacuna muerta sería muy deseable, pero por lo general estas son menos eficaces, como han demostrado estudios previos^{5,22}.

Vacunas de proteínas y subunidades recombinantes

Las vacunas proteicas incorporan un antígeno altamente purificado como componente de la vacuna. Debido a esto, las vacunas de proteínas y subunidades son extremadamente seguras y las posibilidades de que se produzcan efectos secundarios en los receptores son bajas. Sin embargo, al igual que con las vacunas de ADN, su inmunogenicidad es débil en comparación con las vacunas vivas atenuadas y para que se utilice esta plataforma, se debe identificar un antígeno específico involucrado en la patogénesis de la enfermedad⁵². Entre los más utilizados está el antígeno de superficie 1 (SAG-1) de *T. gondii*⁵³ pero los resultados de diferentes ensayos, aunque prometedores, muestran diferencias en la protección dependiendo de la cepa de ratón utilizada^{35,38,54}.

Vacunas de ADN

Las vacunas de ADN son quizás las vacunas más eficientes reportadas hasta la fecha por lo que se encuentran entre las más prometedoras en la investigación de *T. gondii*. Estas vacunas tienen numerosas ventajas que continúan impulsando su investigación como la facilidad de desarrollo, la producción de bajo coste, facilidad de producción, el almacenamiento estable, las simples condiciones de envío y la de inducir una respuesta inmunitaria tanto humoral como celular^{37,38}.

Se han producido y probado experimentalmente más de 50 variantes de vacunas que han mostrado resultados contradictorios en su capacidad protectora utilizando modelos de infección exógena^{32,37,55}. Estas observaciones llevaron a la conclusión de que diferentes mecanismos inmunitarios podrían mediar en la protección en la infección adquirida por adultos y la transmisión congénita de parásitos⁵⁵. Además, diferentes estudios probaron que el uso de vacunas multiantígeno de plásmido de ADN eran mucho más eficaces que aquellas que usaban un solo antígeno⁵⁶.

Vacunas de ARN

También se han explorado vacunas basadas en ARN, aunque estas requieren un sistema de administración eficiente para evitar la degradación del ARN. Estas vacunas, como se ha demostrado con la pandemia de la COVID-19, requieren de un tiempo de producción relativamente

corto presentando ventajas similares a las de ADN en cuanto a coste ³². Los estudios realizados con este tipo de vacunas, que por otro lado dependen mucho del sistema de administración; nanopartículas de dendrímero modificado (MDNP), nanopartículas lipídicas, etc., han demostrado el elevado potencial de desarrollar vacunas de ARN eficientes contra *T. gondii* ^{57,58}.

Factores externos que afectan a la eficacia de las vacunas.

Hay numerosos factores externos que afectan a la eficacia de las vacunas, el primero de ellos es el **método de administración** de la vacuna y las rutas de vacunación. Numerosos estudios demuestran que la eficacia de las vacunas de ADN se modifica dependiendo de la administración. Por ejemplo, se usó para inmunizar a un ratón una vacuna de ácido nucleico libre que expresa el nucleósido trifosfato hidrolasa II (NTPase II) de *T. gondii* que produce una respuesta inmune predominantemente Th1 que protegió parcialmente contra las cepas RH DKu80 y PRU ⁵⁹. Cuando se encapsuló en nanopartículas lipídicas, la eficacia de la vacuna NTPase II mejoró enormemente contra las cepas RH y PRU. En particular, el 20% de los ratones inmunizados con vacunas encapsuladas en nanopartículas sobrevivieron después del desafío con la cepa RH, mientras que todos los ratones inmunizados con una vacuna NTPase II no encapsulada perecieron 15 días después de la infección ⁵⁸.

Se están utilizando diferentes métodos de administración de los antígenos, proteínas recombinantes, o moléculas de ácidos nucleicos para el ensayo de vacunas frente a *T. gondii* en los experimentos con ratones entre los que cabe destacar:

Exosomas

Los exosomas son vesículas de tamaño nanométrico liberadas por la mayoría de las células eucariotas ⁴⁴. Estas vesículas pueden contener una amplia variedad de moléculas, como proteínas, lípidos y ácidos nucleicos, capaces de activar respuestas celulares y humorales que alteran el resultado de las infecciones parasitarias ⁶⁰.

Nanopartículas

Las nanopartículas autoensamblables han surgido recientemente como sistemas de administración de antígenos para el diseño de vacunas frente a *T. gondii* ⁶¹. Este sistema de administración de antígenos evita la degradación del antígeno y aumenta la vida útil del torrente sanguíneo, la internalización y la presentación por parte de las células presentadoras de antígenos, como las CD ⁴⁴. Además, permiten la administración vía intranasal, lo que ha demostrado mejorar la respuesta inmune en algunos casos ⁶².

Partículas similares a virus (VLP)

Las partículas similares a virus (VLP) se parecen a los virus en su estructura y organización, pero al estar desprovistas de material genético vírico, no son de naturaleza infecciosa. Las tecnologías basadas en estas partículas han permitido desarrollar un buen número de las vacunas profilácticas disponibles en el mercado ⁶³. Las vacunas VLP son de gran interés y su mayor desarrollo está razonablemente justificado: i) como las VLP carecen por completo del material genético, necesario para la replicación, son extremadamente seguras; ii) debido a su tamaño, que permite el tráfico rápido de VLP en los ganglios linfáticos, es factible una rápida inducción de la respuesta inmunitaria; iii) la presentación repetitiva del antígeno en la superficie de la partícula promueve una potente inducción de la respuesta inmunitaria ⁶⁴.

Otros factores que pueden mejorar la eficacia de las vacunas, en general, son el uso de **ad-yuvantes** que mejoran la respuesta inmunitaria protectora inducida por la vacuna y el **régimen de vacunación** ya que se ha demostrado que diferentes regímenes de inmunización son un método efectivo para inducir protección en modelos animales.

CONCLUSIONES

En conclusión, el progreso en el desarrollo de vacunas contra la toxoplasmosis ha sido continuo durante décadas, pero aún falta una vacuna eficaz para uso clínico. Si bien se han utilizado varias estrategias para el desarrollo de vacunas, existen variaciones en la eficacia de las vacunas en múltiples plataformas de vacunas. El consenso parece ser que las vacunas multiantígenas tienden a ser más eficaces que las vacunas que expresan un solo antígeno, independientemente de la vacuna utilizada. Sobre la base de este fundamento, la selección cuidadosa de antígenos altamente inmunogénicos y su combinación para construir una vacuna multiantígena como las VLP impulsaría el progreso actual en el diseño de vacunas contra *T. gondii* y beneficiaría tanto a los humanos como a otros huéspedes intermedios. En resumen, con esfuerzos multidisciplinarios continuos y la aplicación de diversas estrategias, el desarrollo de una vacuna exitosa contra la toxoplasmosis puede ser factible a su debido tiempo ⁶⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Behnke, M. S., Zhang, T. P., Dubey, J. P., & Sibley, L. D. (2014). *Toxoplasma gondii* merozoite gene expression analysis with comparison to the life cycle discloses a unique expression state during enteric development. *BMC Genomics*, 15(1), Article 1. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-350>
2. Hehl, A. B., Basso, W. U., Lippuner, C., Ramakrishnan, C., Okoniewski, M., Walker, R. A., Grigg, M. E., Smith, N. C., & Deplazes, P. (2015). Asexual expansion of *Toxoplasma gondii* merozoites is distinct from tachyzoites and entails expression of non-overlapping gene families to attach, invade, and replicate within feline enterocytes. *BMC Genomics*, 16(1), Article 1. <https://doi.org/10.1186/s12864-015-1225-x>
3. Smith, N. C., Goulart, C., Hayward, J. A., Kupz, A., Miller, C. M., & van Dooren, G. G. (2021). Control of human toxoplasmosis. *International Journal for Parasitology*, 51(2), 95–121. <https://doi.org/10.1016/j.ijpara.2020.11.001>
4. Luft, B. J., Brooks, R. G., Conley, F. K., McCabe, R. E., & Remington, J. S. (1984). Toxoplasmic Encephalitis in Patients With Acquired Immune Deficiency Syndrome. *JAMA*, 252(7), 913–917. <https://doi.org/10.1001/jama.1984.03350070031018>
5. Innes, E. A., Bartley, P. M., Rocchi, M., Benavidas-Silvan, J., Burrells, A., Hotchkiss, E., Chianini, F., Canton, G., & Katzer, F. (2011). Developing vaccines to control protozoan parasites in ruminants: Dead or alive? *Veterinary Parasitology*, 180(1), 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.05.036>
6. Fisch, D., Clough, B., & Frickel, E.-M. (2019). Human immunity to *Toxoplasma gondii*. *PLOS Pathogens*, 15(12), e1008097. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008097>
7. Saeij, J. P., & Frickel, E.-M. (2017). Exposing *Toxoplasma gondii* hiding inside the vacuole: A role for GBPs, autophagy and host cell death. *Current Opinion in Microbiology*, 40, 72–80. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2017.10.021>
8. Saeij, J. P. J., Boyle, J. P., & Boothroyd, J. C. (2005). Differences among the three major strains of *Toxoplasma gondii* and their specific interactions with the infected host. *Trends in Parasitology*, 21(10), 476–481. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2005.08.001>
9. Andrade, R. M., Wessendarp, M., Gubbels, M.-J., Striepen, B., & Subauste, C. S. (2006). CD40 induces macrophage anti-*Toxoplasma gondii* activity by triggering autophagy-dependent fusion of pathogen-containing vacuoles and lysosomes. *The Journal of Clinical Investigation*, 116(9), 2366–2377. <https://doi.org/10.1172/JCI28796>
10. Muniz-Feliciano, L., Grol, J. V., Portillo, J.-A. C., Liew, L., Liu, B., Carlin, C. R., Carruthers, V. B., Matthews, S., & Subauste, C. S. (2013). *Toxoplasma gondii*-Induced Activation of EGFR Prevents Autophagy Protein-Mediated Killing of the Parasite. *PLOS Pathogens*, 9(12), e1003809. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003809>
11. Selleck, E. M., Orchard, R. C., Lassen, K. G., Beatty, W. L., Xavier, R. J., Levine, B., Virgin, H. W., & Sibley, L. D. (2015). A Noncanonical Autophagy Pathway Restricts *Toxoplasma gondii* Growth in a Strain-Specific Manner in IFN- γ -Activated Human Cells. *MBio*, 6(5), e01157-15. <https://doi.org/10.1128/mBio.01157-15>
12. Clough, B., Wright, J. D., Pereira, P. M., Hirst, E. M., Johnston, A. C., Henriques, R., & Frickel, E.-M. (2016). K63-Linked Ubiquitination Targets *Toxoplasma gondii* for Endo-lysosomal Destruction in IFN γ -Stimulated Human Cells. *PLOS Pathogens*, 12(11), e1006027. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006027>

13. Besteiro, S. (2015). Toxoplasma control of host apoptosis: The art of not biting too hard the hand that feeds you. *Microbial Cell*, 2(6), 178–181. <https://doi.org/10.15698/mic2015.06.209>
14. Fisch, D., Bando, H., Clough, B., Hornung, V., Yamamoto, M., Shenoy, A. R., & Frickel, E.-M. (2019). Human GBP1 is a microbe-specific gatekeeper of macrophage apoptosis and pyroptosis. *The EMBO Journal*, 38(13), e100926. <https://doi.org/10.15252/embj.2018100926>
15. Qin, A., Lai, D.-H., Liu, Q., Huang, W., Wu, Y.-P., Chen, X., Yan, S., Xia, H., Hide, G., Lun, Z.-R., Ayala, F. J., & Xiang, A. P. (2017). Guanylate-binding protein 1 (GBP1) contributes to the immunity of human mesenchymal stromal cells against *Toxoplasma gondii*. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(6), 1365–1370. <https://doi.org/10.1073/pnas.1619665114>
16. Johnston, A. C., Piro, A., Clough, B., Siew, M., Virreira Winter, S., Coers, J., & Frickel, E.-M. (2016). Human GBP1 does not localize to pathogen vacuoles but restricts *Toxoplasma gondii*. *Cellular Microbiology*, 18(8), 1056–1064. <https://doi.org/10.1111/cmi.12579>
17. Niedelman, W., Sprockholt, J. K., Clough, B., Frickel, E.-M., & Saeij, J. P. J. (2013). Cell Death of Gamma Interferon-Stimulated Human Fibroblasts upon *Toxoplasma gondii* Infection Induces Early Parasite Egress and Limits Parasite Replication. *Infection and Immunity*, 81(12), 4341–4349. <https://doi.org/10.1128/IAI.00416-13>
18. Pfefferkorn, E. R. (1984). Interferon gamma blocks the growth of *Toxoplasma gondii* in human fibroblasts by inducing the host cells to degrade tryptophan. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 81(3), 908–912. <https://doi.org/10.1073/pnas.81.3.908>
19. Bando, H., Sakaguchi, N., Lee, Y., Pradipta, A., Ma, J. S., Tanaka, S., Lai, D.-H., Liu, J., Lun, Z.-R., Nishikawa, Y., Sasai, M., & Yamamoto, M. (2018). *Toxoplasma* Effector TgIST Targets Host IDO1 to Antagonize the IFN- γ -Induced Anti-parasitic Response in Human Cells. *Frontiers in Immunology*, 9. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2018.02073>
20. Olias, P., Etheridge, R. D., Zhang, Y., Holtzman, M. J., & Sibley, L. D. (2016). *Toxoplasma* Effector Recruits the Mi-2/NuRD Complex to Repress STAT1 Transcription and Block IFN- γ -Dependent Gene Expression. *Cell Host & Microbe*, 20(1), 72–82. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2016.06.006>
21. Woodman, J. P., Dimier, I. H., & Bout, D. T. (1991). Human endothelial cells are activated by IFN-gamma to inhibit *Toxoplasma gondii* replication. Inhibition is due to a different mechanism from that existing in mouse macrophages and human fibroblasts. *Journal of Immunology (Baltimore, Md.: 1950)*, 147(6), 2019–2023.
22. Innes, E. A., Hamilton, C., Garcia, J. L., Chryssafidis, A., & Smith, D. (2019). A one health approach to vaccines against *Toxoplasma gondii*. *Food and Waterborne Parasitology*, 15, e00053. <https://doi.org/10.1016/j.fawpar.2019.e00053>
23. Rémy, V., Zöllner, Y., & Heckmann, U. (2015). Vaccination: The cornerstone of an efficient healthcare system. *Journal of Market Access & Health Policy*, 3(1), 27041. <https://doi.org/10.3402/jmahp.v3.27041>
24. Tenter, A. M., Heckeroth, A. R., & Weiss, L. M. (2000). *Toxoplasma gondii*: From animals to humans. *International Journal for Parasitology*, 30(12–13), 1217–1258. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3109627/>
25. Machala, L., Kodym, P., Malý, M., Geleneky, M., Beran, O., & Jilich, D. (2015). [Toxoplasmosis in immunocompromised patients]. *Epidemiologie, Mikrobiologie, Immunologie: Casopis Společnosti Pro Epidemiologii a Mikrobiologii Ceske Lekarske Spolecnosti J.E. Purkyne*, 64(2), 59–65.
26. El Bissati, K., Levigne, P., Lykins, J., Adlaoui, E. B., Barkat, A., Berraho, A., Laboudi, M., El Mansouri, B., Ibrahimi, A., Rhajaoui, M., Quinn, F., Murugesan, M., Seghrouchni, F., Gómez-Marín,

