

TOXOPLASMOSIS GESTACIONAL: REVISIÓN NARRATIVA

GESTATIONAL TOXOPLASMOSIS: NARRATIVE REVIEW

 Franklin José Espitia De La Hoz

RESUMEN

Introducción. Introducción. La toxoplasmosis gestacional tiene como principal preocupación, el potencial riesgo de transmisión vertical, con la nefasta morbilidad e incluso muerte fetal. **Objetivo.** Revisar el enfoque diagnóstico y terapéutico de la toxoplasmosis gestacional, y caracterizar las intervenciones para la prevención de las complicaciones de la toxoplasmosis fetal. **Materiales y métodos.** Se hizo una revisión de la literatura científica en diferentes bases de datos electrónicas (Medline, Central, Embase, entre otras), a través de términos de búsqueda libres y estandarizados; publicados en español o inglés entre junio de 1973 y mayo de 2023. Asimismo, se abordaron las guías de manejo de Colombia y de diferentes países. **Resultados.** El toxoplasma gondii puede transmitirse a los humanos por tres vías: a) ingestión de carne infectada cruda o cocinada inadecuadamente; b) ingestión de ooquistes; c) gestante recién infectada que transmite la infección al feto. El enfoque diagnóstico debe incluir la detección de IgG, IgM e IgA anti-Toxoplasma. El tratamiento durante la gestación reduce alrededor de un 50% la infección fetal. La espiramicina se usa en la profilaxis para prevenir la infección fetal. La combinación de pirimetamina y sulfadiazina, es el estándar de oro para tratar la toxoplasmosis congénita. Las medidas higiénico-dietéticas son efectivas y aplicables en prevención primaria para disminuir la toxoplasmosis gestacional con el fin de evitar la toxoplasmosis congénita y sus potenciales consecuencias. **Conclusiones.** La gestante con Toxoplasma gondii requiere un abordaje integral por parte del equipo de salud tratante; la atención debe iniciarse desde el momento de ingreso de la paciente a la cita preconcepcional o en el primer control prenatal, con el propósito de prevenir la transmisión madre-hijo y/o de las potenciales complicaciones de la toxoplasmosis congénita.

Palabras clave: Toxoplasmosis Congénita; Embarazo; Infecciones; Diagnóstico; Terapéutica. (Fuente: MeSH-NLM).

ABSTRACT

Introduction. Gestational toxoplasmosis has as its main concern the potential risk of vertical transmission, with disastrous morbidity and even fetal death. **Objective.** Review the diagnostic and therapeutic approach to gestational toxoplasmosis and characterize interventions for the prevention of complications of fetal toxoplasmosis. **Materials and methods.** a review of the scientific literature was carried out in different electronic databases (Medline, Central, Embase, among others), through free and standardized search terms; published in Spanish or English between June 1973 and May 2023. Likewise, the management guides of Colombia and different countries were addressed. **Results.** Toxoplasma gondii can be transmitted to humans by three routes: a) ingestion of raw or improperly cooked infected meat; b) ingestion of oocysts; c) newly infected pregnant woman who transmits the infection to the fetus. The diagnostic approach should include the detection of anti-Toxoplasma IgG, IgM and IgA. Treatment during pregnancy reduces fetal infection by around 50%. Spiramycin is used prophylactically to prevent fetal infection. The combination of pyrimethamine and sulfadiazine is the gold standard for treating congenital toxoplasmosis. Hygienic-dietary measures are effective and applicable in primary prevention to reduce gestational toxoplasmosis in order to avoid congenital toxoplasmosis and its potential consequences. **Conclusions.** Pregnant women with Toxoplasma gondii require a comprehensive approach by the treating health team; Care should begin from the moment the patient enters the preconception appointment or at the first prenatal check-up, with the purpose of preventing mother-child transmission and/or potential complications of congenital toxoplasmosis.

Key words: Toxoplasmosis, Congenital; Pregnancy; Infections; Diagnosis; Therapeutics. (Source: MeSH-NLM).

INTRODUCCIÓN

La toxoplasmosis está distribuida por todo el mundo, se presenta en varias especies de sangre caliente, incluido el hombre; es causada por el parásito intracelular obligado conocido como *Toxoplasma gondii*, un importante patógeno zoonótico y veterinario de carácter

cosmopolita; cuya principal vía de transmisión es la ingestión de agua o alimentos contaminados con quistes del parásito¹.

Su presentación clínica es principalmente asintomática o leve en individuos inmunocompetentes; sin embargo, puede causar serios problemas en pacientes

¹ Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, Colombia

^a Especialista en Ginecología y Obstetricia

Citar como: Espitia de la Hoz FJ. Toxoplasmosis gestacional: Revisión Narrativa. Rev Peru Investig Matern Perinat. 2024; 13(1): 44-57. DOI: <https://doi.org/10.33421/inmp.2024372>

inmunodeprimidos y en los fetos o neonatos de madres que tuvieron la infección primaria durante el embarazo (2,3).

La gravedad de la enfermedad en el feto o el recién nacido, depende de la edad gestacional en que la madre se infectó, de la carga parasitaria, la virulencia de la cepa y del sistema inmunitario de la mujer(4).

La infección congénita puede desencadenar aborto espontáneo, malformaciones fetales, parto prematuro, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) y/o muerte fetal(5).

En las manifestaciones clínicas se destacan síntomas leves o graves consecuencias como: retinocoroiditis, hidrocefalia, microcefalia, retraso mental e incluso la muerte del neonato; algunos casos pueden no mostrar evidencia de infección al nacer, pero desarrollan síntomas clínicos tardíos, lo que resulta en secuelas neurológicas y oculares. La tríada clásica de la toxoplasmosis congénita es la presencia de coriorretinitis, hidrocefalia y calcificaciones cerebrales(6).

Se asume que casi un tercio de la población mundial se ha expuesto al parásito *toxoplasma gondii*(7); cuya prevalencia oscila entre el 50% y el 80% en América del Sur y Central, respectivamente(8).

Los felinos son los huéspedes definitivos productores de ooquistes, los cuales son eliminados en las heces(9). En los seres humanos, el *toxoplasma gondii* se adquiere comúnmente por ingestión oral de quistes tisulares que contienen bradizoítos, también por ingestión de ooquistes que contienen esporozoítos producto del ciclo sexual en el intestino de gatos(1). Los ooquistes resisten las duras condiciones ambientales y son-ente infecciosos. El parásito puede transmitirse por transmisión vertical en la forma de taquizoíto de rápido crecimiento(8,9).

Los síntomas clínicos de la infección por *toxoplasma gondii* son inespecíficos y poco fiables para el diagnóstico; solo cerca del 30% de las gestantes expresan sintomatología(8,10). El diagnóstico tradicional de la infección generalmente depende de bioensayos y pruebas serológicas, con las limitaciones propias en la detección (IgG: 75%; especificidad: 84%; Valor Predictivo Positivo (VPP): 64%; Valor Predictivo Negativo (VPN): 90%. IgM: sensibilidad: 40%; especificidad: 96%; VPP: 71%; VPN: 88%)(11,12). Sin embargo, el rastreo de la infección por métodos moleculares como la PCR (del inglés Polymerase Chain Reaction: reacción en cadena de la polimerasa), en el líquido amniótico, es más atractiva, debido a su alta sensibilidad (65% al 92%) y especificidad (98% al 100%) con VPN: 98,5% y VPP: 76,5%, si se realizaba hasta cinco semanas después del diagnóstico materno; reconociéndose

como una herramienta de diagnóstico esencial para la toxoplasmosis congénita(13).

El tratamiento prenatal se ofrece a mujeres gestantes con evidencia de seroconversión en el embarazo, mediante el uso de la espiramicina o pirimetamina + sulfonamida(14,15).

El abordaje de la gestante infectada por el *toxoplasma gondii* debe realizarse en el control prenatal, ya que se pueden efectuar intervenciones para prevenir las potenciales complicaciones de la infección en el feto. Lo ideal es conocer la "toxo-susceptibilidad" previo a la gestación, de ahí la importancia de la consulta preconcepcional. Es por esto que el objetivo de esta investigación consistió en revisar el abordaje diagnóstico y terapéutico de la gestante con infección por *toxoplasma gondii*, así como de las recomendaciones e intervenciones para la prevención de la enfermedad materno-fetal y de sus potenciales complicaciones.

Materiales y métodos

El propósito de esta revisión narrativa es el de convertirse en una herramienta para los profesionales involucrados en el cuidado de la mujer gestante, en especial de aquellas que se encuentran con menor oportunidad de atención especializada. La pregunta final de investigación de este estudio se esquematiza en la tabla 1.