- J. E., Peyron, F., & McLeod, R. (2018). Global initiative for congenital toxoplasmosis: An observational and international comparative clinical analysis. *Emerging Microbes & Infections*, 7, 165. <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0164-4>
27. Torgerson, P. R., & Mastroiacovo, P. (2013). The global burden of congenital toxoplasmosis: A systematic review. *Bulletin of the World Health Organization*, 91(7), 501–508. <https://doi.org/10.2471/BLT.12.111732>
28. Pott, H., & Castelo, A. (2013). Isolated cerebellar toxoplasmosis as a complication of HIV infection. *International Journal of STD & AIDS*, 24(1), 70–72. <https://doi.org/10.1258/ijisa.2012.012189>
29. Štajner, T., Vasiljević, Z., Vujić, D., Marković, M., Ristić, G., Mičić, D., Pašić, S., Ivović, V., Ajzenberg, D., & Djurković-Djaković, O. (2013). Atypical Strain of *Toxoplasma gondii* Causing Fatal Reactivation after Hematopoietic Stem Cell Transplantation in a Patient with an Underlying Immunological Deficiency. *Journal of Clinical Microbiology*, 51(8), 2686–2690. <https://doi.org/10.1128/JCM.01077-13>
30. Mévélec, M.-N., Ducournau, C., Ismael, A. B., Olivier, M., Sèche, É., Lebrun, M., Bout, D., & Dimier-Poisson, I. (2010). Mic1-3 Knockout *Toxoplasma gondii* is a good candidate for a vaccine against *T. gondii*-induced abortion in sheep. *Veterinary Research*, 41(4), Article 4. <https://doi.org/10.1051/vetres/2010021>
31. Cunha, I. A. L. da, Zulpo, D. L., Bogado, A. L. G., de Barros, L. D., Taroda, A., Igarashi, M., Navarro, I. T., & Garcia, J. L. (2012). Humoral and cellular immune responses in pigs immunized intranasally with crude rhoptry proteins of *Toxoplasma gondii* plus Quil-A. *Veterinary Parasitology*, 186(3), 216–221. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2011.11.034>
32. Loh, F.-K., Nathan, S., Chow, S.-C., & Fang, C.-M. (2019). Vaccination challenges and strategies against long-lived *Toxoplasma gondii*. *Vaccine*, 37(30), 3989–4000. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.05.083>
33. Sher, A., Tosh, K., & Jankovic, D. (2017). Innate recognition of *Toxoplasma gondii* in humans involves a mechanism distinct from that utilized by rodents. *Cellular & Molecular Immunology*, 14(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/cmi.2016.12>
34. Schlüter, D., Löhler, J., Deckert, M., Hof, H., & Schwendemann, G. (1991). *Toxoplasma* encephalitis of immunocompetent and nude mice: Immunohistochemical characterisation of *Toxoplasma* antigen, infiltrates and major histocompatibility complex gene products. *Journal of Neuroimmunology*, 31(3), 185–198. [https://doi.org/10.1016/0165-5728\(91\)90040-E](https://doi.org/10.1016/0165-5728(91)90040-E)
35. Letscher-Bru, V., Pfaff, A. W., Abou-Bacar, A., Filisetti, D., Antoni, E., Villard, O., Klein, J.-P., & Candolfi, E. (2003). Vaccination with *Toxoplasma gondii* SAG-1 Protein Is Protective against Congenital Toxoplasmosis in BALB/c Mice but Not in CBA/J Mice. *Infection and Immunity*, 71(11), 6615–6619. <https://doi.org/10.1128/IAI.71.11.6615-6619.2003>
36. Subauste, C. (2012). Animal Models for *Toxoplasma gondii* Infection. *Current Protocols in Immunology*, 96(1), 19.3.1-19.3.23. <https://doi.org/10.1002/0471142735.im1903s96>
37. Li, Y., & Zhou, H. (2018). Moving towards improved vaccines for *Toxoplasma gondii*. *Expert Opinion on Biological Therapy*, 18(3), 273–280. <https://doi.org/10.1080/14712598.2018.1413086>
38. Barros, M., Teixeira, D., Vilanova, M., Correia, A., Teixeira, N., & Borges, M. (2021). Vaccines in Congenital Toxoplasmosis: Advances and Perspectives. *Frontiers in Immunology*, 11. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2020.621997>

39. Innes, E. A., Bartley, P. M., Buxton, D., & Katzer, F. (2009). Ovine toxoplasmosis. *Parasitology*, 136(14), 1887–1894. <https://doi.org/10.1017/S0031182009991636>
40. Buxton, D. (1993). Toxoplasmosis: The first commercial vaccine. *Parasitology Today*, 9(9), 335–337. [https://doi.org/10.1016/0169-4758\(93\)90236-9](https://doi.org/10.1016/0169-4758(93)90236-9)
41. Buxton, D., & Innes, E. A. (1995). A commercial vaccine for ovine toxoplasmosis. *Parasitology*, 110(S1), S11–S16. <https://doi.org/10.1017/S003118200000144X>
42. O’Connell, E., Wilkins, M. F., & Te Punga, W. A. (1988). Toxoplasmosis in sheep. II. The ability of a live vaccine to prevent lamb losses after an intravenous challenge with *Toxoplasma gondii*. *New Zealand Veterinary Journal*, 36(1), 1–4. <https://doi.org/10.1080/00480169.1988.35461>
43. Zhang, N.-Z., Chen, J., Wang, M., Petersen, E., & Zhu, X.-Q. (2013). Vaccines against *Toxoplasma gondii*: New developments and perspectives. *Expert Review of Vaccines*, 12(11), 1287–1299. <https://doi.org/10.1586/14760584.2013.844652>
44. Wang, J.-L., Zhang, N.-Z., Li, T.-T., He, J.-J., Elsheikha, H. M., & Zhu, X.-Q. (2019). Advances in the Development of Anti-*Toxoplasma gondii* Vaccines: Challenges, Opportunities, and Perspectives. *Trends in Parasitology*, 35(3), 239–253. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2019.01.005>
45. Frenkel, J. K., Pfefferkorn, E. R., Smith, D. D., & Fishback, J. L. (1991). Prospective vaccine prepared from a new mutant of *Toxoplasma gondii* for use in cats. *American Journal of Veterinary Research*, 52(5), 759–763.
46. Freyre, A., Choromanski, L., Fishback, J. L., & Popiel, I. (1993). Immunization of cats with tissue cysts, bradyzoites, and tachyzoites of the T-263 strain of *Toxoplasma gondii*. *The Journal of Parasitology*, 79(5), 716–719.
47. Bowman, D. D. (Ed.). (2002). *Feline clinical parasitology* (1st ed). Iowa State University Press.
48. Dubey, J. P. (1996). Strategies to reduce transmission of *Toxoplasma gondii* to animals and humans. *Veterinary Parasitology*, 64(1), 65–70. [https://doi.org/10.1016/0304-4017\(96\)00961-2](https://doi.org/10.1016/0304-4017(96)00961-2)
49. Ramakrishnan, C., Maier, S., Walker, R. A., Rehrauer, H., Joekel, D. E., Winiger, R. R., Basso, W. U., Grigg, M. E., Hehl, A. B., Deplazes, P., & Smith, N. C. (2019). An experimental genetically attenuated live vaccine to prevent transmission of *Toxoplasma gondii* by cats. *Scientific Reports*, 9, 1474. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-37671-8>
50. Wang, Z. T., Verma, S. K., Dubey, J. P., & Sibley, L. D. (2017). The aromatic amino acid hydroxylase genes AAH1 and AAH2 in *Toxoplasma gondii* contribute to transmission in the cat. *PLOS Pathogens*, 13(3), e1006272. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1006272>
51. Dubey, J. P. (2009). Toxoplasmosis in sheep—The last 20 years. *Veterinary Parasitology*, 163(1), 1–14. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2009.02.026>
52. Vartak, A., & Sucheck, S. J. (2016). Recent Advances in Subunit Vaccine Carriers. *Vaccines*, 4(2), Article 2. <https://doi.org/10.3390/vaccines4020012>
53. Biemans, R., Grégoire, D., Haumont, M., Bosseloir, A., Garcia, L., Jacquet, A., Dubeaux, C., & Bollen, A. (1998). The conformation of purified *Toxoplasma gondii* SAG1 antigen, secreted from engineered *Pichia pastoris*, is adequate for serorecognition and cell proliferation. *Journal of Biotechnology*, 66(2), 137–146. [https://doi.org/10.1016/S0168-1656\(98\)00143-6](https://doi.org/10.1016/S0168-1656(98)00143-6)
54. Haumont, M., Delhay, L., Garcia, L., Jurado, M., Mazzu, P., Daminet, V., Verlant, V., Bollen, A., Biemans, R., & Jacquet, A. (2000). Protective Immunity against Congenital Toxoplasmosis with Recombinant SAG1 Protein in a Guinea Pig Model. *Infection and Immunity*, 68(9), 4948–4953. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC101707/>
55. Couper, K. N., Nielsen, H. V., Petersen, E., Roberts, F., Roberts, C. W., & Alexander, J. (2003). DNA vaccination with the immunodominant tachyzoite surface antigen (SAG-1) protects

- against adult acquired *Toxoplasma gondii* infection but does not prevent maternofoetal transmission. *Vaccine*, 21(21–22), 2813–2820. [https://doi.org/10.1016/s0264-410x\(03\)00163-4](https://doi.org/10.1016/s0264-410x(03)00163-4)
56. Mévélec, M.-N., Bout, D., Desolme, B., Marchand, H., Magné, R., Bruneel, O., & Buzoni-Gatel, D. (2005). Evaluation of protective effect of DNA vaccination with genes encoding antigens GRA4 and SAG1 associated with GM-CSF plasmid, against acute, chronic and congenital toxoplasmosis in mice. *Vaccine*, 23(36), 4489–4499. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2005.04.025>
57. Chahal, J. S., Khan, O. F., Cooper, C. L., McPartlan, J. S., Tsosie, J. K., Tilley, L. D., Sidik, S. M., Lourido, S., Langer, R., Bavari, S., Ploegh, H. L., & Anderson, D. G. (2016). Dendrimer-RNA nanoparticles generate protective immunity against lethal Ebola, H1N1 influenza, and *Toxoplasma gondii* challenges with a single dose. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 113(29), E4133–E4142. <https://doi.org/10.1073/pnas.1600299113>
58. Luo, F., Zheng, L., Hu, Y., Liu, S., Wang, Y., Xiong, Z., Hu, X., & Tan, F. (2017). Induction of Protective Immunity against *Toxoplasma gondii* in Mice by Nucleoside Triphosphate Hydrolase-II (NTPase-II) Self-amplifying RNA Vaccine Encapsulated in Lipid Nanoparticle (LNP). *Frontiers in Microbiology*, 8. <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2017.00605>
59. Zheng, L., Hu, Y., Hua, Q., Luo, F., Xie, G., Li, X., Lin, J., Wan, Y., Ren, S., Pan, C., & Tan, F. (2017). Protective immune response in mice induced by a suicidal DNA vaccine encoding NTPase-II gene of *Toxoplasma gondii*. *Acta Tropica*, 166, 336–342. <https://doi.org/10.1016/j.actatropica.2016.12.004>
60. Coakley, G., Maizels, R. M., & Buck, A. H. (2015). Exosomes and Other Extracellular Vesicles: The New Communicators in Parasite Infections. *Trends in Parasitology*, 31(10), 477–489. <https://doi.org/10.1016/j.pt.2015.06.009>
61. Lung, P., Yang, J., & Li, Q. (2020). Nanoparticle formulated vaccines: Opportunities and challenges. *Nanoscale*, 12(10), 5746–5763. <https://doi.org/10.1039/c9nr08958f>
62. Dimier-Poisson, I., Carpentier, R., N’Guyen, T. T. L., Dahmani, F., Ducournau, C., & Betbeder, D. (2015). Porous nanoparticles as delivery system of complex antigens for an effective vaccine against acute and chronic *Toxoplasma gondii* infection. *Biomaterials*, 50, 164–175. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2015.01.056>
63. Kushnir, N., Streatfield, S. J., & Yusibov, V. (2012). Virus-like particles as a highly efficient vaccine platform: Diversity of targets and production systems and advances in clinical development. *Vaccine*, 31(1), 58–83. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2012.10.083>
64. Chu, K.-B., & Quan, F.-S. (2021). Virus-Like Particle Vaccines Against Respiratory Viruses and Protozoan Parasites. In H. S. Gill & R. W. Compans (Eds.), *Nanoparticles for Rational Vaccine Design* (pp. 77–106). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/82_2021_232

Capítulo XI

El cribado de la toxoplasmosis congénita: Panorama internacional

Jorge Enrique Gomez-Marin¹, Manuela Mejia-Oquendo¹ y Daniel Celis-Giraldo¹

¹GEPAMOL, Centro de Investigaciones Biomédicas, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Quindío. Colombia

Un programa de cribado para una enfermedad es una estrategia de salud pública enfocada en la identificación de casos, con el fin de realizar una intervención precoz y eficaz que permita evitar la mortalidad o la aparición de secuelas irreversibles¹. En el caso del programa de cribado o tamizaje prenatal para la toxoplasmosis congénita el objetivo es identificar las infecciones primarias en el embarazo de manera precoz y ofrecer terapia que evite la transmisión materno-fetal y las secuelas en el recién nacido^{2,3,4}. En estos programas se aplican pruebas serológicas en las maternas con el fin de realizar un diagnóstico precoz y un tratamiento oportuno^{3,5,6}. El tratamiento en la madre se administra una vez se confirme la presencia de una infección primaria y en el niño al nacer se busca la confirmación de la infección y, si esta existe, se le trata durante al menos un año, buscando los mejores desenlaces posibles^{4,7,8}.

Principios del programa de control

Los principios en los cuales se debería basar un programa de control de la toxoplasmosis en el embarazo son los siguientes:

- La toxoplasmosis que se adquiere por primera vez en el embarazo es la que puede llevar a producir toxoplasmosis congénita, por lo tanto el objetivo es identificar una infección primaria, pues los reportes de casos luego de una reinfección son excepcionales^{3,5,9,10,11}. Esto tiene como consecuencia que en la consulta preconcepcional si una madre tiene anticuerpos para *Toxoplasma* no va a requerir pruebas durante la gestación, sólo se hace seguimiento de aquellas que son seronegativas.
- El riesgo de transmisión sin tratamiento en promedio es del 50%, el cual varía según la semana de gestación en que se infectó la madre, con un riesgo mayor si es al final de la gestación⁴. La eficacia del tratamiento es mayor si se inicia dentro de las primeras cuatro semanas luego de la infección, por ello la recomendación es realizar la medición de anticuerpos anti-*Toxoplasma* mensual^{4,12}.
- En cuanto a la infección congénita se debe tener presente que:
 - Una parte importante de los niños (40% en Suramérica) con infección congénita son asintomáticos al nacimiento¹³
 - Las secuelas pueden tener aparición tardía con picos de presentación a los 4-6 años y en la pubertad¹⁴.

La coriorretinitis lleva a ceguera funcional del ojo afectado en 60% de los casos¹.

Alrededor del mundo los programas de control y cribado durante el embarazo se han implementado en varios países respondiendo a las condiciones epidemiológicas de la enfermedad en cada región geográfica, a su impacto en la población objeto y la costo-efectividad del cribado. Entre los países que no recomiendan el cribado universal se encuentran el Reino Unido, Estados Unidos y Canadá. En el Reino Unido el Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia en el Cuidado (NICE por sus siglas en inglés de *National Institute for Clinical Excellence*) no lo recomienda por daño potencial de tratamientos innecesarios, e impacto psicológico de

las madres¹⁶. El Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras (ACOG, por sus siglas en inglés de *American College of Obstetricians and Gynecologists*) en EE.UU no recomendó cribado serológico en embarazadas por la baja incidencia de la infección y el alto costo de la implementación del programa; en este país solo se recomienda hacerlo en mujeres gestantes inmunosuprimidas¹⁷. La Sociedad de Ginecólogos y Obstetras de Canadá (en inglés *Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada*) hizo recomendaciones en 2018 en contra de cribar por la baja incidencia de la infección en su población¹⁸.

Por otra parte, desde 1970 Francia cuenta con un programa de prevención nacional de la toxoplasmosis congénita que se basa en el tamizaje serológico mensual de todas las madres no inmunizadas y que busca detectar todos los casos de seroconversión¹⁹. La red Toxosurv encontró que la incidencia de seroconversión durante el embarazo en 2010 fue de 2,1/1000 gestantes susceptibles (IC 95% 1,3-3,1) según la Encuesta Perinatal Nacional¹⁹. Para el año 2015 se presentaron 243 casos de los cuales se pudo determinar que 105 fueron diagnosticados prenatalmente, 5 terminaron en interrupción de la gestación, hubo una muerte fetal, 17 neonatos tuvieron síntomas al nacimiento, de los cuales 4 presentaron sintomatología severa²⁰. En Francia la incidencia y prevalencia de la infección por *Toxoplasma* ha disminuido notablemente durante los últimos 30 años^{20,21}. Esta disminución puede explicarse por una menor exposición al parásito por cambios en los hábitos alimentarios y por mejores prácticas de higiene en la producción de carne²⁰. A pesar de la disminución de la incidencia de la enfermedad en ese país, en 2020 el panel de expertos del Colegio Francés de Ginecología recomendó su continuidad, al considerar que en los casos de toxoplasmosis congénita el pronto inicio del tratamiento reduce la aparición de signos y síntomas cerebrales, así como lesiones en la retina³. Además, se han llevado a cabo varias evaluaciones médico-económicas del programa francés de detección de toxoplasmosis, incluido un enfoque de rentabilidad individual con análisis de decisiones que concluyó sobre la rentabilidad de la detección prenatal tal como se lleva a cabo en Francia con vigilancia mensual de mujeres seronegativas, tratamiento prenatal en caso de seroconversión e interrupción del embarazo en formas graves^{2,3}. Aunque la mayoría de las sociedades internacionales no recomiendan el cribado sistemático principalmente por motivos económicos, si la toxoplasmosis congénita parece benigna en Francia hoy en día, probablemente se deba al cribado y a la posibilidad de un tratamiento precoz de fetos y recién nacidos, por ello el panel recomienda continuar por ahora el programa en Francia para la prevención de la toxoplasmosis congénita³.