Tabla 1. Estructura PICOT de la pregunta de evaluación

Estructura PICOT de la pregunta de evaluación	
P	Mujeres con toxoplasmosis gestacional
I	Tratamiento de la toxoplasmosis fetal
C	Espiramicina, Pirimetamina/Sulfadiazina
O	¿Disminuye la mortalidad o complicaciones fetales?
T	De acuerdo con lo reportado en los estudios

La toxoplasmosis gestacional es una de las infecciones parasitarias más comunes que amenazan la salud pública en el mundo(1). Debido a la región geográfica y a las condiciones climáticas de nuestro país, siendo propicio para la fácil propagación del parásito, la pregunta final de esta revisión sistemática es: ¿Cuáles son las intervenciones que permiten diagnosticar, tratar y prevenir la toxoplasmosis fetal, en mujeres con toxoplasmosis gestacional? Esta pregunta se ha depurado a través de la consulta hecha a tres expertos (LOS, PSB y ODB), donde se determinó la necesidad de restringir la búsqueda a toxoplasmosis gestacional, y de considerar tanto la efectividad de las pruebas diagnósticas como de las opciones de tratamiento, así como de su prevención.

Se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Tipo de estudios: ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis, estudios observacionales y guías de manejo que tuvieran disponible el texto completo para ser evaluados en su totalidad; publicados en español o inglés, entre el 1 de marzo del año 1973 y el 31 de agosto del 2023.
- Tipo de población: estudios que hubiesen incluido gestantes con toxoplasmosis gestacional.
- Tipo de intervención: enfoque diagnóstico y terapéutico de la toxoplasmosis gestacional.

En caso de que los estudios no estuvieran disponibles en texto completo (posters o abstracts), estos no fueron incluidos dado que no se contaba con la totalidad de la información sobre las características y los desenlaces de dichas publicaciones.

Estrategia de búsqueda

Se hizo una búsqueda de la literatura científica mediante las siguientes bases de datos: Cochrane Database of Systematic Reviews (plataforma Wiley), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) (plataforma Ovid), Medline vía Pub-Med, Data-base of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) (plataforma Wiley), EMBASE (Elsevier), Lilacs (Biblioteca Virtual en Salud - BVS, interfaz iAHx) y WHO International Clinical Trials Registry Platform ICTRP portal.

Los términos clave utilizados en la búsqueda fueron definidos a partir de la pregunta PICOT16 (tabla 1). Como primer paso se incluyeron los términos para definir la población y, posteriormente, los términos de búsqueda para las tecnologías de interés.

Los criterios para definir la población a manera de texto libre y vocabulario controlado (MeSH y DeCS) fueron: "Toxoplasmosis, Congenital", "Pregnancy" [Mesh] y "Infections". Los términos para las tecnologías de salud de interés que se asociaron a través del operador booleano OR fueron: "Signs and Symptoms", "Diagnosis", "Therapeutics", "Spiramycin", "Pyrimethamine" y "Sulfonamides". Al final, el grupo de términos de búsqueda que definían la población se unió con los términos de las tecnologías de salud de interés mediante el operador booleano "AND". Además, se hizo una búsqueda manual en "bola de nieve" partiendo de la lista de referencias de cada publicación seleccionada por los revisores, en búsqueda de otros artículos que pudieran cumplir con los criterios de selección.

Tamización de referencias y selección de estudios

Antes de empezar el proceso se socializaron los criterios de selección de las publicaciones, y se aclararon las dudas con relación a la forma de selección. La depuración y tamizaje de las referencias se hizo a través

de tres investigadores (LOS, PSB y ODB) de forma independiente, sin saber los resultados de los otros revisores. Más adelante, se compararon los artículos seleccionados por cada uno de los revisores, las dudas en cuanto a la selección de las publicaciones se resolvieron por medio de consenso entre los revisores, evaluando de nuevamente título y resumen; en caso de necesitar más información se obtuvo el texto completo para al final tomar la decisión de incluir o no los artículos. En caso de desacuerdo, se recurrió a un cuarto investigador (FMC).

Aspectos éticos

Al tratarse de una revisión de la literatura científica se considera una investigación sin riesgo⁽¹⁷⁾.

Resultados

La búsqueda en las bases de datos del término "toxoplasmosis gestacional" reportó un total de 1.064 resultados, luego de eliminar duplicados se obtuvo un total de 675 referencias. De las cuales se seleccionaron 81 que cumplían con los criterios de inclusión (según título y abstract) para ser evaluadas en texto completo. En la figura 1 se detalla el diagrama PRISMA de las referencias.

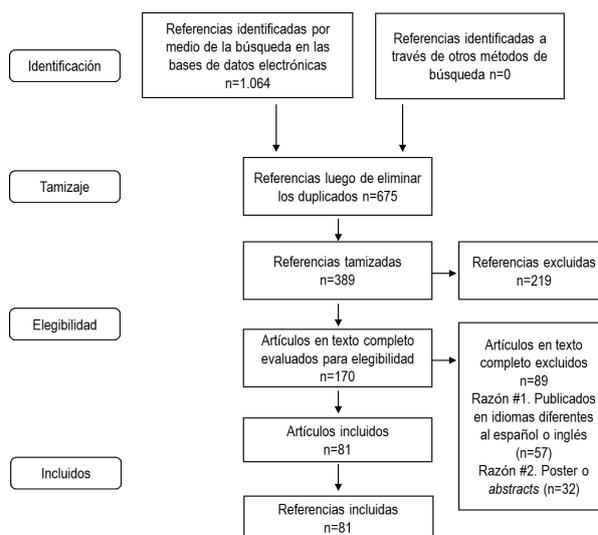


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA del tamizaje de referencias.

Métodos diagnósticos

En el ser humano la Toxoplasmosis es una enfermedad que puede presentarse en forma aguda o crónica, sintomática o asintomática, congénita o adquirida^(1,3). Es por eso que, en ausencia de manifestaciones clínicas agudas, el diagnóstico de la infección se realiza a través de marcadores serológicos (anticuerpos IgG e IgM anti-T. gondii)⁽¹⁸⁾.

La detección del *toxoplasma gondii* en muestras fecales y de tejido, tradicionalmente se ha cimentado en el examen microscópico; sin embargo, la identificación basada

únicamente en el microscopio óptico es menos sensible y poco fiable⁽¹⁸⁾. La tinción con Giemsa y hematoxilina y eosina (HE) es simple y rentable; es usada comúnmente para la detección de los ooquistes en las heces⁽¹⁹⁾. El ácido peryódico de Schiff (PAS) puede teñir los gránulos de amilopeción en los bradizoítos⁽¹⁹⁾. Infortunadamente estos métodos consumen mucho tiempo y requieren cierta habilidad para obtener resultados de detección confiables. Por otra parte, el microscopio electrónico también se emplea para detectar quistes tisulares y ooquistes, pero es difícil aplicarlo para uso rutinario⁽²⁰⁾.

El aislamiento del *Toxoplasma gondii* utilizando animales de laboratorio, permite el diagnóstico confirmatorio de toxoplasmosis, considerándose como el estándar de oro para la detección de la infección. Secreciones, excreciones, fluidos corporales, ganglios linfáticos, tejidos musculares y cerebrales son posibles muestras utilizadas para el aislamiento del parásito⁽²¹⁾.

Pruebas serológicas

La infección por *Toxoplasma gondii* suele presentar síntomas clínicos inespecíficos o nulos en la mayoría de los pacientes, cuyo diagnóstico se basa principalmente en pruebas serológicas⁽²²⁾. Una variedad de pruebas serológicas, como la prueba de colorante (DT), la prueba de aglutinación modificada (MAT), los ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA), los ensayos de aglutinación inmunoabsorbente (ISAGA), la prueba de anticuerpos fluorescentes indirectos (IFAT) y los ensayos de hemaglutinación indirecta (IHA) han sido desarrollados para detectar diferentes clases de anticuerpos o antígenos^(18,22).

La presencia de anticuerpos IgG sugiere la aparición de una infección, pero no proporciona ninguna información sobre el momento de la infección. Los anticuerpos IgM son detectables aproximadamente una semana después de la infección, y permanecen durante varios meses o años; por lo tanto, por sí solos resultan insuficientes para el establecimiento de una infección aguda. Los anticuerpos IgA se consideran un marcador de infección aguda, ya que se producen antes que los IgM, pero pueden persistir durante varios meses; sin embargo, en pacientes con anticuerpos IgG (+) e IgM (+), la IgA puede mejorar la tasa de detección de una toxoplasmosis adquirida recientemente. Las gestantes con anticuerpos IgA contra *Toxoplasma gondii*, tienen más probabilidades que las gestantes sin anticuerpos IgA, de haber tenido una infección reciente. Por consiguiente, los anticuerpos IgA mejoran el diagnóstico de toxoplasmosis aguda durante el embarazo. El período más corto de los anticuerpos IgE puede dar una mayor indicación de infección actual^(18,23), de tal manera que la combinación de varias técnicas para la determinación del estado serológico de la toxoplasmosis sigue siendo relevantes⁽²³⁾. En la tabla 2 se describe el valor diagnóstico de los anticuerpos.

Tabla 2. Diagnóstico serológico de la toxoplasmosis gestacional

Anticuerpo	Diagnóstico prenatal	Comentarios
IgG	<i>Negativa</i> (-): gestante en riesgo. <i>Positiva</i> (+): protegida. <i>Primoinfección</i> : si se da la seroconversión o aumenta 3 veces el título, entre dos muestras separadas por 3 a 4 semanas.	Su principal valor consiste en la discriminación de las gestantes seronegativas.
IgM	Su presencia sólo orienta la posibilidad de una infección reciente (se debe confirmar con otras pruebas diagnósticas).	Es escaso su valor durante el embarazo, ya que puede persistir positiva durante años. Su principal valor radica en que la ausencia descarta infección reciente.
IgA	Es un marcador de fase aguda. Al igual que la IgM puede permanecer positiva durante años.	Su positividad es informativa y no diagnóstica.