El programa nacional de Austria de tamizaje prenatal con base en el reporte en 1961 de Thalhammer, muestra una tasa de 78 por 10.000 nacidos vivos, y se implementó en 1974 con costos cubiertos por la seguridad social con recursos públicos y sin recargo para las familias²². El análisis del registro del programa entre 1992 a 2008 encontró reducción significativa de casos, pasando de una tasa de 78 por 10.000 nacidos a 1 por 10.000 nacidos vivos²².

En lo que respecta al continente africano, en Marruecos la aproximación para la detección de toxoplasmosis durante la gestación tiene cabida al inicio del embarazo, clasificándose como seronegativas o seropositivas según el reporte de la IgG anti-*Toxoplasma gondii* pero sin un seguimiento posterior^{1,23,24}. Igualmente, las herramientas de diagnóstico molecular no se han implementado en todos los laboratorios y la información sobre la prevalencia de la enfermedad y factores de riesgo contribuyentes es limitada²⁴.

En Latinoamérica, se resalta el papel de las primeras guías formales con recomendaciones GRADE, y evaluación socioeconómica, desarrolladas en el año 2012 por el Ministerio de Salud de Colombia en conjunto de expertos en ginecobstetricia y enfermedades infecciosas^{25,26}. Estas recomendaciones basadas en la evidencia fueron publicadas en el 2013 e incluyeron una eva-

luación costo beneficio que indicó que las pruebas mensuales durante la gestación y las pruebas confirmatorias en el recién nacido, podían ser asumidas por la disponibilidad a pagar dentro del sistema de seguridad social colombiano^{27,28}. En 2021, un análisis de su impacto luego de la implementación, demostró que las guías han resultado en beneficios positivos al mejorar la oportunidad y tratamiento de la toxoplasmosis gestacional, con reducción de casos severos y de secuelas en los niños²⁹.

En Brasil, el decreto del Ministerio de Salud 1.369 del 6 de junio de 2022 estableció como obligatoria y parte de las pruebas de tamizaje neonatal, la IgM anti -Toxoplasma en el recién nacido, lo cual se constituye en un avance definitivo para el acceso a las pruebas y el cubrimiento de la población de recién nacidos en este país con alta incidencia para esta infección congénita (http://cosemspi.org.br/wp-content/uploads/2022/06/PORTARIA-GM_MS-No-1.369-DE-6-DE-JUNHO-DE-2022-PORTARIA-GM_MS-No-1.369-DE-6-DE-JUNHO-DE-2022-DOU-Imprensa-Nacional.pdf)

Estrategias para desarrollar un programa de control

Existen diferentes estrategias para desarrollar un programa de control para la toxoplasmosis que los países e instituciones pueden implementar: sólo estrategias de educación (no tamizaje), el tamizaje prenatal o el tamizaje neonatal. La pregunta es: ¿cómo se toma la decisión? En el pasado era una decisión de política de salud pública basado en datos epidemiológicos y estudios clínicos, lo cual resultó que varios países en Europa decidieron implementar programas como Francia (prenatal), Dinamarca (neonatal) o Austria (prenatal) mientras que el Reino Unido decidió no implementar².

Hoy la decisión se toma a través de la formulación de guías de práctica clínica basadas en evidencia³⁰. Las primeras guías basadas en la evidencia para el cribado de la toxoplasmosis gestacional fueron desarrolladas en Colombia³⁰. Colombia inició en 2012 la implementación de las guías para prevención y manejo de la toxoplasmosis en el embarazo, con la participación de Asociación Colombiana de Infectología (ACIN) y la Federación Colombiana de Sociedades de Ginecología y Obstetricia (FECOLSOG). Estas fueron las primeras guías en el mundo con metodología formal y evaluaciones socioeconómicas³⁰. Las guías se encuentran disponibles en el sitio web: <http://gpc.minsalud.gov.co>. Las hojas de evidencia que detallan como las Instituciones Prestadoras de Salud deben llevar cabo el tamizaje se encuentran disponibles en el sitio del Instituto de Evaluación de nuevas tecnologías de la Salud (IETS): http://181.48.57.101/carpetas/Formatos%20y%20Docs/5.GESTION%20ATENCION%20AMBULATORIOS/4.GUIAS/CONSULTA%20EXTERNA/COMPLICACIONES%20DEL%20EMBARAZO/S4_Hojas_evidencia_Toxoplasmosis.pdf.

Las guías definieron recomendaciones sobre las pruebas que deben ser utilizadas para asegurar un diagnóstico oportuno ya que un inicio de tratamiento durante las primeras cuatro semanas luego de adquirir la infección es el que permite mayor eficacia de la espiramicina⁵. Si un tratamiento se inicia luego de 4 semanas la espiramicina reduce la transmisión en 52% mientras que la reducción baja a 36% si se empieza luego de este tiempo⁴. Esta es la razón principal para recomendar la realización de pruebas de anticuerpos mensuales en los programas de control durante el embarazo en Francia³¹ y en Colombia¹². La implementación de un programa de control para toxoplasmosis en el embarazo es costo efectivo^{11,32} y reduce el número de niños con secuelas permanentes, como la hidrocefalia y retino coroiditis^{20,31,33}.

Una gestante debería tener una prueba IgG e IgM para *Toxoplasma* en su primer control prenatal, si se encuentra IgG e IgM positiva se hace una prueba de avidéz si se encuentra en las primeras 16 semanas, o una prueba de IgA si se capta posterior a este período²⁵. Las gestantes seronegativas con IgG e IgM negativo en el primer control deben seguirse con prueba de IgM mensualmente. Si un tratamiento se inicia luego de 4 semanas la espiramici-

na reduce la transmisión en 52% mientras que este beneficio se reduce si se empieza luego de este tiempo¹². Recientemente nuestro grupo publicó el primer reporte de evaluación sobre la implementación de las recomendaciones basadas en la evidencia en Colombia, la cual demostró que su cumplimiento ha permitido mejorar la cobertura en el diagnóstico y reducir las formas severas de la infección congénita al aumentar el número de madres que tienen acceso al tratamiento precoz³³. Al mismo tiempo se identificó la necesidad de reducir el tiempo en el reporte de resultados para garantizar el inicio del tratamiento lo más pronto posible³³. En América Latina sólo Colombia ha implementado de manera universal el cribado durante el embarazo, en la actualidad se están evaluando pruebas rápidas, basadas en inmunocromatografía, en el punto de atención o *Point of Care Test*, que se espera permitan una reducción significativa en los costos de los programas de detección prenatal y un inicio precoz del tratamiento prenatal para la mayoría de las gestantes, esto sería una verdadera revolución para mejorar la cobertura y la implementación de programas, aún para países con baja disponibilidad para pagar por caso detectado^{24,34}. Por otra parte, es importante utilizar pruebas confirmatorias como la prueba de western blot para el diagnóstico en el recién nacido, lo cual demostró ser costo efectivo^{27,35}.

Impacto de las guías colombianas

La toxoplasmosis congénita es una enfermedad infecciosa con un amplio espectro de manifestaciones clínicas, desde una enfermedad leve autolimitada hasta coriorretinitis y meningoencefalitis, que representan secuelas devastadoras tales como hidrocefalia, epilepsia y pérdida de la visión^{13,36}. La disminución de la transmisión vertical es un aspecto fundamental para la intervención, ya que con la identificación y el tratamiento temprano de las mujeres gestantes con primoinfección se reducen las tasas de incidencia, la gravedad de la enfermedad, la morbilidad y mortalidad en el feto²³.

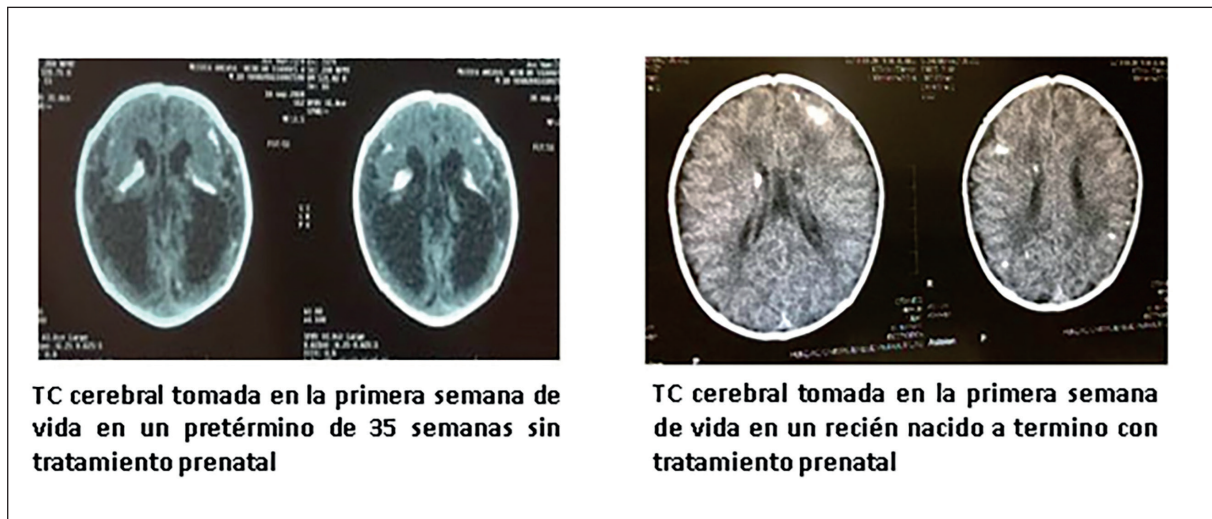
En un estudio reciente realizado en la red de salud pública de Armenia, Quindío (Colombia) se compararon los cambios en el manejo médico, el diagnóstico y la aparición de secuelas de toxoplasmosis congénita antes y después de la implementación de las guías de práctica clínica en Colombia en el 2013³³. Se encontró que, luego de la implementación de las guías nacionales todas las madres presentaron un diagnóstico serológico durante el embarazo, aumentando la oportunidad diagnóstica en aquellas que presentaron seroconversión en algún momento de la gestación, igualmente se evidenció la instauración oportuna de tratamiento y una reducción significativa de las formas graves especialmente secuelas neurológicas, principalmente en el grupo de niños con tratamiento prenatal, demostrando el impacto positivo de la implementación³³. Los resultados obtenidos señalan la importancia y los beneficios en el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita basados en recomendaciones estandarizadas con calidad de evidencia³⁷.

Tratamiento prenatal: una necesidad para la disminución de las secuelas relacionadas con toxoplasmosis congénita

El espectro sintomático de la infección por toxoplasmosis congénita es variable, sin embargo, las secuelas neurológicas (Figura 1) se convierten en una preocupación constante para el clínico, es por esto que el tratamiento prenatal se convierte en una estrategia avalada por diferentes grupos de expertos³ para evitar que la primoinfección durante el embarazo lleve a daños irreversibles. La frecuencia de presentación varía indiscutible-

mente según la región lo cual está ligado la presencia o no de cepas virulentas, así por ejemplo, en Francia más del 80 % de la toxoplasmosis congénita humana es atribuible a cepas de *T. gondii* de tipo II, las cuales se caracterizan por un crecimiento más lento y una virulencia disminuida en modelos murinos³⁸, por otro lado, cepas de mayor virulencia son reportadas en Colombia y Brasil.

Figura 1. Dilatación ventricular por toxoplasmosis congénita. Casos de una consulta de referencia de toxoplasmosis en Armenia, Quindío, Colombia.



El impacto del tratamiento durante el embarazo evaluado en algunos estudios, como por ejemplo en una cohorte de 99 niños colombianos, encontró que el 65,9% (31/47) presentaban secuelas oculares, neurológicas o ambas, además de 4 casos de mortalidad en el primer año de seguimiento en el grupo de no tratados versus el 11,5% (6/52) en el grupo de niños con tratamiento prenatal y sin muertes durante el primer año³³.

Los regímenes utilizados para el tratamiento de la toxoplasmosis gestacional con el fin de evitar la transmisión vertical se basan en la utilización de espiramicina o pirimetamina sulfadiazina³⁹. La espiramicina se concentra en la placenta y disminuye parcialmente la transmisión maternofetal lo que resulta en un cambio de formas graves a formas más leves de la enfermedad³. Por otro lado, en un estudio multicéntrico aleatorizado que incluyó 36 centros médicos de Francia se comparó la eficacia de pirimetamina sulfadiazina versus espiramicina para reducir la transmisión placentaria⁴⁰. La tasa de transmisión fue de 18,5% (12/65) en el grupo de pirimetamina sulfadiazina vs 30% (18/60) en el grupo de espiramicina, equivalente a un OR 0,53 (IC 95% 0.23-1.22) lo cual son hallazgos no estadísticamente significativos debido a falta de poder estadístico, sin embargo, llama la atención que en la cohorte de pacientes tratadas con pirimetamina sulfadiazina no se encontraron alteraciones en el ultrasonido cerebral⁴⁰. Lo anterior sugiere que puede existir un beneficio adicional de la pirimetamina sulfadiazina particularmente si se inicia lo antes posible. A pesar de los reportes, independientemente del medicamento iniciado en la gestación, los datos son tendientes a que el inicio temprano del tratamiento mejora los resultados, ya que uno de los principales beneficios radica en que incluso cuando se produce la infección fetal, se ha demostrado que los niños tratados e infectados tienen una calidad de vida comparable a aquellos no infectados³¹.

Finalmente, es importante para los pediatras tener en cuenta que el tratamiento prenatal puede impactar el resultado de las pruebas serológicas neonatales (Tabla 1).

Tabla 1. Efecto del tratamiento prenatal sobre la positividad de las pruebas serológicas neonatales ajustado para la edad gestacional de adquisición de la infección prenatal

Efecto del tratamiento prenatal sobre la positividad de las pruebas serológicas neonatales en muestras tomadas durante el primer mes de vida de niños con infección congénita confirmada			
Tratamiento prenatal	IgM anti <i>Toxoplasma gondii</i>	IgA anti <i>Toxoplasma gondii</i>	PCR secuencia B1 de <i>Toxoplasma gondii</i> en sangre neonatal
Si	7/30 (23%)	3/16 (18%)	2/5 (40%)
No	25/39 (64%)	16/25 (64%)	9/16 (56%)

El total de niños que aparecen en los denominadores cambia para cada prueba pues no todos tuvieron todas las pruebas.

¹OR del efecto del tratamiento prenatal ajustado para edad gestacional de adquisición: 0,14 (IC 95% 0,02 – 0,6; **p: 0,007**)

²OR del efecto del tratamiento prenatal ajustado para edad gestacional de adquisición: 0,06 (IC 95% 0,004 – 1,0; **p: 0,03**)

³OR del efecto del tratamiento prenatal ajustado para edad gestacional de adquisición: 0,5 (IC 95% 0,06 – 4; **p: 0,4**)

Evaluación de las pruebas de punto de atención o *Point of Care Test* (POC)

La captación temprana de las pacientes con toxoplasmosis gestacional aplicando las pruebas mensuales en las pacientes seronegativas, es el objetivo principal del tamizaje prenatal²⁴. Sin embargo, el costo de las pruebas de laboratorio puede ser alto, lo cual es la barrera principal en su implementación. Recientemente se han evaluado pruebas rápidas en el punto de atención (POC) basadas en inmunocromatografía lo cual permite la detección simultánea de inmunoglobulina IgG e IgM específicas⁴¹. El casete de la prueba cuenta con dos bandas de nitrocelulosa, la primera impregnada de antígenos de *T. gondii* y una segunda con gammaglobulinas de conejo que corresponde a la banda de control^{41,42}. Cuando están presentes en los sueros, las IgG y/o IgM específicas fijan el antígeno de *T. gondii* acoplado con partículas rojas y migran hasta el segundo antígeno inmovilizado en la nitrocelulosa produciendo una línea roja y la banda de control aparece como una línea azul, el resultado se lee entre 20 a 30 minutos después⁴³. En un estudio se analizaron un total de cuatrocientas muestras de suero, donde se evidenció una sensibilidad del 97 % (IC del 95 %: 91–99 %) y la especificidad del 96 % (IC del 95 %: 92,5–97,5 %) lo cual permite definirla como una prueba confiable para la detección temprana de la toxoplasmosis gestacional⁴¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Crown, J. (1982). Screening in disease prevention. *British Journal of Hospital Medicine*, 27(6), 577–581. <https://doi.org/10.1201/9781315377537/SCREENING-DISEASE-PREVENTION-WALTER-HOLLAND-SUSIE-STEWART>
2. Bobić, B., Villena, I., & Stillwaggon, E. (2019). Prevention and mitigation of congenital toxoplasmosis. Economic costs and benefits in diverse settings. *Food and Waterborne Parasitology*, 16, e00058. <https://doi.org/10.1016/j.fawpar.2019.e00058>
3. Picone, O., Fuchs, F., Benoist, G., Binquet, C., Kieffer, F., Wallon, M., Wehbe, K., Mandelbrot, L., & Villena, I. (2020). Toxoplasmosis screening during pregnancy in France: Opinion of an expert panel for the CNGOF. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 49(7), 101814. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101814>
4. Syrocot, T., Review, S., Toxoplasmosis, C., SYROCOT, Syrocot, T., Review, S., & Toxoplasmosis, C. (2007). Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *The Lancet*, 369(9556), 115–122. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60072-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60072-5)
5. Mandelbrot, L., Kieffer, F., Wallon, M., Winer, N., Massardier, J., Picone, O., Fuchs, F., Benoist, G., Garcia-Meric, P., L'Ollivier, C., Paris, L., Piarroux, R., Villena, I., & Peyron, F. (2021). Toxoplasmosis pendant la grossesse : proposition actuelle de prise en charge pratique. *Gynécologie Obstétrique Fertilité & Sénologie*. <https://doi.org/10.1016/j.gofs.2021.03.003>
6. Peyron, F., L'ollivier, C., Mandelbrot, L., Wallon, M., Piarroux, R., Kieffer, F., Hadjadj, E., Paris, L., & Garcia –Meric, P. (2019). Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. *Pathogens*, 8(1), 24. <https://doi.org/10.3390/pathogens8010024>
7. Gómez-Marin, J. E. (2005). Evaluación del tratamiento de la toxoplasmosis gestacional en una cohorte colombiana. *Infectio*, 9(1), 16–23. <http://revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/226/246>
8. Wallon, Martine. (2002). Toxoplasmosis Materno-fetal: Análisis Crítico de la Experiencia Francesa en Medidas de Prevención a Nivel Primario, Secundario y Terciario. *Revista de Salud Publica (Bogota, Colombia)*, 4(suplemento 1), 11–22.
9. Chiebao, D. P., Pena, H. F., Passarelli, D., Santín, T., Pulz, L. H., Strefezzi, R. F., Sevá, A. P., Martins, C. M., Lopes, E. G., Grisi Filho, J. H. H., Gennari, S. M., & Soares, R. M. (2019). Congenital Transmission of *Toxoplasma gondii* After Experimental Reinfection With Brazilian Typical Strains in Chronically Infected Sheep. *Frontiers in Veterinary Science*, 6(APR), 1–11. <https://doi.org/10.3389/fvets.2019.00093>
10. Elbez-Rubinstein, A., Ajzenberg, D., Dardé, M. L., Cohen, R., Dumètre, A., Yera, H., Gondon, E., Janaud, J. C., Thulliez, P., Elbez-Rubinstein, A., Ajzenberg, D., Dardé, M. L., Cohen, R., Dumètre, A., Yera, H., Gondon, E., Janaud, J. C., & Thulliez, P. (2009). Congenital toxoplasmosis and reinfection during pregnancy: case report, strain characterization, experimental model of reinfection, and review. *The Journal of Infectious Diseases*, 199(2), 280–285. <https://doi.org/10.1086/595793>
11. Stillwaggon, E., Carrier, C. S., Sautter, M., & McLeod, R. (2011). Maternal Serologic Screening to Prevent Congenital Toxoplasmosis: A Decision-Analytic Economic Model. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5(9), e1333. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001333>
12. Alberto, J., Enrique, J., Ignacio, P., Arévalo, L., Arévalo, I., Isabel, M., Beltrán, S., Fernanda, I., Angel, E., Ruiz, G., Alberto Cortés, J., Enrique Gómez, J., Ignacio Silva, P., Arévalo, L., Arévalo

- Rodríguez, I., Isabel Alvarez, M., Beltrán, S., Fernanda Corrales, I., Angel Muller, E., ... Iván Gómez, P. (2012). Guía de atención integral para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto y puerperio: sección toxoplasmosis en el embarazo. *Infectio*, 16(4), 230–246. [https://doi.org/10.1016/s0123-9392\(12\)70018-8](https://doi.org/10.1016/s0123-9392(12)70018-8)
13. Gómez-Marin, J. E., De-la-Torre, A., Angel-Muller, E., Rubio, J., Arenas, J., Osorio, E., Nuñez, L., Pinzon, L., Mendez-Cordoba, L. C., Bustos, A., De-la-Hoz, I., Silva, P., Beltran, M., Chacon, L., Marrugo, M., Manjarres, C., Baquero, H., Lora, F., Torres, E., Castaño, G. (2011). First Colombian Multicentric Newborn Screening for Congenital Toxoplasmosis. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 5(5), e1195. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001195>
 14. Maldonado, Y. A., Read, J. S., Byington, C. L., Barnett, E. D., Davies, H. D., Edwards, K. M., Lynfield, R., Munoz, F. M., Nolt, D., Nyquist, A. C., Rathore, M. H., Sawyer, M. H., Steinbach, W. J., Tan, T. Q., & Zaoutis, T. E. (2017). Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics*, 139(2), e20163860. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-3860>
 15. De-la-Torre, A., López-Castillo, C. a, Gómez-Marín, J. E., Gomez-Marin, J. E., De La Torre, A., López-Castillo, C. a, & Gómez-Marín, J. E. (2009). Incidence and clinical characteristics in a Colombian cohort of ocular toxoplasmosis. *Eye*, 23(5), 1090–1093. <https://doi.org/10.1038/eye.2008.219>
 16. Newman, L., Rowley, J., Vander Hoorn, S., Wijesooriya, N. S., Unemo, M., Low, N., Stevens, G., Gottlieb, S., Kiarie, J., & Temmerman, M. (2015). Global Estimates of the Prevalence and Incidence of Four Curable Sexually Transmitted Infections in 2012 Based on Systematic Review and Global Reporting. *PLOS ONE*, 10(12), e0143304. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143304>
 17. Practice bulletin no. 151: Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy. (2015). *Obstetrics and Gynecology*, 125(6), 1510–1525. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000466430.19823.53>
 18. Paquet, C., & Yudin, M. H. (2018). No. 285-Toxoplasmosis in Pregnancy: Prevention, Screening, and Treatment. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, 40(8), e687–e693. <https://doi.org/10.1016/j.jogc.2018.05.036>
 19. Villena, I., Ancelle, T., Delmas, C., Garcia, P., Brezin, A. P., Thulliez, P., Wallon, M., King, L., Goulet, V., Brézin, A. P., Thulliez, P., Wallon, M., King, L., Goulet, V., & Toxosurv network and National Refer. (2010). Congenital toxoplasmosis in France in 2007: first results from a national surveillance system. *Euro Surveillance: Bulletin Européen Sur Les Maladies Transmissibles = European Communicable Disease Bulletin*, 15(25). <https://doi.org/10.2807/ese.15.25.19600-en>
 20. Robinson, E., de Valk, H., Villena, I., Le Strat, Y., & Tourdjman, M. (2021). National perinatal survey demonstrates a decreasing seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection among pregnant women in France, 1995 to 2016: impact for screening policy. *Eurosurveillance*, 26(5). <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2021.26.5.1900710>
 21. Aubert, D., Ajzenberg, D., Richomme, C., Gilot-Fromont, E., Terrier, M. E., de Gevigney, C., Game, Y., Maillard, D., Gibert, P., Dardé, M. L., & Villena, I. (2010). Molecular and biological characteristics of *Toxoplasma gondii* isolates from wildlife in France. *Veterinary Parasitology*, 171, 346–349. <https://doi.org/10.1016/j.vetpar.2010.03.033>
 22. Prusa, A. R., Kasper, D. C., Pollak, A., Gleiss, A., Waldhoer, T., & Hayde, M. (2015). The Austrian Toxoplasmosis Register, 1992-2008. *Clinical Infectious Diseases*, 60(2), e4–e10. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu724>

23. El Bissati, K., Levigne, P., Lykins, J., Adlaoui, E. B., Barkat, A., Berraho, A., Laboudi, M., El Mansouri, B., Ibrahimi, A., Rhajaoui, M., Quinn, F., Murugesan, M., Seghrouchni, F., Gómez-Marín, J. E., Peyron, F., & McLeod, R. (2018). Global initiative for congenital toxoplasmosis: an observational and international comparative clinical analysis. *Emerging Microbes & Infections*, 7(1), 1–14. <https://doi.org/10.1038/s41426-018-0164-4>
24. El Mansouri, B., Amarir, F., Peyron, F., Adlaoui, E. B., Piarroux, R., Lykins, J., El Abbassi, M., Nekkai, N., Bouhlal, N., Makkaoui, K., Barkat, A., Lyaghfour, A., Zhou, Y., Rais, S., Oudghiri, M., Elkoraichi, I., Zekri, M., Belkadi, N., Mellouk, H., ... El Bissati, K. (2021). High performance of a novel point-of-care blood test for *Toxoplasma* infection in women from diverse regions of Morocco. *Emerging Microbes & Infections*, 10(1), 1675–1682. <https://doi.org/10.1080/2221751.2021.1948359>
25. Cortes, J. A., Gómez, J. E., Silva, P. I., Arévalo, L., Arevalo Rodriguez, I., Álvarez, M. I., Beltran, S., Corrales, I. F., Angel Mulleri, E., Ruiz, G., Gómez, P. I., Rodriguez, I. A., Álvarez, M. I., Beltran, S., Corrales, I. F., Muller, E. A., Ruiz, G., Gómez, P. I., Cortes, J. A., ... Jorge Alberto Cortesa, Jorge Enrique Gómez-Marín, Pedro Ignacio Silva, Leonardo Arévalo, Ingrid Arevalo Rodriguez, Martha Isabel Álvarez, Sandra Beltran, Ivohne Fernanda Corrales, Edith Angel Muller, German Ruiz, P. I. G. (2017). Clinical practice guideline. Integral Care Guidelines for the prevention, early detection and treatment of pregnancy, childbirth and puerperium complications: Section on toxoplasmosis in pregnancy. *Infectio*, 21(2), 102–116. <https://doi.org/10.22354/in.v21i2.654>
26. Gómez, J. E. (2007). Guía de práctica clínica para toxoplasmosis durante el embarazo y toxoplasmosis congénita en Colombia: Clinical practice guidelines for toxoplasmosis during pregnancy and congenital toxoplasmosis in Colombia. *Infectio*, 11(3), 129–141.
27. Chicaíza-becerra, L., García-Molina, M., Oviedo-ariza, S., Gómez-Marín, J. E., & Gómez-Sánchez, P. I. (2013). Costo efectividad de diferentes estrategias diagnósticas para detección de toxoplasmosis congénita en el recién nacido. *Infectio*, 17(2), 53–60.
28. Chicaíza, L., García Molina, M., Oviedo, S., Rincón, C., Gómez Marín, J., Ángel Muller, E., Rubio-Romero, J., Arévalo, I., & Gómez, P. (2012, July). Cost Effectiveness of Diagnostic Strategies for Opportune Detection of *Toxoplasma Gondii* in Pregnant Women. *SSRN Electronic Journal*. <https://doi.org/10.2139/ssrn.2194572>
29. Gómez-Marín, J. E., Muñoz-Ortiz, J., Mejía-Oquendo, M., Arteaga-Rivera, J. Y., Rivera-Valdivia, N., Bohórquez-Granados, M. C., Velasco-Velásquez, S., Castaño-de-la-Torre, G., Acosta-Dávila, J. A., García-López, L. L., Torres-Morales, E., Vargas, M., Valencia, J. D., Celis-Giraldo, D., & De-la-Torre, A. (2021). High frequency of ocular toxoplasmosis in Quindío, Colombia and risk factors related to the infection. *Heliyon*, 7(4), e06659. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06659>
30. Gómez M, J. E. (2012). Guías de atención integral para toxoplasmosis basadas en evidencia: una contribución de Colombia para el mundo. *Infectio*, 16(4), 191. [https://doi.org/10.1016/S0123-9392\(12\)70012-7](https://doi.org/10.1016/S0123-9392(12)70012-7)
31. Wallon, M., Peyron, F., Cornu, C., Vinault, S., Abrahamowicz, M., Kopp, C. B., & Binquet, C. (2013). Congenital *Toxoplasma* Infection: Monthly Prenatal Screening Decreases Transmission Rate and Improves Clinical Outcome at Age 3 Years. *Clinical Infectious Diseases*, 56(9), 1223–1231. <https://doi.org/10.1093/cid/cit032>
32. d, C. B., Lejeune, C., Rie Seror, V., Ois Peyron, F., Bertaux, A. C., Scemama, O., Quantin, C., Bé Jean, S., Stillwaggon, E., Wallon, M., Binquet, C., Lejeune, C., Seror, V., Peyron, F., Bertaux, A. C., Scemama, O., Quantin, C., Béjean, S., Stillwaggon, E., & Wallon, M. (2019). The

- cost-effectiveness of neonatal versus prenatal screening for congenital toxoplasmosis. *PLOS ONE*, 14(9), e0221709.
33. Mejia-Oquendo, M., Marulanda-Ibarra, E., & Gomez-Marin, J. E. (2021). Evaluation of the impact of the first evidence-based guidelines for congenital toxoplasmosis in Armenia (Quindío) Colombia: An observational retrospective analysis. *The Lancet Regional Health - Americas*, 100010. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100010>
 34. Lykins, J., Li, X., Levigne, P., Zhou, Y., El Bissati, K., Clouser, F., Wallon, M., Morel, F., Leahy, K., El Mansouri, B., Siddiqui, M., Leong, N., Michalowski, M., Irwin, E., Goodall, P., Ismail, M., Christmas, M., Adlaoui, E. B., Rhajaoui, M., ... McLeod, R. (2018). Rapid, inexpensive, fingerstick, whole-blood, sensitive, specific, point-of-care test for anti-Toxoplasma antibodies. *PLOS Neglected Tropical Diseases*, 12(8), e0006536. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0006536>
 35. Pomares, C., & Montoya, J. G. (2016). Laboratory diagnosis of congenital toxoplasmosis. In *Journal of Clinical Microbiology* (Vol. 54, Issue 10, pp. 2448–2454). <https://doi.org/10.1128/JCM.00487-16>
 36. Petersen, E., Salmi, R., Chêne, G., Thiébaud, R., & Gilbert, R. (2008). Protozoan diseases: Toxoplasmosis. In *International Encyclopedia of Public Health* (pp. 382–394). <https://doi.org/10.1016/B978-012373960-5.00491-3>
 37. Amendoeira, M. R. R., & Millar, P. R. (2021). Congenital toxoplasmosis: the importance of implementing clinical practice guidelines. *The Lancet Regional Health - Americas*, 1, 100023. <https://doi.org/10.1016/j.lana.2021.100023>
 38. Peyron, F., Lobry, J. R., Musset, K., Ferrandiz, J., Gomez-Marin, J. E., Petersen, E., Meroni, V., Rausher, B., Mercier, C., Picot, S., & Cesbron-Delauw, M. F. (2006). Serotyping of *Toxoplasma gondii* in chronically infected pregnant women: predominance of type II in Europe and types I and III in Colombia (South America). *Microbes and Infection / Institut Pasteur*, 8(9–10), 2333–2340. <https://doi.org/10.1016/j.micinf.2006.03.023>
 39. Gilbert, R. E., Freeman, K., Lago, E. G., Bahia-Oliveira, L. M. G., Tan, H. K., Wallon, M., Buffolano, W., Stanford, M. R., Petersen, E., & (EMSCOT), for T. E. M. S. on C. T. (2008). Ocular Sequelae of Congenital Toxoplasmosis in Brazil Compared with Europe. *PLoS Neglected Tropical Diseases*, 2(8), e277. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0000277>
 40. Mandelbrot, Laurent, Kieffer, F., Sitta, R., Laurichesse-Delmas, H., Winer, N., Mesnard, L., Berrebi, A., Le Bouar, G., Bory, J. P., Cordier, A. G., Ville, Y., Perrotin, F., Jouannic, J. M., Biquard, F., D'Ercole, C., Houfflin-Debarge, V., Villena, I., Thiébaud, R., Laurichesse-Delmas, H., ... Favennec, L. (2018). Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 219(4), 386.e1-386.e9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.05.031>
 41. Gomez, C. A., Budvytyte, L. N., Press, C., Zhou, L., McLeod, R., Maldonado, Y., Montoya, J. G., & Contopoulos-Ioannidis, D. G. (2018). Evaluation of three point-of-care tests for detection of *Toxoplasma* immunoglobulin IgG and IgM in the United States: Proof of concept and challenges. *Open Forum Infectious Diseases*, 5(10). <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy215>
 42. Chapey, E., Wallon, M., & Peyron, F. (2017). Evaluation of the LDBIO point of care test for the combined detection of toxoplasmic IgG and IgM. *Clinica Chimica Acta*, 464, 200–201. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2016.10.023>
 43. Mahinc, C., Flori, P., Delaunay, E., Guillerme, C., Charaoui, S., Raberin, H., Hafid, J., & L'Ollivier, C. (2017). Evaluation of a New Immunochromatography Technology Test (LDBio Diagnostics) To Detect *Toxoplasma* IgG and IgM: Comparison with the Routine Architect Technique. *Journal of Clinical Microbiology*, 55(12), 3395–3404. <https://doi.org/10.1128/JCM.01106-17>

Capítulo XII

¿Cribado sí o cribado no?