Test de Aidez IgG anti-toxoplasma

En la actualidad el test de avidez de las IgG anti-toxoplasma representa el método más fiable para excluir una infección en los 4 meses (16 semanas) anteriores al embarazo⁽²⁴⁾. El test determina la afinidad funcional de unión de los anticuerpos IgG anti-Toxoplasma gondii en respuesta a la infección, siendo utilizado como la técnica de diagnóstico estándar para una mejor estimación del tiempo de adquisición de la infección primaria e identificación del *Toxoplasma gondii* durante el embarazo⁽²⁵⁾. Los anticuerpos producidos durante la respuesta no primaria o en la fase tardía de la infección (después del cuarto mes) tienen mayor avidez por el antígeno que aquellos producidos durante la respuesta primaria; es decir, que los índices bajos de avidez de IgG especifican los primeros meses de la infección primaria, mientras que los índices altos de avidez especifican infección no primaria⁽²⁶⁾. En la figura 2 se describen los cambios de la prueba de Aidez IgG anti-toxoplasma⁽²⁵⁾.

La prueba de avidez debe realizarse en la fase temprana de la gestación (antes de las 16 semanas), ya que un resultado de alta avidez, después del cuarto mes de gestación, no puede excluir que en una fase más temprana del embarazo haya ocurrido la infección primaria; de esta manera, la detección de alta avidez de IgG durante el primer trimestre del embarazo puede considerarse como buen indicador de una infección pasada⁽²⁷⁾.

Los resultados de la prueba de Aidez IgG anti-toxoplasma se interpretan de la siguiente forma: ≤ 50 %: avidez baja;

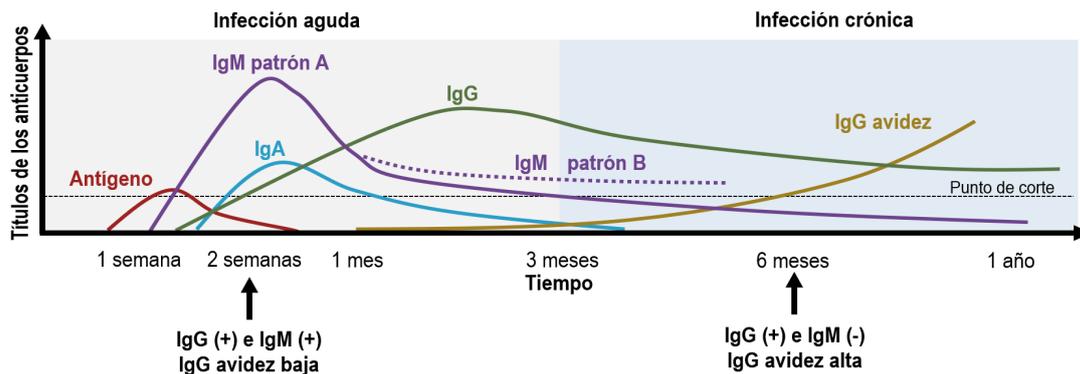


Figura 2. Curva de comportamiento de IgG, IgM, IgA y Test de Avidéz IgG anti-toxoplasma, a lo largo del tiempo después de la infección primaria. El patrón A de IgM representa el patrón de respuesta típico de IgM, mientras que el patrón B de IgM representa la persistencia de IgM a largo plazo.

50 – 60 %: resultado limítrofe o dudosa y ≥ 60 %: avidéz alta; si la infección ocurrió hace más de 3 meses, la avidéz es alta (≥ 60 %), mientras que en la avidéz baja (≤ 50 %) la infección se observa en los últimos 3 meses; la avidéz limítrofe o dudosa (>50 % y < 60 %) significa que no se determina el tiempo de adquisición de la infección⁽²⁸⁾. Es de anotar que los puntos de corte dependen del laboratorio y de la técnica utilizada. En el caso de un resultado limítrofe o dudoso se recomienda repetir la medición con una nueva muestra dentro de un período de tiempo apropiado (2 – 4 semanas), ya que, durante la etapa temprana de la infección, los valores de avidéz son bajos y aumentan con la duración de la infección⁽²⁹⁾. Los resultados de avidéz

alta son los más categóricos y concluyentes para definir infección pasada^(25,28).

Ante la inminente urgencia de detectar la toxoplasmosis gestacional, durante el primer trimestre, debido a sus graves consecuencias (riesgo de transferencia después de la infección primaria cerca del 25%), y teniendo en cuenta que la IgM por sí sola no brinda confiabilidad total, la prueba de avidéz para las IgG anti-Toxoplasma se presenta como una técnica breve, efectiva y segura para llevar a cabo la mejor decisión terapéutica⁽³⁰⁾. En la figura 3 se describe el algoritmo del tamizaje diagnóstico de la toxoplasmosis aguda en la gestante.

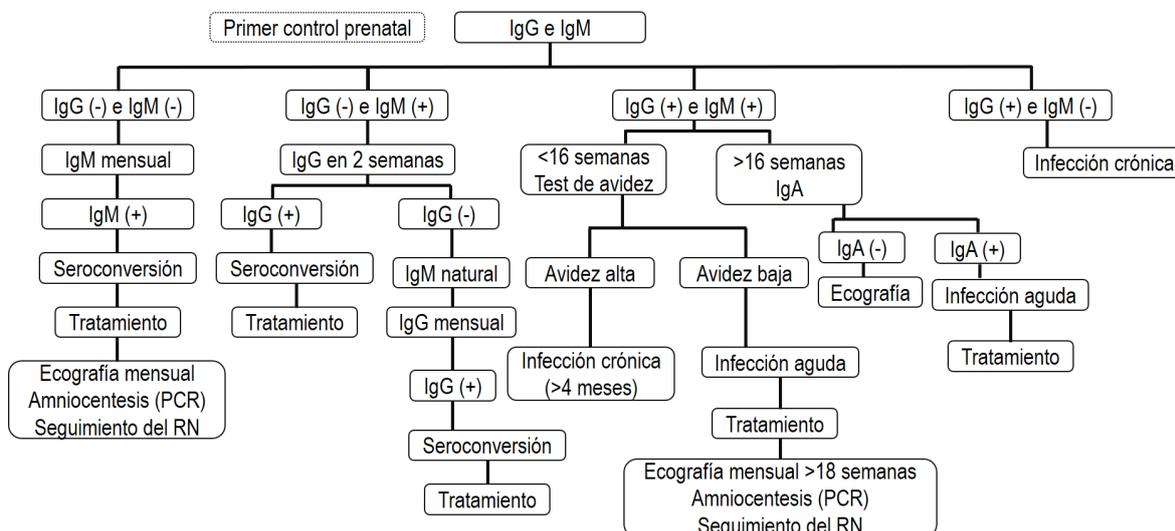


Figura 3. Algoritmo del tamizaje diagnóstico de la toxoplasmosis aguda en la gestante.

En presencia de IgG (+) e IgM (-), propio de la infección crónica no es necesario realizar ningún seguimiento. En las gestantes con IgG (+) e IgM (+) en una primera determinación, posterior a la semana 16 de embarazo, resulta difícil establecer el momento de adquirida la infección; en estas circunstancias la ecografía obstétrica adquiere especial valor⁽³¹⁾.

Se recomienda el control ecográfico, mensual, después de la semana 18 de embarazo (18 – 21 semanas) en las gestantes con evidencia o sospecha de infección aguda por *toxoplasma gondii*^(31,32). En la ecografía se buscan elementos de una probable afección fetal como son: ventriculomegalia, hidrocefalia, microcefalia, entre otras^(31,33-35), en la tabla 3 se describen los hallazgos

ecográficos en la toxoplasmosis fetal⁽³⁵⁾. El uso rutinario de controles serológicos periódicos, durante el ciclo de tratamiento, carece de valor; tampoco se recomienda hacer resonancia nuclear magnética o tomografía axial computarizada en la gestante con sospecha o en confirmación de infección aguda⁽³²⁾.

El diagnóstico de certeza de infección fetal (toxoplasmosis congénita) se establece a través de la técnica PCR (del inglés Polymerase Chain Reaction: reacción en cadena de la polimerasa) en líquido amniótico, obtenido a partir de la semana 18 de gestación⁽³⁶⁾. La PCR es una técnica eficaz para detectar el ADN del *toxoplasma gondii*, la cual ha ayudado a identificar parásitos en muestras clínicas, convirtiéndose en una poderosa herramienta diagnóstica^(37,38).

Tabla 3. Hallazgos ecográficos en toxoplasmosis fetal

Hallazgos ecográficos ⁽³⁵⁾
Ascitis
Calcificaciones / densidades intrahepáticas
Densidades placentarias y/o aumento del grosor
Derrames pericárdicos y/o pleurales
Dilatación ventricular / hidrocefalia
Focos hiperecogénicos intracraneales (calcificaciones/densidades)
Hepatoesplenomegalia
Hidropesía fetal
Intestino ecogénico
Microcefalia
Muerte fetal
Restricción del crecimiento

La amniocentesis puede ayudar a detectar la infección por *toxoplasma gondii*, en el líquido amniótico a través de la PCR, en las siguientes situaciones: a) infección primaria materna; b) las pruebas serológicas no confirman o excluyen infección aguda; c) en presencia de hallazgos anormales en el ultrasonido. La amniocentesis no debe realizarse antes de las 18 semanas de embarazo, e idealmente 4 semanas después de sospechada la infección materna aguda, con el propósito de disminuir los falsos negativos⁽³⁶⁻³⁹⁾.

La presencia de ADN del *toxoplasma gondii* en el líquido amniótico y la conversión serológica asociada a la presencia de alteraciones ecográficas, confirman la infección fetal (toxoplasmosis congénita)⁽³⁶⁻³⁸⁾. De acuerdo con lo publicado por de Oliveira et al.⁽³⁹⁾, la sensibilidad global de la PCR es del 83%, con un índice de heterogeneidad de 66,5 % para la sensibilidad, 98,3% en la especificidad y del 95% para el VPN, cuando se realiza hasta cinco semanas después del diagnóstico materno. En la figura 4 se

describe el algoritmo de seguimiento en gestantes con toxoplasmosis primaria a la que se le realiza la amniocentesis.

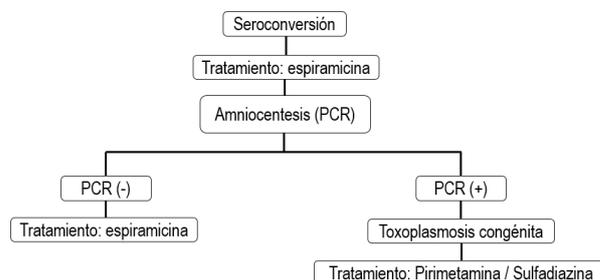


Figura 4. Algoritmo de seguimiento en gestantes con toxoplasmosis primaria a la que se le realiza la amniocentesis.

Tratamiento de la toxoplasmosis gestacional

La infección primaria por *toxoplasma gondii* durante el embarazo o alrededor del momento de la concepción, puede conducir a una infección fetal⁽⁴⁰⁾. La gravedad de la toxoplasmosis congénita varía desde una infección asintomática hasta enfermedades neurológicas graves e incluso la muerte fetal⁽⁴⁻⁶⁾. Se ha documentado un mayor riesgo de transmisión materno-fetal con el aumento de la edad gestacional en el momento de la infección materna (65% en el último trimestre versus 25 % en el primer trimestre), pero la gravedad clínica es menos pronunciada cuando la infección se adquiere más adelante en el embarazo⁽⁴¹⁻⁴³⁾.

En un estudio de Toxoplasma primaria confirmada, se analizaron los datos obstétricos y pediátricos; al menos 564 mujeres recibieron medicamentos antiparasitarios según protocolo estándar. Se comprobó el estado de la infección congénita en 554 casos y se hizo un seguimiento de los niños infectados durante una mediana de 54 meses. La tasa general de transmisión materno-fetal fue del 29% (IC 95%: 25 – 33), el riesgo aumentó del 6% a las 13 semanas al 72% a las 36 semanas de gestación. La tasa de signos clínicos de infección antes de los 3 años de edad entre los pacientes con toxoplasmosis congénita disminuyó del 61% para infecciones adquiridas a las 13 semanas al 9% para infecciones adquiridas a las 36 semanas de gestación. Debido a los efectos opuestos de la edad gestacional sobre el riesgo de transmisión y la gravedad de la toxoplasmosis congénita, el riesgo general de tener una toxoplasmosis congénita sintomática es mayor cuando la infección materna ocurre entre las 24 y 30 semanas de gestación y se estima en alrededor del 10% 44. Sin embargo, en este estudio la pérdida de seguimiento de las pacientes fue mayor al 5% y el diagnóstico de infección fetal se basó en la cordocentesis (realizada a las 22 – 32 semanas) o amniocentesis (realizada a las 16 – 32

semanas), siempre que habían transcurrido al menos 4 semanas desde la fecha de la infección materna.

Debido al riesgo de desarrollar toxoplasmosis congénita después de una infección materna primaria, generalmente se ofrece tratamiento prenatal para prevenir la transmisión vertical y/o para disminuir la gravedad de la infección en caso de que el feto esté infectado. Según *Desmonts et al.*⁽⁴³⁾, la eficacia del tratamiento prenatal con espiramicina, para reducir la toxoplasmosis congénita, alcanza un 22% en el grupo tratado frente al 45% de las del grupo que

no recibe tratamiento. Otros estudios también han demostrado un resultado favorable con el tratamiento prenatal con espiramicina, y respaldan especialmente el inicio temprano de la terapia⁽⁴⁵⁻⁴⁷⁾. En la tabla 4 se proporciona una descripción general de los regímenes de medicamentos utilizados para el tratamiento de la toxoplasmosis gestacional⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾.

Los datos del EMSCOT (del inglés, European Multicenter Study on Congenital Toxoplasmosis), un estudio de cohorte observacional prospectivo con 293 participantes, en 14 centros europeos, en donde se evaluaron la

Tabla 4. Tratamiento de la toxoplasmosis aguda en mujeres gestantes

Etapa de infección ⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾	Régimen ⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾	Comentarios
Infección materna <14 semanas de gestación, sin infección fetal	Espiramicina (1 gramo [3 millones UI] cada 8 horas hasta el parto)	La espiramicina no es eficaz para tratar la infección fetal establecida, por lo tanto, debe usarse solo para prevenir la transmisión vertical. La amniocentesis y la ecografía fetal deben realizarse cuando sea factible para descartar una infección fetal.
Infección materna >14 semanas de gestación	<p>Pirimetamina (100 mg al día durante 2 días y luego 50 mg al día) más sulfadiazina (1 gramo cada 8 horas [peso corporal <80 kg] o 1 gramo cada 6 horas [peso corporal ≥80 kg]) más ácido fólico (10 a 20 mg al día).</p> <p>Si se confirma que el feto está infectado (ecografía anormal y/o PCR de líquido amniótico positivo), continuar con pirimetamina más sulfadiazina más ácido fólico hasta el parto.</p> <p>Si el feto no está infectado (ecografía y PCR de líquido amniótico negativos), la pirimetamina más sulfadiazina más ácido fólico se cambian a espiramicina.</p> <p>Alternativamente, se puede continuar con pirimetamina más sulfadiazina más ácido fólico hasta el parto o alternar con espiramicina mensualmente. (Nivel de evidencia 2++)¹⁴</p>	<p>La pirimetamina es teratogénica y no debe usarse al comienzo del embarazo.</p> <p>La ecografía fetal y la PCR del líquido amniótico deben realizarse luego de las 18 semanas de gestación.</p>

efectividad del tratamiento prenatal para establecer los determinantes de muerte posnatal o prevenir las secuelas neurológicas graves de la toxoplasmosis congénita, ellos informaron una reducción significativa de las secuelas neurológicas graves de la toxoplasmosis con el tratamiento prenatal (OR: 0,24; IC 95%: 0,07 – 0,71)⁽¹⁵⁾.

El papel de otras terapias anti-toxoplasma (atovacuna, pirimetamina-clindamicina, pirimetamina-azitromicina, etc.), en el embarazo no están establecidas, por lo tanto, no deben utilizarse. TMP-SMX no está validado para uso durante la gestación, pero parece ser bien tolerado y puede resultar eficaz para prevenir la toxoplasmosis congénita⁽⁵⁰⁾, sin embargo, se asocia con Kernícterus en el recién nacido, especialmente cuando se usa durante la última etapa del embarazo.

Los resultados observados, en los estudios publicados a la fecha de esta revisión, favorecen la terapia antimicrobiana para prevenir la transmisión vertical y disminuir la aparición de secuelas neurológicas en fetos infectados con *toxoplasma gondii*; distintos autores indican una reducción significativa en las tasas de transmisión materno-infantil después del tratamiento con espiramicina en gestantes con sospecha o con diagnóstico confirmado de infección por *toxoplasma gondii*^(47,51-53). Con relación a esto, en una revisión sistemática donde se incluyeron 26 estudios de cohortes, basados en el cribado universal de toxoplasmosis congénita, en 1438 gestantes, realizado por el grupo de estudio SYROCOT⁽¹⁴⁾; estos encontraron que el tratamiento con espiramicina (3 gramos diarios hasta el parto) generó un OR ajustado de 0,48 (IC95%: 0,2 – 0,8), si se iniciaba en las primeras tres semanas

después de la seroconversión; de 0,64 (IC95%: 0,4 – 1,0), si se iniciaba entre 3 y 5 semanas después de la seroconversión; de 0,6 (IC95%: 0,3 – 1), si se iniciaba entre 5 a 8 semanas después de la seroconversión; y, un OR igual al de referencia (sin efecto), si se iniciaba luego de 8 semanas de la seroconversión. En la tabla 5 se describe el riesgo de transmisión vertical y la frecuencia de anomalías morfológicas fetales con el aumento de la edad gestacional⁽⁴¹⁾. Si la infección materna ocurre antes de las 14 semanas de gestación, se debe iniciar la espiramicina para prevenir la infección fetal⁽⁵¹⁾.