M.Antoinette Frick^{1,3}, Borja Guarch Ibañez^{2,3}

¹Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría. Hospital Universitario Vall d'Hebron.

²Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Girona. Dr. Josep Trueta. Universidad de Girona.

³Red Estatal de Investigación en Toxoplasmosis Congénita (REIV-TOXO).

En la actualidad el cribado mediante la realización de serologías para toxoplasmosis durante el embarazo está en debate en España. A nivel mundial y, en concreto, a nivel europeo tampoco existe consenso sobre la necesidad o no de realizar cribado. En nuestro continente, diversos países siguen cribando la toxoplasmosis en el embarazo, ya sea mediante programas nacionales universales de cribado bien establecidos (Francia, Eslovenia, Austria, Eslovaquia, Bélgica, Portugal y Italia); o de manera temporal o irregular, como ocurre en Polonia, República Checa y Alemania.

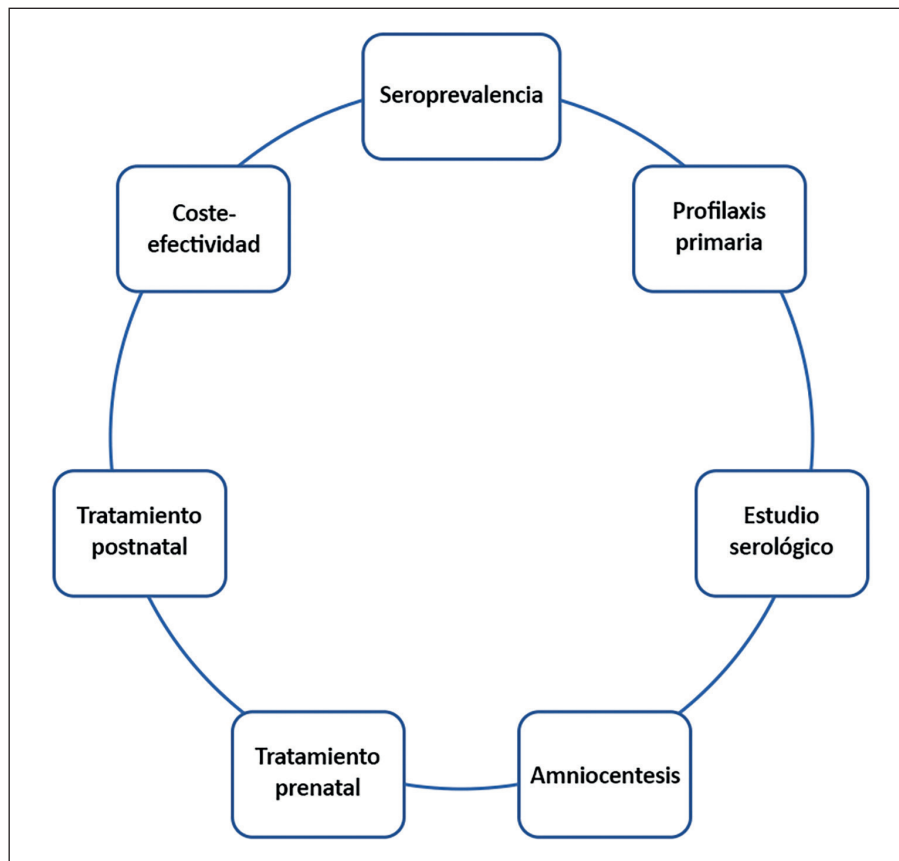
En España, existen posturas dispares de las diferentes sociedades científicas en relación al cribado de la toxoplasmosis. Así, la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) no lo recomienda de forma sistemática. Pero, por otro lado, la Asociación Española de Pediatría recomienda el mantenimiento del cribado universal en gestantes¹.

Finalmente, la decisión de realizar o no el cribado en nuestro país resulta ser muy heterogénea, dependiendo de la zona geográfica, de los propios profesionales, del hospital tratante y, en algunas situaciones, de la solicitud por parte de los propios pacientes. En general, en nuestro país el cribado o no se realiza o se realiza de forma trimestral.

La Red Estatal de Investigación en Toxoplasmosis Congénita (REIV-TOXO) realizó una encuesta en abril y mayo de 2020 en las que se solicitó información en relación a la realización de cribado en los 122 hospitales integrantes de la red. Se confirmaron las diferencias regionales expuestas, con comunidades autónomas como la Comunidad de Madrid, Logroño, Navarra, Comunidad Valenciana y Baleares que realizan el cribado; mientras que otras como Cantabria, Asturias, País Vasco y Murcia no lo realizan. En el resto de las comunidades existían centros que lo realizaban y otros que no.

Hay argumentos a favor y otros en contra del cribado y, tras años de discusión, todavía no hay una recomendación universal, probablemente por falta de estudios de buena calidad metodológica.

En el siguiente gráfico se exponen los diferentes puntos de controversia que vamos a desarrollar en nuestro capítulo (Figura 1):

Figura 1. Puntos de controversia del cribado gestacional para *T. gondii*. Fuente: Elaboración propia

Profilaxis primaria

En España se recomienda informar a las gestantes no inmunes cómo prevenir la toxoplasmosis durante las visitas de seguimiento del embarazo. Ante la imposibilidad de poder controlar la cadena epidemiológica de la enfermedad y en ausencia de vacuna eficaz, las medidas preventivas higiénico-dietéticas podrían ser una buena medida para prevenir la infección. Incluso podría llegarse a pensar que es una medida suficiente para evitar la infección. Es una medida sencilla, barata y segura, que no entraña riesgos para la madre ni para el feto. También posiblemente disminuya la ansiedad materna.

Por desgracia el conocimiento en gestantes de la existencia de medidas preventivas para evitar la toxoplasmosis es muy variable, como se ha puesto de manifiesto en encuestas realizadas en Francia y EEUU².

Diversos estudios han evaluado el impacto que puedan tener las estrategias preventivas en evitar la toxoplasmosis gestacional³. Así, un estudio realizado en Bélgica en 3 periodos entre 1979 y 2001 demostró un descenso significativo de la seroconversión materna al implementar medidas preventivas durante el embarazo^{4,5}. En concreto, las instrucciones y consejos preventivos dados por el médico durante la visita redujeron la seroconversión un 63% ($p=0,003$); y las mismas medidas añadidas a un recordatorio posterior por parte de la comadrona la redujeron un 92% ($p<0,0001$). A pesar de ser un estudio prometedor, presentaba dos limitaciones importantes: primero, el grupo control era una cohorte histórica; y por último, al tener un periodo de estudio tan amplio, probablemente haya variado la seroprevalencia y por tanto podría haber afectado directamente a los resultados del estudio.

El único estudio aleatorizado que existe hasta la actualidad es el realizado en Francia en 2006 por Wallon, que mostró que la educación prenatal de las gestantes aumentaba significativamente su conocimiento sobre la enfermedad, pero no modificaba su comportamiento y tampoco la tasa de seroconversión a *T. gondii*⁶.

Por tanto, se puede concluir que las medidas preventivas son beneficiosas, pero como complemento del cribado gestacional.

Diagnóstico serológico en la embarazada

La toxoplasmosis es una infección habitualmente asintomática en la mujer embarazada inmunocompetente, aunque puede manifestarse hasta un 30% de los casos en forma de síndrome mononucleósico con malestar general, febrícula y adenopatías generalizadas. Por ello, la mayoría de las infecciones maternas se diagnostican a partir del cribado serológico gestacional, que incluye la detección sistemática de IgM e IgG específicas frente a *T. gondii*. Es una prueba diagnóstica segura, simple, barata y aceptable por pacientes y profesionales que la incluyen dentro de las analíticas rutinarias del embarazo. En la actualidad las técnicas serológicas disponibles presentan, tanto para la IgM como la IgG antitoxoplasma, una elevada sensibilidad y especificidad (Sensibilidad IgG 97,1-100%, Especificidad IgG 99,5-100%; Sensibilidad IgM 65-97,9%, Especificidad IgM 92,6-100%)⁷.

La limitación más importante de las serologías en el embarazo es su interpretación, que en ocasiones puede resultar muy compleja. En efecto, no existe ningún marcador serológico único capaz de diferenciar una infección aguda de una infección pasada. Incluso la combinación de las diferentes pruebas disponibles tampoco permite en ocasiones establecer con seguridad el momento en el que se produjo la primoinfección materna, siendo necesario recurrir a métodos invasivos. Por suerte, en contraposición, hoy en día existen guías nacionales e internacionales que facilitan mucho la interpretación de los resultados y así poder abordar cada caso⁸.

El test de avididad de las IgG, prueba serológica que ha demostrado ser más coste-efectiva como técnica confirmatoria de la toxoplasmosis gestacional antes de las 16 semanas de gestación, no está disponible en muchos de nuestros centros. Para remediarlo, se han establecido circuitos entre laboratorios para enviar muestras y poder disponer de todo el arsenal de pruebas diagnósticas.

A pesar de que el cribado gestacional mal aplicado e interpretado pueda aumentar de forma innecesaria la ansiedad y preocupación materna, el escenario sin cribado, realizando el diagnóstico retrospectivo de la infección materna y de la TC puede resultar aún más complejo, generando aún más ansiedad en los padres.

En definitiva, la mayoría de los profesionales y sus familias perciben el cribado de la toxoplasmosis como una ventana de oportunidad. Esta medida permite incidir en las medidas de prevención primaria en las gestantes seronegativas y tranquilizar a las gestantes inmunes. El cribado es la única manera de diagnosticar a todos los niños con toxoplasmosis congénita (TC), ya que la mayoría de los niños infectados son asintomáticos al nacimiento y no presentan alteraciones ecográficas prenatales, pero pueden desarrollar coriorretinitis durante toda su infancia y adolescencia. La detección de todos los niños con TC permite su tratamiento precoz y el seguimiento oftalmológico y neurológico hasta la edad adulta.

Riesgo-beneficio de la amniocentesis: PCR *T. gondii* en líquido amniótico

Ante la sospecha o la evidencia de infección materna, se recomienda realizar el diagnóstico de infección fetal mediante la amniocentesis y realización de PCR de *T. gondii* en líquido amniótico. Este procedimiento no debe realizarse antes de las 18 semanas de gestación ni dentro de las

4 semanas posteriores a la primoinfección materna estimada, para reducir los falsos negativos derivados del paso transplacentario retardado del parásito^{9,10}. Actualmente la sensibilidad y especificidad de la PCR en líquido amniótico (LA) son de 92% y 100% respectivamente¹¹.

Los resultados de la amniocentesis son relevantes porque condicionan el manejo terapéutico posterior, tanto en la madre como en el recién nacido, y el seguimiento postnatal. No está indicada la interrupción del embarazo basándose únicamente de los resultados de la PCR en LA.

Su principal limitación son las potenciales complicaciones del procedimiento. El riesgo de pérdida fetal y de parto prematuro son las principales. Estudios recientes los sitúan alrededor del 0,1%, dependiendo de la experiencia del profesional que la realice¹². No existen datos de las complicaciones derivadas de la amniocentesis en España. Estos riesgos deben ser puestos en conocimiento de la familia, y la toma de decisiones consensuada con la familia.

Por tanto, la PCR *T. gondii* en LA es una herramienta diagnóstica importante dentro del algoritmo diagnóstico de la toxoplasmosis, confirma la infección fetal y presenta un buen rendimiento en la actualidad. A pesar de presentar un riesgo bajo de complicaciones, el profesional debe informar a la familia y buscar alternativas en caso de negativa a la realización del procedimiento.

Tratamiento prenatal

- Seguridad

Los estudios que han evaluado la seguridad del tratamiento prenatal han concluido que todos los tratamientos prenatales de primera línea establecidos, espiramicina (S) y pirimetamina-sulfadiazina (PS) son seguros durante el embarazo; además de presentar una pauta bien establecida y, en general, ser bien tolerados. Existen datos de farmacocinética de estos tratamientos en recién nacidos y adultos. Son tratamientos flexibles: existe la posibilidad de administrarlos en regímenes alternos o suspenderlos transitoriamente ante la aparición de efectos adversos¹³.

A nivel fetal, la combinación PS es teratogénica y debe evitarse antes de las 14 SG. Este tratamiento no es causa de toxicidad hematológica fetal ni aumenta la incidencia de ictericia neonatal. A nivel materno, PS puede causar fundamentalmente reacciones alérgicas, neutropenia y otras alteraciones hematológicas. A pesar de ello, su tolerancia es generalmente buena. Cabe recordar que PS está contraindicada en alergia a las sulfonamidas y en la deficiencia de glucosa -6- fosfato deshidrogenasa. Debe administrarse siempre con ácido folínico (no ácido fólico) para prevenir las complicaciones hematológicas. En consecuencia, el tratamiento durante el embarazo obliga la realización de extracciones sanguíneas seriadas durante todo el embarazo. La S es en general bien tolerada, tanto por la madre como por el feto. Su principal efecto adverso son las manifestaciones gastrointestinales, que por lo general, son de intensidad leve^{14,15}.

Existen pocos estudios que evalúen la eficacia y seguridad de tratamientos de segunda línea como clindamicina, cotrimoxazol y azitromicina, incluso algunos de ellos apuntan que podrían ser menos efectivos.

- Prevención de la transmisión materno-fetal

Después del diagnóstico de la infección materna el objetivo del tratamiento profiláctico es evitar la transmisión de la infección al feto y reducir las secuelas del recién nacido infectado.

En la siguiente tabla se exponen los estudios más relevantes que evaluaron la eficacia de los tratamientos profilácticos en la prevención de la transmisión materno-fetal (Tabla 1)¹⁵.

Tabla 1. Eficacia de los tratamientos profilácticos en la prevención de la transmisión materno-fetal.