Tabla 5. Riesgo de transmisión vertical y frecuencia de anomalías morfológicas fetales con el aumento de la edad gestacional

Edad Gestacional	Transmisión vertical ⁴¹	Anomalías morfológicas fetales ⁴¹
6 – 20 semanas	21%	11%
21 – 30 semanas	63%	4%
≥ 30 semanas	89%	0%

La tasa general de transmisión materno-fetal es del 29% (IC 95%: 25 – 33), lo que describe un fuerte aumento del riesgo con la duración de la gestación (6% a las 13 semanas al 72% a las 36 semanas); sin embargo, los fetos infectados al principio del embarazo son mucho más propensos a mostrar signos clínicos de infección⁴⁴.

El aumento del riesgo de transmisión vertical está asociado con: a) infección aguda en la etapa del embarazo; b) compromiso inmunológico de la gestante; c) falta de tratamiento antes del parto; d) virulencia de la cepa del toxoplasma gondii, y e) alta carga parasitaria⁽¹⁴⁾.

Luego de revisar la evidencia disponible hasta el año 2021, el Colegio Francés de Ginecología y Obstetricia recomendó continuar con el programa de detección y tratamiento prenatal del *toxoplasma gondii*, incluida la terapia con espiramicina antes de la semana 14 de gestación y pirimetamina más sulfadiazina en combinación con ácido fólico a partir de la semana 14, en caso de infección materna confirmada, para reducir el riesgo de transmisión vertical y el riesgo de secuelas neurológicas en el neonato⁽⁴⁷⁾. Las gestantes con alta sospecha de primoinfección y con embarazo ≥ 28 semanas, se han de tratar como si el feto estuviese infectado, ya que a esta edad gestacional los falsos negativos de la PCR suelen ser altos^(32,47).

La baja tasa de efectos adversos convierte a la espiramicina en una opción de tratamiento cómoda mientras se espera la amniocentesis; desafortunadamente, es ineficaz para el tratamiento de la infección fetal una vez establecida, ya que apenas cruza la barrera placentaria⁽⁵⁴⁾. No obstante,

en presencia de alergia o intolerancia a la espiramicina, se recomienda azitromicina 500 mg cada 24 horas o sulfadiazina 1 gramo cada 6 horas más clindamicina 300 mg cada 6 horas o TMP – SMX 160/800 mg cada 8 horas; en presencia de alergia a sulfamidas, se recomienda pirimetamina 50 mg/día (más ácido fólico) más clindamicina 300 mg cada 6 horas; en alergia a pirimetamina, se sugiere TMP – SMX 160/800 mg cada 8 horas, aunque no está validado para uso en gestantes, pero es bien tolerado, resultando eficaz para prevenir la toxoplasmosis congénita^(32,51,55). Infortunadamente, no todos los autores están de acuerdo con estos regímenes terapéuticos alternativos, ya que en el embarazo no se hayan establecidas la seguridad y eficacia, por lo tanto, manifiestan que no deben utilizarse⁽⁵¹⁾.

Tabla 6. Medidas higiénico-dietéticas de prevención de la toxoplasmosis durante la gestación.

Medidas higiénico-dietéticas ⁽⁵⁵⁻⁵⁸⁾
Beber agua potable
Congelar la carne durante varios días (-20°C bajo cero)
Controlar las moscas y las cucarachas
Evitar despellejar o sacrificar animales sin guantes
Evitar el contacto con el lecho de los gatos (no manipular sus cajas de arena)
Evitar el contacto con las mucosas al manipular carne cruda
Ingerir carne fresca y/o congelada bien cocinada (por lo menos a 63°C y si es de aves hasta por lo menos 74°C), no comerla cruda
Las heces de los gatos deben desecharse a diario
Lavar adecuadamente las verduras antes de ser consumidas
Lavar bien los utensilios de cocina
Lavar y/o pelar cuidadosamente las frutas contaminadas con tierra
Lavarse las manos antes de cada comida
Lavarse las manos después de manipular carne, frutas y/o verduras
Mantener los gatos adentro para evitar la adquisición de Toxoplasma al comer presas infectadas
No alimentar a los gatos con carne cruda o poco cocida
No comer huevos crudos
No comer mariscos crudos (almejas, mejillones, ostras, etc.)
No consumir leche sin pasteurizar
Usar agua caliente y jabón para limpiar los artículos que han estado en contacto con carne cruda
Usar guantes protectores para actividades de jardinería

Se ha hecho una propuesta para mejorar la adherencia al tratamiento y generar menos efectos gastrointestinales, la cual consiste en administrar los medicamentos de la siguiente manera:

1. Espiramicina en el esquema 3 x 1: se toma 3 semanas y se descansa 1 (hasta la semana 38 o dos semanas antes del parto).
2. Pirimetamina 25 mg + Sulfadoxina 500 mg en el esquema: 3 tabletas cada 4 días hasta la semana 38 o dos semanas antes del parto. La ventaja es que en una sola tableta están disponibles los 2 medicamentos.

Prevención de toxoplasmosis gestacional

Las mujeres en gestación deben recibir información sobre los factores de riesgo de la toxoplasmosis, así como de las formas de minimizar los riesgos⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾. A la fecha no exista ninguna vacuna contra la toxoplasmosis; de tal manera que la única prevención válida es evitar la primoinfección⁽⁵⁶⁻⁵⁸⁾. En la tabla 6 se detallan las principales medidas higiénico-dietéticas de prevención de la toxoplasmosis durante la gestación⁽⁵⁵⁻⁵⁸⁾.

Las mujeres en embarazo con infección latente por *Toxoplasma gondii*, previamente adquirida, y sin condiciones inmunocomprometidas (corticodependientes, lupus o con VIH) no experimentan reactivación, puesto que la toxoplasmosis deja una inmunidad permanente; por lo tanto, no transmiten la infección a la descendencia ya que se encuentran inmunizadas⁽⁵⁹⁾.

DISCUSIÓN

La presente investigación realiza una exhaustiva revisión sistemática de literatura científica acerca del abordaje diagnóstico y terapéutico de la toxoplasmosis gestacional y de las recomendaciones o intervenciones para la prevención de dicha infección. Es plenamente conocido que la toxoplasmosis congénita representa una significativa causa de morbilidad neonatal en países de bajos ingresos como Colombia⁽⁵⁵⁾.

Reconocidos autores^(60,61) han publicado que la prevalencia de toxoplasmosis en Colombia, en la población general, es de 47%; la cual aumenta con la edad, con importantes variaciones entre las regiones. La prevalencia más alta se describe en la región de la costa Atlántica (63%) seguida de la región central (36%). El modelo de regresión lineal mostró un riesgo calculado en un rango de 1,5% en mujeres de 10 – 15 años a 0,7% en el grupo de 40 – 44 años. Según Gómez⁽⁶²⁾, es de esperar que entre el 0,6 a 3% de las gestantes adquieran la infección durante el embarazo, y más de la mitad (50% a 60%) posean anticuerpos anti-Toxoplasma, lo cual indica una alta exposición y circulación del parásito en el país^(60,61). Alineado con lo anterior, de acuerdo con

Moncada *et al.*⁽⁶³⁾, el *Toxoplasma gondii* ha infectado a más de un tercio de la población mundial.

Montoya *et al.*⁽⁶⁴⁾ informan que la infección primaria suele ser asintomática en personas inmunocompetentes (80% de los casos). Sin embargo, si una mujer se infecta durante el embarazo, puede darse la toxoplasmosis congénita, con secuelas potencialmente graves o un desenlace fatal para el producto^(63,65).

El riesgo de transmisión fetal se encuentra estrechamente relacionado con la edad gestacional en el momento de la infección de la madre; la cual oscila entre <15% en el primer trimestre y casi el 70% en el tercer trimestre de embarazo⁽⁶⁶⁾. Por el contrario, la toxoplasmosis congénita es más grave si la mujer se infecta durante el primer trimestre del embarazo^(14,64).

Respecto al diagnóstico rápido y precoz de la infección en la gestante, Prusa *et al.*⁽⁶⁷⁾ comunican que este permite realizar un tratamiento oportuno con demostradas tasas de disminución de la transmisión transplacentaria. A su vez, el cribado prenatal mensual de la toxoplasmosis, en las embarazadas seronegativas puede identificar infecciones recientes, permitiendo un adecuado tratamiento para prevenir la toxoplasmosis congénita y, en las infectadas, las graves secuelas y/o muerte fetal^(3,18,22,24).

Con relación al diagnóstico, el mayor desafío de la toxoplasmosis en el embarazo es establecer la infección aguda (primaria) y distinguirla de una infección pasada (crónica). En Colombia, el protocolo de control prenatal determina realizar exámenes serológicos (IgG e IgM) de forma preconcepcional y en gestantes mensualmente de forma temprana, iniciando en el primer trimestre del embarazo, así como brindar recomendaciones higiénico-dietéticas hasta el parto⁽⁶⁸⁾.