Estudio	Tipo de estudio	Tamaño	Tratamiento	Efecto en transmisión	Limitaciones
Desmonts, Couvreur. 1974	Retrospectivo Francia	n=542	S vs sin tto	S > sin tto	-Gestantes 1T -No ajuste por EG
Peyron et al. 2000	Metanálisis (10)	n=2219	S, P-S vs sin tto	No hay suficiente evidencia	-Estudios heterogéneos y baja calidad metodológica
EMSCOT Gilbert et al. 2003	Retrospectivo, multicéntrico europeo	n=1208	S, P-S vs sin tto	P-S=S Tto = sin tto	- Tiempo entre el inicio de tratamiento y la seroconversión P-S > S
SYROCOT, Thiebaut et al. 2007	Retrospectivo, multicéntrico europeo	n=1438	S vs P-S	P-S=S Menos transmisión si precoz p=0,05	-No grupo control
TOXOGEST Mandelbrot et al. 2018	Ensayo clínico aleatorizado Multicéntrico Francia	n=143	S vs P-S	P-S: 18,5% vs S: 30% p= 0,147 Menos transmisión si precoz p=0,03	- No grupo control -Potencia insuficiente -Dificultades reclutamiento y presupuesto

(S=Sulfadiazina; P-S=pirimetamina-sulfadiazina; Tto=tratamiento; T=trimestre; EG=edad gestacional)

Fuente: Elaboración propia

El primer estudio que puso de manifiesto el posible papel protector de la S en la prevención de la transmisión materno-fetal fue publicado por Desmonts y Couvreur (1974)¹⁶. Sin embargo, era un estudio retrospectivo, el tratamiento con S se prescribió con mayor frecuencia en el primer trimestre (con menor riesgo de transmisión materno-fetal) y no se ajustaron los resultados por edad gestacional. Posteriormente una revisión sistemática con metanálisis, que comprendía 10 estudios de los 30 años anteriores, concluyó que la calidad metodológica de los mismos era insuficiente para evaluar la efectividad del tratamiento preventivo¹⁷.

En el año 2003, la cohorte europea EMSCOT concluyó que no había evidencia de la efectividad de los tratamientos preventivos, aunque no demostró que fuera ineficaces¹⁸. Era un estudio retrospectivo, que presentaba limitaciones importantes. Se excluyeron los casos severos de afectación fetal, además de asumir erróneamente que el éxito del tratamiento preventivo radica únicamente en evitar la infección, no en disminuir la gravedad. Muchos niños que sobrevivieron gracias a recibir tratamiento profiláctico presentaron infección asintomática, y fueron catalogados dentro del grupo de “fracaso del tratamiento preventivo”. También hay que considerar que el retraso de tratamiento pudo afectar los resultados: 55 días (RIQ 33-88) en el grupo que recibió PS, y 29 días (RIQ 17-46) en el grupo que recibió S.

El estudio SYROCOT publicado a posteriori, también retrospectivo y multicéntrico europeo, tampoco observó que el tratamiento prenatal disminuyera el riesgo de presentar sintomatología en el recién nacido¹⁹. Por desgracia, este estudio también presentó limitaciones importantes que condicionaron los resultados: se excluyeron los casos severos de afectación fetal; en el análisis final no se incluyó grupo control (gestantes sin tratamiento); y sólo se siguió a los recién nacidos un año. Es importante destacar que este estudio aportó por primera vez el concepto “ventana de oportunidad”, es decir, se observó que el tratamiento precoz, iniciado hasta 3 semanas después de la seroconversión materna, se acompañaba de menor riesgo de transmisión materno-fetal.

Otros estudios publicados a partir del año 2010 realizados en Austria, Alemania, Brasil e Italia observaron que los diferentes regímenes de tratamiento (S, PS) disminuían la tasa

de transmisión materno-fetal. Lamentablemente presentaban importantes limitaciones (sesgo de selección, ausencia de ajuste por edad gestacional, etc.)^{20,21,22,23}.

Datos recientes de la cohorte de Lyon correspondientes a 2048 gestantes, observaron un descenso en la transmisión materno-fetal desde el año 1992 a 2008, que atribuyeron a la introducción del cribado mensual e instauración del tratamiento precoz en caso de seroconversión materna²⁴.

Dada la falta de evidencia expuesta, en 2018 se publicó el primero y único ensayo clínico aleatorio, TOXOGEST, realizado en Francia, que comparaba la eficacia de PS respecto S en la prevención de la transmisión²⁵. La comparación con placebo no fue considerada aceptable en términos éticos dado los resultados observados en los últimos 30 años derivados de estudios observacionales y de la práctica clínica. TOXOGEST mostró una mayor eficacia de PS respecto S sin diferencias estadísticamente significativas debido a la falta de potencia del estudio. También, al igual que el estudio SYROCOT observó que el tratamiento precoz disminuía la transmisión materno-fetal (“ventana de oportunidad”). Por desgracia se tuvo que finalizar prematuramente el estudio por dificultades de reclutamiento y presupuesto.

Debido a la heterogeneidad de todos los estudios realizados, no pueden realizarse metaanálisis de la eficacia del tratamiento prenatal en evitar la transmisión materno-fetal. A pesar de su finalización, TOXOGEST nos enseñó que el tratamiento prenatal con PS podría ser superior a S, además de existir una ventana de oportunidad para el tratamiento prenatal, siendo más efectivo cuando se iniciaba más precozmente.

- *Impacto del tratamiento prenatal sobre la clínica del recién nacido*

Al introducirse el tratamiento prenatal y la amniocentesis se observó en diferentes estudios un descenso en la sintomatología de los recién nacido. Otros factores, como las interrupciones del embarazo podrían influir, pero a pesar de ello, sólo corresponden a un porcentaje muy pequeño del total de seroconversiones maternas. También cabe considerar que en las zonas del mundo donde no se realiza cribado todavía se observan formas más graves de enfermedad.

Desafortunadamente, toda la evidencia existente proviene de nuevo de estudios observacionales, no diseñados directamente para evaluar la eficacia del tratamiento, sin grupo control y con seguimiento corto, por lo que presentan muchas limitaciones.

Así, la cohorte de Lyon mostró un descenso significativo de la TC sintomática al nacimiento coincidiendo con la introducción de los tratamientos preventivos²⁴. Un nuevo análisis de la cohorte de EMSCOT evidenció que el tratamiento prenatal disminuye el riesgo de secuelas neurológicas severas al nacimiento²⁶. Otro trabajo realizado puso de manifiesto que el tratamiento prenatal precoz antes de las 8 semanas desde la seroconversión materna, disminuía la incidencia de lesiones retinianas del recién nacido antes de los 2 años de vida²⁷.

Por tanto, la evidencia disponible, derivada de más de 30 estudios observacionales que incluyen más de 9000 gestantes y niños, parece indicar que el tratamiento prenatal puede disminuir la transmisión materno-fetal y las secuelas en los niños infectados. El tratamiento prenatal debe tenerse en cuenta a la hora de toma de decisiones en el ámbito de la salud pública.

Tratamiento postnatal

La evidencia del tratamiento del recién nacido afecto de TC confirmada también es limitada procedente exclusivamente de estudios observacionales comparados con cohortes históricas. Por razones éticas, no se dispone de ningún ensayo clínico controlado que determine los fármacos más adecuados, eficacia y duración óptima del tratamiento.

Diversos estudios de cohortes históricas sin tratamiento describen un riesgo de desarrollar coriorretinitis durante el seguimiento entre el 72% y el 89%, en función del año y localización del estudio²⁸. En cambio, las series de recién nacidos que recibieron tratamiento durante un año muestran un riesgo de desarrollar coriorretinitis a largo plazo entre el 18% y 36%; es decir, un riesgo significativamente menor con tratamiento^{28,29,30}. El “National Collaborative Chicago Congenital Toxoplasmosis Study (NCCCTS)”, base de datos prospectiva nacional americana de seguimiento a largo plazo de los casos de TC confirmada, mostró mejores resultados en relación a las lesiones retinianas, coeficiente intelectual, déficits motores y afectación del SNC en los niños que recibieron un año de tratamiento con PS, respecto a cohortes históricas de recién nacidos no tratados o tratados sólo un mes con PS³¹. Por el contrario, todos estos estudios presentaban muchas limitaciones y eran difícilmente comparables: se realizaron en décadas distintas; con diferencias en los tamaños muestrales, en la gravedad de la sintomatología al nacimiento y en el tiempo de seguimiento; algunos estudios realizaron tratamiento prenatal y otros no; y se localizaron en diferentes zonas geográficas.

A pesar de ello, existe consenso a nivel internacional en la elección de PS como tratamiento de primera línea, aunque con diferencias entre países en la duración del mismo. En España está establecida una duración del tratamiento de 12 meses¹. Los estudios futuros deben centrarse en intentar establecer la duración óptima del tratamiento, y minimizar, si es posible, la toxicidad farmacológica. El estudio TOSCANE, que compara el tratamiento de TC confirmada con PS, 3 meses de tratamiento respecto 12 meses, está en marcha en la actualidad y es posible que pueda aportar información respecto a la duración óptima del tratamiento.

Otro argumento importante a tener en cuenta es que el tratamiento con PS sólo es activo frente a las formas activas del parásito o taquizoítos, y parece ser el tratamiento más eficaz si la infección es reciente y se instaura precozmente. Esto recalca la importancia del cribado ya que sin él el diagnóstico precoz y por tanto el tratamiento precoz de TC no sería posible.

En conclusión, el tratamiento del recién nacido parece mejorar el pronóstico de las manifestaciones agudas de la enfermedad y de sus recurrencias.

Seroprevalencia de la enfermedad y coste-efectividad de los programas de cribado

La seroprevalencia en gestantes ha disminuido las últimas décadas en países de nuestro entorno gracias a las mejoras socioeconómicas e higiénico-dietéticas.

En España, se desconoce la seroprevalencia actual de *T. gondii* en mujeres embarazadas. Los escasos estudios existentes son anteriores al año 2010, y la situaban entre el 11% y el 28% según la región y el año del estudio³². Este porcentaje es mayor en gestante inmigrantes (>40%). No existen datos en nuestro país en relación a la tasa de seroconversión, un marcador más preciso de riesgo de presentar TC. En cuanto a la incidencia de TC en España, a pesar de ser la TC una enfermedad de declaración obligatoria desde 2015, en la actualidad se encuentra infranotificada en los registros propios de las comunidades autónomas, así como de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica del Centro Nacional de Epidemiología. En el año 2013, la OMS estimó la incidencia de TC alrededor 2/10.000 nacidos vivos, similar a la estimada en Francia.

En Francia sí existen datos de seroprevalencia gestacional con un descenso muy significativo en los últimos 50 años. Concretamente en 2016, el 31,6 % de las gestantes eran inmunes a *T. gondii* en la primera visita del embarazo. En el año 2020, su tasa de seroconversión gestacional registrada es de 2-2,5/1000 gestantes seronegativas; y la incidencia de TC también se sitúa alrededor a 2/10.000 nacidos vivos. Actualmente Francia, que presenta un programa de cribado gestacional mensual, notifica unos 200 casos de TC cada año⁸.

Por tanto, España parece situarse dentro del grupo de países con baja seroprevalencia de *T. gondii* en los que la primoinfección suele presentarse en edades más tardías (30-40 años), con un riesgo de primoinfección gestacional bajo, porque el parásito circula poco a pesar de tener mucha población seronegativa en riesgo. Este descenso de la seroprevalencia podría significar un incremento del número de test de diagnóstico serológico a realizar para detectar una seroconversión, con menor VPP y con mayor ansiedad en los padres mientras esperan la confirmación diagnóstica. En definitiva, podría llegar a comprometer el coste de los programas de cribado gestacional.

En relación con el coste-efectividad de los programas de cribado serológico de *T. gondii* durante la gestación, los primeros estudios se remontan a los años entre 1984 y 1995. Estos estudios evaluaron el coste-efectividad de 2-3 test serológicos durante la gestación respecto al escenario sin cribado, y concluyeron que era rentable en términos económicos³³.

Posteriormente, el análisis económico del programa de cribado gestacional austríaco calculado a partir de su registro nacional de TC, de muy buena calidad metodológica, comparó los costes del programa bimensual de cribado respecto a la ausencia de cribado³⁴. Aunque algunos costes fueron infra estimados, la mayoría de los costes médicos eran superiores a los costes médicos calculados en Francia. Sus resultados concluyeron que el cribado prenatal era rentable, con un ahorro de 323 euros por nacimiento.

Otro estudio americano, que también presentó muy buena calidad metodológica, comparó el cribado prenatal mensual francés con un escenario de no cribado, como se realiza en USA en la actualidad. También concluyeron que el cribado gestacional era rentable, con un ahorro en programa de cribado universal mensual de 620 dólares americanos por nacimiento³⁵.

Un estudio más reciente francés analizó en términos económicos su programa de cribado, basándose en los datos de la cohorte nacional de Lyon³⁶. Evaluaron la aparición de eventos adversos y costes directos derivados, secundarios a un escenario de cribado prenatal y otro de cribado neonatal, con una seroprevalencia de 36,7% y una tasa de seroconversión gestacional de 0,2%. El ahorro del cribado prenatal respecto al neonatal fue de 78 euros por nacimiento; con un coste por cada caso de TC de casi 15.000 euros el primer año de vida y de 21.000 euros después de 15 años de seguimiento.

En definitiva, aunque la seroprevalencia de la toxoplasmosis gestacional ha disminuido, los estudios de coste-efectividad del cribado gestacional en países de nuestro entorno han sido favorables. Urge disponer de datos propios de nuestro país para poder establecer las mejores intervenciones en salud pública para la prevención y tratamiento precoz de la TC en España.

Conclusiones

En la actualidad existen argumentos tanto a favor como en contra del cribado. Desgraciadamente, no disponemos de suficientes datos sobre la toxoplasmosis en nuestro país. En el campo de la investigación es necesaria la realización de estudios de seroprevalencia y seroconversión gestacional actuales en España, así como de estudios de coste-efectividad de un posible programa de cribado en nuestro país. También debería evaluarse el impacto de

la profilaxis primaria sobre la toxoplasmosis gestacional, monitorizar las complicaciones de la amniocentesis, los abortos y las pérdidas fetales, y sería recomendable ampliar la Red Estatal de Investigación en Toxoplasmosis Congénita (REIV-TOXO) con una cohorte de gestantes para evaluar el tratamiento prenatal.

Por otro lado, sería importante la creación de un comité de expertos que incluya todos los especialistas implicados en TC para actualizar el documento de consenso actual y revisarlo periódicamente según las nuevas publicaciones.

A pesar de la controversia, el cribado continúa siendo la única manera de diagnosticar a todos los niños con TC y darles la oportunidad de seguimiento y tratamiento precoz. Por todo ello, los autores del presente capítulo recomendamos extender el programa de cribado serológico a nivel nacional, y poder contribuir en la respuesta a todas las incógnitas actuales de la TC en nuestro país. Desde nuestro punto de vista, el debate debería centrarse más en la frecuencia y técnica de cribado empleada que en la necesidad o no de cribado.