La ausencia de anticuerpos IgG e IgM antes o al inicio del embarazo indica que no hay infección previa e identifica a las mujeres en riesgo de contraer la infección durante el embarazo⁽⁶⁹⁾. La detección de anticuerpos IgG y la ausencia de anticuerpos IgM indica una infección antigua; pero, si los resultados son positivos tanto para IgG como para IgM, la interpretación es difícil, ya que puede deberse a una infección reciente o a niveles bajos de anticuerpos IgM de una infección anterior⁽²⁴⁾. Ante la sospecha de infección aguda, se recomienda repetir la prueba dentro de 2 a 3 semanas⁽⁷⁰⁾. En este caso un aumento de 4 veces en el título de anticuerpos IgG, entre pruebas, indica una infección reciente⁽⁷¹⁾.

En la búsqueda de una mayor precisión diagnóstica de la infección aguda (primaria), son útiles pruebas más específicas, como la prueba de avididad de anticuerpos IgG; el cual mide la fuerza de la unión de la IgG al

toxoplasma gondii⁽⁷²⁾. En la mayoría de los casos, la avidéz de IgG cambia de un índice bajo a uno alto en aproximadamente 5 meses después de la infección; de esta manera, las pacientes con infección aguda exhiben un índice de avidéz bajo, sugiriendo que la infección ocurrió hace menos de 5 meses, mientras que los con infección previa tienen un índice de avidéz de IgG alto⁽⁷³⁾.

El discutido papel de la IgA queda claro, de acuerdo con lo publicado por Olariu *et al.*⁽⁷⁴⁾, quienes en sus resultados demuestran que las mujeres embarazadas con anticuerpos IgA contra *toxoplasma gondii* tienen más probabilidades frente a las gestantes sin anticuerpos IgA, de haber tenido una infección reciente. Por lo tanto, las pruebas de anticuerpos IgA pueden mejorar la precisión de un panel serológico para el diagnóstico de toxoplasmosis aguda durante el embarazo (85,9 %).

Con relación a la utilidad de la ecografía, Merz⁽⁷⁵⁾ afirma que hasta dos tercios de los casos de toxoplasmosis congénita no muestran ninguna anomalía. Similar a lo informado por Werner *et al.*⁽⁷⁶⁾, ellos manifiestan que con el ultrasonido sólo se pueden detectar ciertos hallazgos en presencia de malformaciones muy obvias, pero alteraciones sutiles suelen pasarse por alto. En la tabla 3 se detallan los hallazgos ecográficos positivos de la toxoplasmosis fetal (congénita).

Debido a que la infección materna no siempre resulta en una infección del feto, es importante determinar si se ha producido una infección fetal. El diagnóstico de toxoplasmosis en el feto se realiza actualmente mediante el análisis de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) del líquido amniótico⁽⁴⁾. En su guía clínica Paquet *et al.*⁽⁷⁷⁾ aconsejan ofrecer la amniocentesis para identificar la infección por *toxoplasma gondii* en el líquido amniótico mediante la PCR; recomendaciones que son consistentes con otros consensos^(32,67,68).

La sospecha de infección reciente por *Toxoplasma gondii* en una gestante, debe confirmarse antes de la intervención, mediante el análisis de muestras en un laboratorio de referencia, utilizando pruebas que sean lo más precisas posible y correctamente interpretadas⁽⁷⁷⁾. En la figura 1 se describe el algoritmo del tamizaje diagnóstico de la toxoplasmosis aguda en la mujer embarazada.

Con relación a la terapéutica, existen varias dificultades en el tratamiento de la toxoplasmosis gestacional en sus distintas presentaciones clínicas: disponibilidad de fármacos para su tratamiento, presentación en comprimidos (ausencia de pirimetamina y sulfadiazina existentes en otras latitudes), lo que obliga al fraccionamiento de la dosis en casos de toxoplasmosis congénita, y las reacciones adversas asociadas, por lo que el tratamiento debe ser estrechamente supervisado.

Actualmente en el país existe disponibilidad del esquema de elección con espiramicina, así como de pirimetamina y sulfadiazina (aunque con interrupciones en su disponibilidad); lo cual obliga a la utilización de esquemas alternativos^(48,78-80).

En cuanto a la prevención de la toxoplasmosis congénita, según Cook *et al.*⁽⁸¹⁾, esta depende de la eficaz prevención de la infección durante el embarazo. Lo cual implica seguir las medidas higiénico-dietéticas de la tabla 6.

La principal fortaleza de esta investigación consiste en el uso de una metodología de revisión sistemática para buscar y sintetizar la evidencia disponible sobre una pregunta concreta. Por otra parte, el hecho de que la revisión incluyera estudios clínicos aleatorizados caracteriza otra fortaleza para los resultados presentados. La extensa búsqueda de literatura científica, extendida mediante la metodología en "bola de nieve", se esmera incluir el mayor número de artículos de importancia significativa. El uso de algoritmos y tablas de resumen facilitan la rápida comunicación y comprensión de la patología, así como de su integral abordaje. En relación con las debilidades, la principal es la característica retrospectiva de los datos, aunque esto no le resta valor a la investigación.

CONCLUSIONES

El cuidado de la gestante con *toxoplasma gondii* requiere un abordaje integral por parte del equipo de salud tratante; la atención debe iniciarse desde el momento de ingreso de la paciente al primer control prenatal, preferiblemente en el periodo preconcepcional; con el propósito de prevenir la transmisión materno-fetal.

El conocimiento del estado serológico de la toxoplasmosis en las gestantes es importante para ofrecerles un adecuado manejo con el propósito de la prevención de la toxoplasmosis congénita. Por eso se recomienda implementar tanto un programa de tamizaje como un algoritmo diagnóstico y terapéutico.

El tratamiento con espiramicina tiene un protagónico papel en la reducción de la transmisión materno-fetal del *toxoplasma gondii*, ya que la tasa de transmisión de madre a hijo es mayor en gestantes no tratadas.

Son muchos casos de toxoplasmosis congénita que se pueden prevenir, por lo tanto, las mujeres y sus médicos deben tomar medidas específicas para disminuir el riesgo de infección durante el embarazo.

Agradecimientos:

El autor agradece el valioso apoyo de los doctores Edgar Acuña Osorio, Leonardo Bonilla Cortés y José William León Avellaneda, especialistas en Medicina Materno

Fetal-Perinatología, por sus grandes aportes en la construcción y corrección del documento final.

Conflicto de Intereses:

El autor declara no tener ningún conflicto de interés

Financiamiento:

La presente investigación no recibió financiación de ningún tipo, es producto del esfuerzo económico del autor.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Silveira C, Ferreira R, Muccioli C, Nussenblatt R, Belfort R Jr. Toxoplasmosis transmitted to a newborn from the mother infected 20 years earlier. *Am J Ophthalmol*. 2003 Aug;136(2):370-1. doi: 10.1016/s0002-9394(03)00191-0.
- Damar Çakırca T, Can İN, Deniz M, Torun A, Akçabay Ç, Güzelçiçek A. Toxoplasmosis: A Timeless Challenge for Pregnancy. *Trop Med Infect Dis*. 2023 Jan 13;8(1):63. doi: 10.3390/tropicalmed8010063.
- Hill D, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *Clin Microbiol Infect*. 2002 Oct;8(10):634-40. doi: 10.1046/j.1469-0691.2002.00485.x.
- Kieffer F, Wallon M. Congenital toxoplasmosis. *Handb Clin Neurol*. 2013;112:1099-101. doi: 10.1016/B978-0-444-52910-7.00028-3.
- Ahmed M, Sood A, Gupta J. Toxoplasmosis in pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Dec;255:44-50. doi: 10.1016/j.ejogrb.2020.10.003.
- Khan K, Khan W. Congenital toxoplasmosis: An overview of the neurological and ocular manifestations. *Parasitol Int*. 2018 Dec;67(6):715-721. doi: 10.1016/j.parint.2018.07.004.
- Millar P.R., Daguer H., Vicente R.T., da Costa T., Sobreiro L.G., Amendoeira M.R.R. *Toxoplasma gondii*: serological and epidemiological research in the southwestern region of the state of Paraná. *Pesq. Vet. Brassica*. 2008;28(1):15-18.
- Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. *Int J Parasitol*. 2000 Nov;30(12-13):1217-58. doi: 10.1016/s0020-7519(00)00124-7. Erratum in: *Int J Parasitol* 2001 Feb;31(2):217-20.
- Kim K, Weiss LM. *Toxoplasma*: the next 100 years. *Microbes Infect*. 2008 Jul;10(9):978-84. doi: 10.1016/j.micinf.2008.07.015.
- Boothroyd JC, Grigg ME. Population biology of *Toxoplasma gondii* and its relevance to human infection: do different strains cause different disease? *Curr Opin Microbiol*. 2002 Aug;5(4):438-42. doi: 10.1016/s1369-5274(02)00349-1.
- Kotresha D, Noordin R. Recombinant proteins in the diagnosis of toxoplasmosis. *APMIS*. 2010 Aug;118(8):529-42. doi: 10.1111/j.1600-0463.2010.02629.x.
- Bastien P. Molecular diagnosis of toxoplasmosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002 Apr;96 Suppl 1:S205-15. doi: 10.1016/s0035-9203(02)90078-7.
- Switaj K, Master A, Skrzypczak M, Zaborowski P. Recent trends in molecular diagnostics for *Toxoplasma gondii* infections. *Clin Microbiol Infect*. 2005 Mar;11(3):170-6. doi: 10.1111/j.1469-0691.2004.01073.x.
- SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group; Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2007 Jan 13;369(9556):115-22. doi: 10.1016/S0140-6736(07)60072-5.
- Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W, Malm G, Salt A, Freeman K, Petersen E, Gilbert RE; European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT). Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med*. 2010 Oct 12;7(10):e1000351. doi: 10.1371/journal.pmed.1000351.
- Riva JJ, Malik KM, Burnie SJ, Endicott AR, Busse JW. What is your research question? An introduction to the PICOT format for clinicians. *J Can Chiropr Assoc*. 2012 Sep;56(3):167-71.
- Ministerio de Salud y Protección Social. Resolución 8430 de 1993.
- Liu Q, Wang ZD, Huang SY, Zhu XQ. Diagnosis of toxoplasmosis and typing of *Toxoplasma gondii*. *Parasit Vectors*. 2015 May 28;8:292. doi: 10.1186/s13071-015-0902-6.
- da Silva Pde C, Shiraishi CS, Silva AV, Gonçalves GF, Sant'Ana Dde M, Araújo EJ. *Toxoplasma gondii*: a morphometric analysis of the wall and epithelial cells of pigs intestine. *Exp Parasitol*. 2010 Aug;125(4):380-3. doi: 10.1016/j.exppara.2010.03.004.
- Hutchison WM, Pittilo RM, Ball SJ, Siim JC. *Toxoplasma Gondii*: scanning electron microscope studies on the small intestine of infected and uninfected cats. *Acta Pathol Microbiol Scand B*. 1979 Dec;87(6):393-5. doi: 10.1111/j.1699-0463.1979.tb02457.x.
- Dubey JP, Darrington C, Tiao N, Ferreira LR, Choudhary S, Molla B, Saville WJ, Tilahun G, Kwok OC, Gebreyes WA. Isolation of viable *Toxoplasma gondii* from tissues and feces of cats from Addis Ababa, Ethiopia. *J Parasitol*. 2013 Feb;99(1):56-8. doi: 10.1645/GE-3229.1.
- Zhang K, Lin G, Han Y, Li J. Serological diagnosis of toxoplasmosis and standardization. *Clin Chim Acta*. 2016 Oct 1;461:83-9. doi: 10.1016/j.cca.2016.07.018.
- Dambrun M, Sare N, Vianou B, Amagbégnon R,

- Fievet N, Massougbdjji A, Houzé S, Migot-Nabias F. Serological diagnosis of toxoplasmosis in pregnancy: comparison between a manual commercial ELISA assay and the automated VIDAS® kit. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2023 Jun;42(6):759-769. doi: 10.1007/s10096-023-04603-y.
24. Iqbal J, Khalid N. Detection of acute *Toxoplasma gondii* infection in early pregnancy by IgG avidity and PCR analysis. *J Med Microbiol*. 2007 Nov;56(Pt 11):1495-1499. doi: 10.1099/jmm.0.47260-0.
 25. 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 Aug 24;58(9):e00505-20. doi: 10.1128/JCM.00505-20.
 26. Hazell SL. Clinical utility of avidity assays. *Expert Opin Med Diagn*. 2007 Dec;1(4):511-9. doi: 10.1517/17530059.1.4.511.
 27. Mumcuoglu I, Toyran A, Cetin F, Coskun FA, Baran I, Aksu N, Aksoy A. Gebelerde toksoplazmoz seroprevalansının değerlendirilmesi ve bir tanı algoritmasının oluşturulması [Evaluation of the toxoplasmosis seroprevalence in pregnant women and creating a diagnostic algorithm]. *Mikrobiyol Bul*. 2014 Apr;48(2):283-91. Turkish. doi: 10.5578/mb.7000.
 28. Liesenfeld O, Montoya JG, Kinney S, Press C, Remington JS. Effect of testing for IgG avidity in the diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women: experience in a US reference laboratory. *J Infect Dis*. 2001 Apr 15;183(8):1248-53. doi: 10.1086/319672.
 29. Gutiérrez J, Rodríguez M, Piédrola G, del Carmen Maroto M. Detection of IgA and low-avidity IgG antibodies for the diagnosis of recent active toxoplasmosis. *Clin Microbiol Infect*. 1997 Feb;3(6):658-662. doi: 10.1111/j.1469-0691.1997.tb00474.x.
 30. Barberi A, Gistri A, Cappelletti F, Giordano I. Diagnostic value of IgG avidity in *Toxoplasma* infection: comparison of 3 commercial kits. *J Infect Dis*. 2001 Oct 1;184(7):944-6. doi: 10.1086/323399.
 31. Malinger G, Werner H, Rodriguez Leonel JC, Rebollo M, Duque M, Mizyrycki S, Lerman-Sagie T, Herrera M. Prenatal brain imaging in congenital toxoplasmosis. *Prenat Diagn*. 2011 Sep;31(9):881-6. doi: 10.1002/pd.2795.
 32. Durlach R, Freuler C, Messina M, Freilij H, González S, Venturini MC, et al. Consenso argentino de toxoplasmosis congénita 2020. *Medicina*. 2021; 81: 257-268.
 33. Codaccioni C, Picone O, Lambert V, Maurice P, Pomar L, Winer N, Guibaud L, Lavergne RA, Saliou AH, Quinio D, Benachi A, Noel C, Ville Y, Cuillier F, Pomares C, Ferret N, Filisetti D, Weingertner AS, Vequeau-Goua V, Cateau E, Benoist G, Wallon M, Dommergues M, Villena I, Mandelbrot L. Ultrasound features of fetal toxoplasmosis: A contemporary multicenter survey in 88 fetuses. *Prenat Diagn*. 2020 Dec;40(13):1741-1752. doi: 10.1002/pd.5756.
 34. Dhombres F, Friszer S, Maurice P, Gonzales M, Kieffer F, Garel C, Jouannic JM. Prognosis of Fetal Parenchymal Cerebral Lesions without Ventriculomegaly in Congenital Toxoplasmosis Infection. *Fetal Diagn Ther*. 2017;41(1):8-14. doi: 10.1159/000445113.
 35. Hohlfeld P, MacAleese J, Capella-Pavlovski M, Giovangrandi Y, Thulliez P, Forestier F, Daffos F. Fetal toxoplasmosis: ultrasonographic signs. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1991 Jul 1;1(4):241-4. doi: 10.1046/j.1469-0705.1991.01040241.x.
 36. Arefkhah N, Pourabbas B, Asgari Q, Moshfe A, Mikaeili F, Nikbakht G, Sarkari B. Molecular genotyping and serological evaluation of *Toxoplasma gondii* in mothers and their spontaneous aborted fetuses in Southwest of Iran. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis*. 2019 Oct;66:101342. doi: 10.1016/j.cimid.2019.101342.
 37. Anand R, Jones CW, Ricks JH, Sofarelli TA, Hale DC. Acute primary toxoplasmosis in travelers returning from endemic countries. *J Travel Med*. 2012 Jan-Feb;19(1):57-60. doi: 10.1111/j.1708-8305.2011.00564.x.
 38. Cassaing S, Bessières MH, Berry A, Berrebi A, Fabre R, Magnaval JF. Comparison between two amplification sets for molecular diagnosis of toxoplasmosis by real-time PCR. *J Clin Microbiol*. 2006 Mar;44(3):720-4. doi: 10.1128/JCM.44.3.720-724.2006. Erratum in: *J Clin Microbiol*. 2006 Nov;44(11):4295.
 39. de Oliveira Azevedo CT, do Brasil PE, 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 Apr 7;11(4):e0149938. doi: 10.1371/journal.pone.0149938.
 40. Vogel N, Kirisits M, Michael E, Bach H, Hostetter M, Boyer K, Simpson R, Holfels E, Hopkins J, Mack D, Mets MB, Swisher CN, Patel D, Roizen N, Stein L, Stein M, Withers S, Mui E, Egwuagu C, Remington J, Dorfman R, McLeod R. Congenital toxoplasmosis transmitted from an immunologically competent mother infected before conception. *Clin Infect Dis*. 1996 Nov;23(5):1055-60. doi: 10.1093/clinids/23.5.1055.
 41. Hotop A, Hlobil H, Gross U. Efficacy of rapid treatment initiation following primary *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis*. 2012 Jun;54(11):1545-52. doi: 10.1093/cid/cis234.
 42. 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 Feb;110(2):112-