El objetivo final, tanto de detractores como de partidarios del cribado serológico gestacional, debe ser la promoción y defensa del bienestar de las gestantes y de sus hijos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Baquero-Artigao, F., del Castillo Martín, F., Fuentes Corripio, I., Goncé Mellgren, A., Fortuny Guasch, C., de la Calle Fernández-Miranda, M., González-Tomé, M. I., Couceiro Gianzo, J. A., Neth, O., Ramos Amador, J. T., & Grupo de Trabajo de Infección Congénita y Perinatal de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) (2013). Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita [The Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases Guidelines for the diagnosis and treatment of congenital toxoplasmosis]. *Anales de pediatría* (Barcelona, Spain : 2003), 79(2), 116.e1–116.e16. <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.12.001>
2. Kravetz, J. D., & Federman, D. G. (2005). Prevention of toxoplasmosis in pregnancy: Knowledge of risk factors. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, 13(3), 161–165. <https://doi.org/10.1080/10647440500068305>
3. Di Mario, S., Basevi, V., Gagliotti, C., Spettoli, D., Gori, G., D'Amico, R., & Magrini, N. (2015). Prenatal education for congenital toxoplasmosis. The Cochrane database of systematic reviews, (10), CD006171. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006171.pub4>
4. Foulon, W., Naessens, A., & Derde, M. P. (1994). Evaluation of the Possibilities for Preventing Congenital Toxoplasmosis. *American Journal of Perinatology*, 11(1), 57–62. <https://doi.org/10.1055/s-2007-994537>
5. Breugelmans, M., Naessens, A., & Foulon, W. (2004). Prevention of toxoplasmosis during pregnancy - An epidemiologic survey over 22 consecutive years. *Journal of Perinatal Medicine*, 32(3), 211–214. <https://doi.org/10.1515/JPM.2004.039>
6. Wallon, M., Nguyen Hoang Hanh, D.T., Peyron, F., Chêne, G. (2006). Impact of health education for primary prevention of toxoplasma infection in pregnancy lessons from the ERIS study. *Clinical Microbiology and Infection*, 12 (4), P876.
7. Pomares, C., & Montoya, J. G. (2016). Laboratory diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 54(10), 2448–2454. <https://doi.org/10.1128/JCM.00487-16>
8. Picone, O., Fuchs, F., Benoist, G., Biquet, C., Kieffer, F., Wallon, M., Wehbe, K., Mandelbrot, L., & Villena, I. (2020). Toxoplasmosis screening during pregnancy in France: Opinion of an expert panel for the CNGOF. *Journal of Gynecology Obstetrics and Human Reproduction*, 49(7), 1–11. <https://doi.org/10.1016/j.jogoh.2020.101814>
9. Romand, S., Wallon, M., Franck, J., Thulliez, P., Peyron, F., & Dumon, H. (2001). Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstetrics and Gynecology*, 97(2), 296–300. [https://doi.org/10.1016/S0029-7844\(00\)01118-2](https://doi.org/10.1016/S0029-7844(00)01118-2)
10. Delhaes, L., Yera, H., Ache, S., Tsatsaris, V., & Houfflin-Debarge, V. (2013). Contribution of molecular diagnosis to congenital toxoplasmosis. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*, 76(2), 244–247. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2013.02.008>
11. Wallon, M., Franck, J., Thulliez, P., Huissoud, C., Peyron, F., Garcia-Meric, P., & Kieffer, F. (2010). Accuracy of real-time polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid. *Obstetrics and gynecology*, 115(4), 727–733. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e3181d57b09>
12. Malan, V., Bussièrès, L., Winer, N., Jais, J. P., Baptiste, A., Le Lorc'h, M., Elie, C., O'Gorman, N., Fries, N., Houfflin-Debarge, V., Sentilhes, L., Vekemans, M., Ville, Y., Salomon, L. J., & SAFE 21 Study Group (2018). Effect of Cell-Free DNA Screening vs Direct Invasive Diagnosis on Miscarriage Rates in Women With Pregnancies at High Risk of Trisomy 21: A Randomized Clinical Trial. *Journal of the American Medical Association*, 320(6), 557–565. <https://doi.org/10.1001/jama.2018.9396>

13. van der Ven, A. J., Schoondermark-van de Ven, E. M., Camps, W., Melchers, W. J., Koopmans, P. P., van der Meer, J. W., & Galama, J. M. (1996). Anti-toxoplasma effect of pyrimethamine, trimethoprim and sulphonamides alone and in combination: implications for therapy. *The Journal of antimicrobial chemotherapy*, 38(1), 75–80. <https://doi.org/10.1093/jac/38.1.75>
14. Peyron, F., L'ollivier, C., Mandelbrot, L., Wallon, M., Piarroux, R., Kieffer, F., Hadjadj, E., Paris, L., & Garcia-Meric, P. (2019). Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. *Pathogens (Basel, Switzerland)*, 8(1), 24. <https://doi.org/10.3390/pathogens8010024>
15. Mandelbrot L. (2020). Congenital toxoplasmosis: What is the evidence for chemoprophylaxis to prevent fetal infection?. *Prenatal diagnosis*, 40(13), 1693–1702. <https://doi.org/10.1002/pd.5758>
16. Desmots, G., & Couvreur, J. (1974). Toxoplasmosis in pregnancy and its transmission to the fetus. *Bulletin of the New York Academy of Medicine*, 50(2), 146–159
17. Peyron, F., Wallon, M., Liou, C., & Garner, P. (2000). Treatments for toxoplasmosis in pregnancy. *The Cochrane database of systematic reviews*, 1999(2), CD001684. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001684>
18. Gilbert, R., Gras, L., & European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (2003). Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 110(2), 112–120. [https://doi.org/10.1016/s1470-0328\(02\)02325-x](https://doi.org/10.1016/s1470-0328(02)02325-x)
19. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaud, R., Leproust, S., Chêne, G., & Gilbert, R. (2007). Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet (London, England)*, 369(9556), 115–122. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60072-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60072-5)
20. Prusa, A. R., Kasper, D. C., Pollak, A., Gleiss, A., Waldhoer, T., & Hayde, M. (2015). The Austrian Toxoplasmosis Register, 1992-2008. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 60(2), e4–e10. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu724>
21. Campello Porto, L., & Duarte, E. C. (2012). Association between the risk of congenital toxoplasmosis and the classification of toxoplasmosis in pregnant women and prenatal treatment in Brazil, 1994-2009. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 16(7), e480–e486. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2012.01.016>
22. Hotop, A., Hlobil, H., & Gross, U. (2012). Efficacy of rapid treatment initiation following primary *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 54(11), 1545–1552. <https://doi.org/10.1093/cid/cis234>
23. Valentini, P., Buonsenso, D., Barone, G., Serranti, D., Calzedda, R., Ceccarelli, M., Speziale, D., Ricci, R., & Masini, L. (2015). Spiramycin/cotrimoxazole versus pyrimethamine/sulfonamide and spiramycin alone for the treatment of toxoplasmosis in pregnancy. *Journal of perinatology : official journal of the California Perinatal Association*, 35(2), 90–94. <https://doi.org/10.1038/jp.2014.161>
24. Wallon, M., Peyron, F., Cornu, C., Vinault, S., Abrahamowicz, M., Kopp, C. B., & Binaquet, C. (2013). Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 56(9), 1223–1231. <https://doi.org/10.1093/cid/cit032>

25. Mandelbrot L. (2012). Prévention de la transmission mère-enfant de la toxoplasmose : perspectives [Prevention of mother-to-child transmission of toxoplasmosis: perspectives]. *Gynécologie, obstétrique & fertilité*, 40(10), 591–598. <https://doi.org/10.1016/j.gyobfe.2012.07.033>
26. Cortina-Borja, M., Tan, H. K., Wallon, M., Paul, M., Prusa, A., Buffolano, W., Malm, G., Salt, A., Freeman, K., Petersen, E., Gilbert, R. E., & European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT) (2010). Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS medicine*, 7(10), e1000351. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000351>
27. Kieffer, F., Wallon, M., Garcia, P., Thulliez, P., Peyron, F., & Franck, J. (2008). Risk factors for retinochoroiditis during the first 2 years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 27(1), 27–32. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e318134286d>
28. Phan, L., Kasza, K., Jalbrzikowski, J., Noble, A. G., Latkany, P., Kuo, A., Mieler, W., Meyers, S., Rabiah, P., Boyer, K., Swisher, C., Mets, M., Roizen, N., Cezar, S., Remington, J., Meier, P., McLeod, R., & Toxoplasmosis Study Group (2008). Longitudinal study of new eye lesions in treated congenital toxoplasmosis. *Ophthalmology*, 115(3), 553–559.e8. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.06.022>
29. Faucher, B., Garcia-Meric, P., Franck, J., Minodier, P., Francois, P., Gonnet, S., Lollivier, C., & Piarroux, R. (2012). Long-term ocular outcome in congenital toxoplasmosis: a prospective cohort of treated children. *The Journal of infection*, 64(1), 104–109. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2011.10.008>
30. McLeod, R., Boyer, K., Karrison, T., Kasza, K., Swisher, C., Roizen, N., Jalbrzikowski, J., Remington, J., Heydemann, P., Noble, A. G., Mets, M., Holfels, E., Withers, S., Latkany, P., Meier, P., & Toxoplasmosis Study Group (2006). Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: the National Collaborative Chicago-Based, Congenital Toxoplasmosis Study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 42(10), 1383–1394. <https://doi.org/10.1086/501360>
31. Muñoz Batet, C., Guardiola Llobet, C., Juncosa Morros, T., Viñas Domenech, L., Sierra Soler, M., Sanfeliu Sala, I., Bosch Mestres, J., Dopico Ponte, E., Lite Lite, J., Matas Andreu, L., Juste Sánchez, C., & Barranco Romeu, M. (2004). Toxoplasmosis y embarazo. Estudio multicéntrico realizado en 16.362 gestantes de Barcelona [Toxoplasmosis and pregnancy. Multicenter study of 16,362 pregnant women in Barcelona]. *Medicina clinica*, 123(1), 12–16. [https://doi.org/10.1016/s0025-7753\(04\)74396-1](https://doi.org/10.1016/s0025-7753(04)74396-1)
32. Binquet, C., Wallon, M., Quantin, C., Gadreau, M., & Peyron, F. (2002). Evaluation de stratégies de prévention de la toxoplasmose congénitale: revue critique des études médico-économiques [Evaluation of prevention strategies for congenital toxoplasmosis: a critical review of medico-economic studies]. *Revue d'épidémiologie et de sante publique*, 50(5), 475–487.
33. Prusa, A. R., Kasper, D. C., Sawers, L., Walter, E., Hayde, M., & Stillwaggon, E. (2017). Congenital toxoplasmosis in Austria: Prenatal screening for prevention is cost-saving. *PLoS neglected tropical diseases*, 11(7), e0005648. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0005648>
34. Stillwaggon, E., Carrier, C. S., Sautter, M., & McLeod, R. (2011). Maternal serologic screening to prevent congenital toxoplasmosis: a decision-analytic economic model. *PLoS neglected tropical diseases*, 5(9), e1333. <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0001333>
35. Binquet, C., Lejeune, C., Seror, V., Peyron, F., Bertaux, A. C., Scemama, O., Quantin, C., Béjean, S., Stillwaggon, E., & Wallon, M. (2019). The cost-effectiveness of neonatal versus prenatal screening for congenital toxoplasmosis. *PLoS one*, 14(9), e0221709. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.02217>

Autores

Toxoplasmosis congénita enfermedad de declaración obligatoria (EDO), situación actual en España



Rosa Mª Cano Portero

Departamento de Enfermedades Transmisibles
Centro Nacional de Epidemiología
Instituto Salud Carlos III
Madrid

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina, UCM. Funcionaria por oposición al cuerpo de Médicos Asistenciales de Sanidad Nacional desde 1987. En 1997 formó parte de la primera promoción de la formación en Epidemiología de Intervención que organizó el ISCIII en colaboración con los Centros para el Control de Enfermedades (CDC) de EE. UU. y la Escuela Nacional de Sanidad. Desde el año 1984 desempeña tareas relacionadas con la vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles, primero en el Ministerio de Sanidad y luego en el Centro Nacional de Epidemiología del ISCIII. En la actualidad, ocupa el puesto de trabajo de Jefa de Área de la Unidad de Análisis de datos en vigilancia epidemiológica en el CNE. Su desempeño profesional tiene que ver con el análisis de datos de vigilancia epidemiológica, evaluación de los procedimientos y protocolos de vigilancia y el apoyo técnico en tareas relacionadas con la vigilancia de enfermedades transmisibles en la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE) y también como punto de contacto para el ECDC para enfermedades como tuberculosis, legionelosis y enfermedad



Rosa Mª Estévez Reboredo

Unidad de Zoonosis
Centro Nacional de Epidemiología
Instituto Salud Carlos III
Madrid

Doctora en Ciencias Veterinarias y Diplomada en Salud Pública. Funcionaria de carrera del Cuerpo Superior de Sanitarios Locales de Castilla la Mancha y Funcionaria de carrera del Cuerpo Nacional Veterinario. Ha realizado actividades de investigación en la UCM y como Veterinaria de Oficina Comarcal Agraria. Fue Jefe de Sección del Área de Gestión y Procedimientos del Departamento de Medicamentos Veterinarios de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y, actualmente, es Jefa de Sistemas de Información Microbiológica y responsable de la Unidad de zoonosis dentro del Área de Análisis de Vigilancia Epidemiológica del Centro Nacional de Epidemiología del ISCIII.

Toxoplasma gondii, animales y medio ambiente: principales vías de transmisión



Guadalupe Miró Corrales

Departamento Sanidad Animal
Facultad de Veterinaria
Universidad Complutense de Madrid
Madrid

Licenciada y Doctora en Veterinaria por la UCM. Diplomada por el Colegio Europeo de Veterinarios Parasitólogos. Catedrática de Sanidad Animal de la Facultad de Veterinaria de Madrid (UCM). Responsable de la Consulta de Patología Infecciosa y Parasitaria del Hospital Clínico Veterinario de Madrid. Miembro fundador y Presidenta del grupo internacional de expertos en leishmaniosis canina y felina, LEISHVET. Representante española en *European Scientific Council Companion Animal Parasites* (ESCCAP) y Presidenta de la delegación española (ESCCAP España). Se ha especializado en la epidemiología y control de las principales enfermedades vectoriales y zoonosis de los animales de compañía. Dirige el laboratorio de investigación y diagnóstico Pet-Parasite Lab de la UCM. Autora de numerosas publicaciones indexadas, libros y monografías científicas relacionadas con su investigación (enfermedades parasitarias e infecciosas de los animales de compañía) y docencia.



Ana Montoya Matute

Departamento de Sanidad Animal
Facultad de Veterinaria
Universidad Complutense de Madrid
Madrid

Licenciada (2001) y Doctora (2007) en Veterinaria por la UCM. Actualmente, trabaja como Profesor Contratado Doctor en el Dpto. de Sanidad Animal de la Facultad de Veterinaria (UCM). Además, participa como profesora en la consulta de especialidad de Patología infecciosa y Parasitaria y en el laboratorio de diagnóstico parasitológico del Hospital Clínico Veterinario de la UCM. Es la responsable del Servicio de diagnóstico del laboratorio de *PetParasiteLab* de la UCM dirigido por la Prof. Guadalupe Miró Corrales del Departamento de Sanidad Animal de la Facultad de Veterinaria (UCM). Ha participado en numerosos proyectos y contratos de investigación. Tiene experiencia en ensayos clínicos, estudios epidemiológicos, de control, diagnóstico, y caracterización de parásitos de interés zoonótico. Es Diplomada por el Colegio Europeo de Veterinarios Parasitólogos (EVPC). Es miembro del equipo de investigación de la UCM EPICONTROL-Carnívoros, de la Sociedad Española de Parasitología (SOCEPA) y de ESCCAP España, siendo la secretaria de la asociación en la actualidad.

Toxoplasmosis en la mujer, consulta pregestacional y prevención primaria



María de la Calle

Servicio de Obstetricia y Ginecología

H. U. La Paz

Madrid

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Facultad Complutense de Madrid con el premio Extraordinario Fin de carrera. Doctor en Ginecología y Obstetricia por la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid con el premio Extraordinario de Tesis. Realizó la residencia en Obstetricia y Ginecología en el Hospital Universitario La Paz, donde trabajó como adjunta por más de 20 años. Experta en gestaciones múltiples e infecciones perinatales. Profesora de la Escuela Nacional de matronas desde el año 2005 hasta el año 2019. Fue coordinadora de Obstetricia y tutora de residentes en el Hospital La Paz. Profesora Asociada de la Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid, desde el año 2005. Dirigió tesis y trabajos de fin de grado. Actualmente, es Jefe de Sección de Obstetricia, dirige la Sección de Embarazos de Alto Riesgo del Hospital La Paz. Publica con regularidad en revistas nacionales e internacionales. Participa como ponentes en congresos nacionales e internacionales. Es investigadora de ensayos clínicos. Es autora de los libros: “Embarazada de gemelos”, “La dieta de la fertilidad y el embarazo”, “Ser madre a los 40 y más” y “El embarazo semana a semana”. Forma parte de la junta directiva de la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia.

Tratamiento de la toxoplasmosis en la mujer embarazada y de la infección fetal



Anna Goncé

Servicio de Medicina Materno-fetal

BCNatal-Hospital Clínic

Universitat de Barcelona

Barcelona

Doctora en Medicina, y profesora asociada de la Universidad de Barcelona, es Médico Consultor en Medicina Materno-Fetal de BCNatal (Centro de Medicina Materno-Fetal de Barcelona. Hospital Clínic, Hospital Sant Joan de Déu). Es responsable de la Unidad de Infecciones Perinatales y su principal interés investigador son las infecciones del grupo TORCH y las vacunas durante el embarazo. Es miembro de la ECCI (European Congenital Cytomegalovirus Initiative) y actualmente dirige 2 proyectos de tesis doctoral sobre infección congénita por CMV.

Aspectos generales de la infección congénita por *T. gondii* en el niño



Fernando Baquero Artigao

Servicio de Pediatría
Hospital U. La Paz
Madrid

Coordinador de la Unidad de Enfermedades Infecciosas del Servicio de Pediatría hospitalaria, Infecciosas y Tropicales del Hospital Universitario La Paz en Madrid, Vicepresidente de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y profesor y tutor del Magister de Infectología Pediátrica de la UCM, fundador y coordinador del grupo de Infección Congénita y Perinatal de la SEIP (hasta 2018) y miembro del comité científico de las redes nacionales de citomegalovirus (REDICCMV), virus herpes neonatal (HerpNet) y toxoplasmosis congénita (REIV-Toxo). Ha coordinado los documentos de consenso nacionales (AEP/SEIP) sobre diagnóstico y tratamiento de infección congénita por CMV, Herpes simplex, virus Zika, tuberculosis y toxoplasmosis.

Toxoplasmosis ocular, consecuencias a largo plazo de la toxoplasmosis congénita



Nieves Martín-Begué

Unidad de Oftalmología Pediátrica
Hospital U. Vall d'Hebron
Barcelona

Licenciada en Medicina y Cirugía por la Universitat Autònoma de Barcelona en el año 1994. Se formó como oftalmólogo dentro del programa MIR en la Ciutat Sanitària i Universitària de Bellvitge entre los años 1995 y 1998. Obtuvo el doctorado en cirugía por la Universitat Autònoma de Barcelona el año 2010.

Desde el año 1999 ejerce como médico adjunto de oftalmología pediátrica en el Hospital Universitari Vall d'Hebron.

Proyecto REIV-TOXO: estudio de toxoplasmosis congénita en España



Clara Carreras-Abad

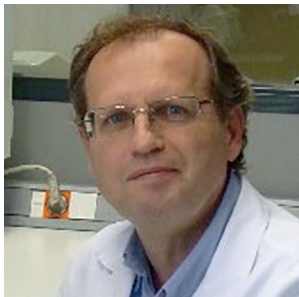
Servicio de Pediatría

Hospital U. Germans Trias i Pujol

Badalona

Pediatra del área de enfermedades infecciosas y salud internacional del Hospital Universitario Germans Trias i Pujol (Badalona). Profesora asociada de la Universidad Autónoma de Barcelona y Academic Visitor en la St George's University of London donde ha realizado trabajos de investigación relacionados con enfermedad invasiva por *S. agalactiae*. Miembro de la red nacional de citomegalovirus congénito (REDICCMV) y co-coordinadora de la red estatal de investigación en toxoplasmosis congénita (REIV-TOXO) gracias a una beca del Hospital Universitario Vall d'Hebron.

El diagnóstico convencional de la toxoplasmosis en la embarazada y niño



José Alfredo Pérez Rivilla

Servicio de Microbiología

Hospital U. 12 Octubre

Madrid

Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Alcalá de Henares en 1983. Formación posgraduada: M.I.R. de Microbiología y Parasitología (vía M.I.R.) en el Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid (1986-1989). Actividad profesional actual: responsable del Laboratorio de Serología desde 2013 y del laboratorio de Micología (2010-2013), en el servicio de Microbiología del Hospital Universitario 12 de Octubre. Actividad profesional previa: facultativo especialista, responsable del Laboratorio de Serología del Servicio de Microbiología del Hospital Universitario de Móstoles (1989-20109). Experiencia docente e investigadora: colaborador en los programas docentes de Formación Sanitaria Especializada de residentes de la especialidad de Microbiología y Parasitología en el Hospital de Móstoles (tutor de residentes de la especialidad, 1999-2006) y desde 2010, en el Hospital Universitario 12 de Octubre. Colaborador en docencia práctica de estudiantes de la Facultad de Medicina de la UCM, siendo actualmente profesor asociado del Departamento de Medicina. Ha participado en proyectos de investigación competitiva en el campo de las hepatitis virales y de la infección congénita por citomegalovirus.

Diagnóstico de referencia de la toxoplasmosis y nuevas técnicas diagnósticas.



Isabel de Fuentes Corripio

Unidad de Toxoplasmosis y Protozoos intestinales

Laboratorio de Referencia e Investigación en Parasitología, Centro Nacional de Microbiología

Instituto Salud Carlos III

Majadahonda, Madrid

Investigadora titular y Responsable de la Unidad de Toxoplasmosis y Protozoos intestinales del Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación. Doctora en Veterinaria por la Universidad Complutense de Madrid (UCM). Parasitóloga, Diplomada en Sanidad y Máster en Salud Pública (Escuela Nacional de Sanidad). Sus líneas de actividad e investigación están centradas en el diagnóstico y referencia de enfermedades originadas por *Toxoplasma gondii*, Protozoos intestinales y Amebas de vida libre patógenas, con métodos parasitológicos, inmunológicos y moleculares aplicados a estudios de detección, epidemiología y control, en apoyo al Sistema Nacional de Salud. Participación en diferentes proyectos de investigación nacionales e internacionales. Colaboradora del Grupo Español para el estudio de la toxoplasmosis congénita. Colaboración con el European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) y participación en Redes nacionales y europeas como la Red de Investigación Cooperativa en Enfermedades Tropicales (RICET), Iberian network of laboratories of biological alert (IB-BIOALERTNET), Med-Vet-Net for Prevention and Control of Zoonoses. Miembro de la Sociedad Española de Medicina Tropical y Salud Internacional (SEM-TSI) y de la Sociedad Española de Parasitología (SOCEPA). Autora de numerosas publicaciones científicas indexadas y capítulos de libros. Actividad docente como profesora en cursos de la Escuela Nacional de Sanidad y Másters de la UCM y Universidad de Alcalá de Henares (UAH). Directora de tesis doctorales, trabajos de fin de Máster y de fin de grado de la UCM, UAH y de otras universidades.

Inmunidad y vacunas frente a *Toxoplasma gondi*



José Miguel Rubio Muñoz,

Unidad de Malaria y Parasitosis Emergentes

Laboratorio de Referencia e Investigación en Parasitología, Centro Nacional de Microbiología

Instituto de Salud Carlos III

Majadahonda, Madrid

José Miguel Rubio (Madrid) Doctor en Biología por la Universidad Autónoma de Madrid (1992). Desde 1998 es miembro del Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), donde formo parte del grupo fundador del Centro Nacional de Medicina Tropical (2003-2006) y actualmente es Científico Titular de OPIs y Responsable de la Unidad de Malaria y Parasitosis Emergentes del Centro Nacional de Microbiología. Forma parte del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Infecciosas (CIBERINFEC/ISCIII). Además es Científico Visitante del Centro Leonidas e Marie Dean (FIOCRUZ, Manaus, Amazonas, Brasil), Consultor Externo de los Departamentos de Parasitología de la Universidad del Cairo (Egipto) y del Centro de Investigación Médica (MRC) de Kuala Lumpur (Malasia) En este periodo ha publicado más de 100 artículos en revistas internacionales, 10 capítulos de libros y ha sido coeditor de dos libros dentro del área de malaria, medicina tropical y enfermedades olvidadas.

Durante su carrera científica ha sido científico visitante en diferentes instituciones europeas (1989-1992: Universidad de Norwich, Reino Unido; 1993-1994 Universidad de “La Sapienza” de Roma, Italia e Instituto de Biología Molecular y Biotecnología en Creta, Grecia; y, 1995-1997 Universidad de Wageningen, Países Bajos) y pertenece o ha pertenecido a diferentes comités nacionales e internacionales: Miembro del grupo de expertos para el control de malaria del Centro de Control de Enfermedades Europeo (ECDC) desde 2011; Experto-Evaluador para los programas de salud de la Comisión Europea desde 2004; Representante español (comisionado por el ISCIII y el MSC) en el Comité Científico Técnico del TDR (OMS) 2007-2008; Adjunto Focal Point español para microbiología en el Centro de Control de Enfermedades Europeo (ECDC) desde 2012 hasta 2020; y, miembro del Comité de Ética para la Investigación del ISCIII hasta 2019.



María Delmans Flores

Laboratorio de Referencia e Investigación en Parasitología, Centro Nacional de Microbiología

Instituto de Salud Carlos III/ Fundación Mundo Sano

Majadahonda, Madrid

Licenciada en Bioquímica por la Universidad Mayor de San Andrés, La Paz-Bolivia, donde fue docente de Parasitología, Bioquímica y Biología Molecular. Investigadora en el Institut de recherche pour le développement (IRD), La Paz-Bolivia. Doctora en Microbiología y Parasitología por la Universidad Complutense de Madrid. Actualmente es investigadora científica de la Fundación Mundo Sano, asociada a la Unidad de Leishmaniasis y Enfermedad de Chagas del Laboratorio de

Referencia e Investigación en Parasitología del Centro Nacional de Microbiología del ISCIII. Mantiene una actividad docente participando en diversos cursos de la Escuela Nacional de Sanidad, el Máster de Parasitología de la UCM y el Máster de Parasitosis Tropicales de la Universidad de Valencia. Especialista en el desarrollo de herramientas de diagnóstico y seguimiento serológico y molecular de la Enfermedad de Chagas. Tiene numerosas publicaciones tanto en revistas nacionales como internacionales, así como en capítulos de libros. Participante en el Programa Nacional de Control de Calidad, (PNCQ, Rio de Janeiro, Brasil). Programa Trypanosoma cruzi Quality Assurance. Control de calidad externo. Asesora en el desarrollo de nuevas técnicas serológicas y moleculares frente a diversos parásitos. Miembro del Grupo de Estudio de Chagas de la Comunidad de Madrid, del Grupo de Estudio de Patologías Importadas de la SEIMC. Coordinadora de la Red de Laboratorios de la Enfermedad de Chagas en España.

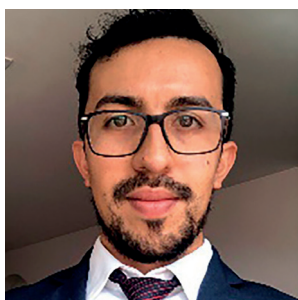
El cribado de la toxoplasmosis congénita: Panorama internacional



Jorge Enrique Gómez Marín

Centro de Investigaciones Biomédicas , Colombia
Universidad del Quindío
Armenia, Quindío, Colombia

Profesor Titular de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Quindío. Director del Grupo de Parasitología Molecular (GEPAMOL). Investigador Senior. Experto FAO y OMS en parasitología. Médico egresado de la Universidad del Quindío con Maestría en Biomedicina Tropical del Instituto de Medicina Tropical de Amberes (Bélgica), Doctorado en Biología Parasitaria de la Universidad de Reims (Francia), Postdoctorado en Espectroscopia Biomolecular, Instituto de Biomoléculas de la Universidad de Reims (Francia). Actualmente Profesor de la Universidad del Quindío y Director del Grupo de Parasitología Molecular. Autor de numerosos artículos científicos, libros y capítulos de libros. Director de tesis de Maestría y Doctorales, ha obtenido premios nacionales e internacionales de investigación (Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y Fundación Panamericana de la Salud). Presidente (2011-2013) de la Asociación Colombiana de Infectología, miembro de la Asociación Colombiana de Parasitología y Medicina Tropical y de la Academia Colombiana de Medicina y miembro honorario de la Asociación Bogotana de Obstetricia y Ginecología. Ha sido pionero en métodos bioinformáticos, y con su grupo de trabajo ha realizado anotaciones de varios genes de *Toxoplasma* investigando en las áreas del diagnóstico y la epidemiología molecular. Sus estudios en el tema de la toxoplasmosis han permitido conocer la magnitud del problema de la forma congénita en Colombia, lo que ha propiciado la creación de programas de control. Ha realizado estudios de toxoplasmosis ocular y caracterización de cepas del parásito. Actualmente trabaja en el desarrollo de candidatos vacunales para toxoplasmosis utilizando estrategia de vacunología reversa.



Daniel Celis Giraldo

Médico investigador del grupo GEPAMOL (Grupo de Estudio en Parasitología Molecular) de la Universidad del Quindío , Colombia
Programa jóvenes investigadores de Minciencias 2019-2021
Proyecto Internacional de Vacunas Solidaridad, Organización mundial de la Salud (OMS)



Manuela Mejía Oquendo

Médico investigador del grupo GEPAMOL (Grupo de Estudio en Parasitología Molecular) de la Universidad del Quindío , Colombia
Programa jóvenes investigadores de Minciencias 2019-2021
Proyecto Internacional de Vacunas Solidaridad, Organización mundial de la Salud (OMS)

¿Cribado sí o cribado no?



Borja Guarch Ibáñez

Servicio de Pediatría

Hospital Universitario de Girona Dr. Josep Trueta

Universidad de Girona (UDG)

Girona

Infectólogo pediátrico responsable de las infecciones congénitas y neonatales del Hospital Universitari de Girona Dr. Josep Trueta. También ejerce de profesor asociado de la Universidad de Girona (UDG). Fue el creador en el año 2018 de la Red Nacional de Toxoplasmosis Congénita (REIV-TOXO). Participa como investigador en otras redes de investigación nacionales de infecciones congénitas y es autor de artículos científicos de relevancia. Miembro de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y de la Sociedad Europea de Infectología pediátrica (ESPID). En la actualidad está realizando la tesis doctoral “Caracterización de la situación actual de la toxoplasmosis congénita y de su cribado en España”.



M. Antoinette Frick

Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias de Pediatría

Hospital Universitario Vall d’Hebron

Barcelona

Formación como pediatra en el año 2009 en el Hospital Universitario Vall d’Hebron. Máster de Infectología Pediátrica de la Universidad Autónoma de Barcelona en 2009. Formación con la Diplomatura en Medicina y Parasitología Tropical en la Universidad de Barcelona en el año 2010 y el Título de Experto Universitario en Vacunas en la práctica clínica de la UCM en 2012-2013. Tras cinco años de experiencia como adjunta en pediatría, desde el año 2014 es investigadora del Vall d’Hebron Institut de Recerca y trabaja en la Unidad de Patología Infecciosa e Inmunodeficiencias Primarias del Hospital Universitario Vall d’Hebron con especial dedicación a las infecciones congénitas y neonatales, así como coordinando el nodo 2 de la red CoRISpe de VIH pediátrico en Cataluña y Baleares, contando con importantes aportaciones en revistas científicas.

Epílogo

Este libro se ha centrado en el estudio de la Toxoplasmosis congénita con la perspectiva de “Una sola salud”.

«Una sola salud» es un enfoque unificador integrado que procura equilibrar y optimizar de manera sostenible la salud de las personas, los animales y los ecosistemas.

El enfoque reconoce que la salud de las personas, los animales domésticos y salvajes, las plantas y el medio ambiente en general (incluidos los ecosistemas) están estrechamente relacionados y son interdependientes.

Este enfoque interpela a múltiples sectores, disciplinas y comunidades en diversos niveles de la sociedad, con miras a trabajar conjuntamente para promover el bienestar y neutralizar las amenazas para la salud y los ecosistemas y, al mismo tiempo, hacer frente a la colectiva necesidad de agua potable, energía y aire, alimentos sanos y nutritivos; tomar medidas relativas al cambio climático; y contribuir al desarrollo sostenible.

Declaración conjunta de la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO), la Oficina Internacional de Epizootias (OIE), el Programa de las Naciones Unidas para el Medio Ambiente (PNUMA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS). Estas organizaciones apoyaron la definición operacional de «Una sola salud» formulada por el Cuadro de Expertos de Alto Nivel para el Enfoque de «Una sola salud» (OHHLEP), cuyos miembros representan una amplia gama de sectores científicos y normativos de todo el mundo.

<https://www.who.int/es/news/item/01-12-2021-tripartite-and-uneep-support-ohhlep-s-definition-of-one-health>

Agradecimientos

Queremos agradecer a todos los profesionales de la salud su interés por ampliar el conocimiento en una enfermedad tan prevalente, pero a veces olvidada, como es la toxoplasmosis.

A los autores el esfuerzo por transmitir sus conocimientos de forma concreta, clara y asequible, que ha permitido conseguir un libro ameno y con fundamento. Esperamos que haciendo realidad los objetivos planteados.

Al Grupo Español de Trabajo en Toxoplasmosis (GET-TOXO), a los investigadores y profesionales de la Red Estatal de Investigación en Toxoplasmosis Congénita (REIV-TOXO) y a todos los investigadores de los distintos ámbitos, desde la medicina, pediatría, ginecología, microbiología, veterinaria, investigación básica y salud pública, involucrados en los distintos campos de estudio e investigación de la toxoplasmosis, sus esfuerzos por conseguir avances y herramientas que confiamos que permitan mejoras sustanciales frente a la enfermedad.

A la Dirección General de Salud Pública del Ministerio de Sanidad, su interés por estos estudios que serán de utilidad para la implementación de las adecuadas medidas de actuación y control.

Al Proyecto de Investigación en Salud “Toxoplasmosis congénita en España: Estudio colaborativo multidisciplinar sobre la situación epidemiológica actual, retos y propuestas de mejora en prevención y diagnóstico” (FIS AESI PI21CIII/00031 ISCIII, Ministerio Ciencia e Innovación) el impulso y apoyo a la edición de este libro.

Finalmente, queremos agradecer a la Dirección de Centro Nacional de Microbiología y a la Dirección del Instituto de Salud Carlos III su respaldo al proyecto y a la realización de esta obra.