20. doi: 10.1016/s1470-0328(02)02325-x.
43. Desmonts G, Couvreur J. Toxoplasmosis in pregnancy and its transmission to the fetus. *Bull N Y Acad Med.* 1974 Feb;50(2):146-59.
 44. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet.* 1999 May 29;353(9167):1829-33. doi: 10.1016/S0140-6736(98)08220-8.
 45. Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M, Thulliez P, Aufrant C, Valenti D, Cox WL. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med.* 1988 Feb 4;318(5):271-5. doi: 10.1056/NEJM198802043180502.
 46. Patel DV, Holfels EM, Vogel NP, Boyer KM, Mets MB, Swisher CN, Roizen NJ, Stein LK, Stein MA, Hopkins J, Withers SE, Mack DG, Luciano RA, Meier P, Remington JS, McLeod RL. Resolution of intracranial calcifications in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Radiology.* 1996 May;199(2):433-40. doi: 10.1148/radiology.199.2.8668790.
 47. Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, Laurichesse-Delmas H, Winer N, Mesnard L, Berrebi A, Le Bouar G, Bory JP, Cordier AG, Ville Y, Perrotin F, Jouannic JM, Biquard F, d'Ercole C, Houfflin-Debarge V, Villena I, Thiébaud R; TOXOGEST Study Group. Prenatal therapy with pyrimethamine + 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. doi: 10.1016/j.ajog.2018.05.031.
 48. Dunay IR, Gajurel K, Dhakal R, Liesenfeld O, Montoya JG. Treatment of Toxoplasmosis: Historical Perspective, Animal Models, and Current Clinical Practice. *Clin Microbiol Rev.* 2018 Sep 12;31(4):e00057-17. doi: 10.1128/CMR.00057-17.
 49. Giannoulis C, Zournatzi B, Giomisi A, Diza E, Tzafettas I. Toxoplasmosis during pregnancy: a case report and review of the literature. *Hippokratia.* 2008 Jul;12(3):139-43.
 50. Maldonado YA, Read JS; COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics.* 2017 Feb;139(2):e20163860. doi: 10.1542/peds.2016-3860.
 51. Valentini P, Annunziata ML, Angelone DF, Masini L, De Santis M, Testa A, Grillo RL, Speziale D, Ranno O. Role of spiramycin/cotrimoxazole association in the mother-to-child transmission of toxoplasmosis infection in pregnancy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2009 Mar;28(3):297-300. doi: 10.1007/s10096-008-0612-5.
 52. Montoya JG, Laessig K, Fazeli MS, Siliman G, Yoon SS, Drake-Shanahan E, Zhu C, Akbary A, McLeod R. A fresh look at the role of spiramycin in preventing a neglected disease: meta-analyses of observational studies. *Eur J Med Res.* 2021 Dec 11;26(1):143. doi: 10.1186/s40001-021-00606-7.
 53. Avci ME, Arslan F, Çiftçi Ş, Ekiz A, Tüten A, Yildirim G, Madazli R. Role of spiramycin in prevention of fetal toxoplasmosis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2016;29(13):2073-6. doi: 10.3109/14767058.2015.1074998.
 54. Konstantinovic N, Guegan H, Stājner T, Belaz S, Robert-Gangneux F. Treatment of toxoplasmosis: Current options and future perspectives. *Food Waterborne Parasitol.* 2019 Apr 1;15:e00036. doi: 10.1016/j.fawpar.2019.e00036.
 55. Wei HX, Wei SS, Lindsay DS, Peng HJ. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy of Anti-Toxoplasma gondii Medicines in Humans. *PLoS One.* 2015 Sep 22;10(9):e0138204. doi: 10.1371/journal.pone.0138204.
 56. Breugelmans M, Naessens A, Foulon W. Prevention of toxoplasmosis during pregnancy--an epidemiologic survey over 22 consecutive years. *J Perinat Med.* 2004;32(3):211-4. doi: 10.1515/JPM.2004.039.
 57. Pawlowski ZS, Gromadecka-Sutkiewicz M, Skommer J, Paul M, Rokossowski H, Suchocka E, Schantz PM. Impact of health education on knowledge and prevention behavior for congenital toxoplasmosis: the experience in Poznań, Poland. *Health Educ Res.* 2001 Aug;16(4):493-502. doi: 10.1093/her/16.4.493.
 58. Carter AO, Gelmon SB, Wells GA, Toepell AP. The effectiveness of a prenatal education programme for the prevention of congenital toxoplasmosis. *Epidemiol Infect.* 1989 Dec;103(3):539-45. doi: 10.1017/s0950268800030934.
 59. Desmonts G, Couvreur J. Toxoplasmosis in pregnancy and its transmission to the fetus. *Bull N Y Acad Med.* 1974 Feb;50(2):146-59.
 60. Gomez-Marin JE, Montoya-de-Londono MT, Castano-Osorio JC. A maternal screening program for congenital toxoplasmosis in Quindio, Colombia and application of mathematical models to estimate incidences using age-stratified data. *Am J Trop Med Hyg.* 1997 Aug;57(2):180-6. doi: 10.4269/ajtmh.1997.57.180.
 61. Juliao CA, Corredor A, Moreno GS. Estudio Nacional de Salud: Toxoplasmosis en Colombia, Ministerio de Salud. Bogotá: Imprenta Instituto Nacional de Salud;1988.
 62. Gómez-Marín J. Toxoplasma. Capítulo 27. En: Díaz FJ, Estrada S, Franco L, Jaramillo JM, Maestre A, Ospina S, et al, eds. *Microbiología de las Infecciones Humanas.* Medellín: Corporación para las Investigaciones Biológicas; 2007. p. 384-99.
 63. Moncada PA, Montoya JG. Toxoplasmosis in the fetus and newborn: an update on prevalence,

- diagnosis and treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012 Jul;10(7):815-28. doi: 10.1586/eri.12.58.
64. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet.* 2004 Jun 12;363(9425):1965-76. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16412-X.
 65. Jones JL, Lopez A, Wilson M, Schulkin J, Gibbs R. Congenital toxoplasmosis: a review. *Obstet Gynecol Surv.* 2001 May;56(5):296-305. doi: 10.1097/00006254-200105000-00025.
 66. Wallon M, Peyron F, Cornu C, Vinault S, Abrahamowicz M, Kopp CB, Biquet C. Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis.* 2013 May;56(9):1223-31. doi: 10.1093/cid/cit032.
 67. Prusa AR, Kasper DC, Sawers L, Walter E, Hayde M, Stillwaggon E. Congenital toxoplasmosis in Austria: Prenatal screening for prevention is cost-saving. *PLoS Negl Trop Dis.* 2017 Jul 10;11(7):e0005648. doi: 10.1371/journal.pntd.0005648.
 68. Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio. Ministerio de Salud y Protección Social, 2013. Disponible en: <https://unisalud.unal.edu.co/fileadmin/archivos/10-G-completa.Embarazo.Parto.2013.Julio17.pdf>
 69. Hedman K, Lappalainen M, Seppä I, Mäkelä O. Recent primary toxoplasma infection indicated by a low avidity of specific IgG. *J Infect Dis.* 1989 Apr;159(4):736-40. doi: 10.1093/infdis/159.4.736.
 70. Stray-Pedersen B. Toxoplasmosis in pregnancy. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1993 Mar;7(1):107-37. doi: 10.1016/s0950-3552(05)80149-x.
 71. Montoya JG. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. *J Infect Dis.* 2002 Feb 15;185 Suppl 1:S73-82. doi: 10.1086/338827.
 72. Petersen E, Borobio MV, Guy E, Liesenfeld O, Meroni V, Naessens A, Spranzi E, Thulliez P. European multicenter study of the LIAISON automated diagnostic system for determination of *Toxoplasma gondii*-specific immunoglobulin G (IgG) and IgM and the IgG avidity index. *J Clin Microbiol.* 2005 Apr;43(4):1570-4. doi: 10.1128/JCM.43.4.1570-1574.2005.
 73. Pour Abolghasem S, Bonyadi MR, Babaloo Z, Porhasan A, Nagili B, Gardashkhani OA, Salehi P, Hashemi M, Varshoghi M, Gaffari GO. IgG avidity test for the diagnosis of acute *Toxoplasma gondii* infection in early pregnancy. *Iran J Immunol.* 2011 Dec;8(4):251-5.
 74. Olariu TR, Blackburn BG, Press C, Talucod J, Remington JS, Montoya JG. Role of *Toxoplasma* IgA as Part of a Reference Panel for the Diagnosis of Acute Toxoplasmosis during Pregnancy. *J Clin Microbiol.* 2019 Jan 30;57(2):e01357-18. doi: 10.1128/JCM.01357-18.
 75. Merz E. *Ultrasound in obstetrics and gynecology.* Vol. 1: obstetrics. 2nd ed. New York, NY: Thieme; 2004.
 76. Werner H, Daltro P, Fazecas T, Zare Mehrjardi M, Araujo Júnior E. Neuroimaging Findings of Congenital Toxoplasmosis, Cytomegalovirus, and Zika Virus Infections: A Comparison of Three Cases. *J Obstet Gynaecol Can.* 2017 Dec;39(12):1150-1155. doi: 10.1016/j.jogc.2017.05.013.
 77. Paquet C, Yudin MH; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Toxoplasmosis in pregnancy: prevention, screening, and treatment. *J Obstet Gynaecol Can.* 2013 Jan;35(1):78-81. English, French. doi: 10.1016/s1701-2163(15)31053-7.
 78. Deganich M, Boudreaux C, Benmerzouga I. Toxoplasmosis Infection during Pregnancy. *Trop Med Infect Dis.* 2022 Dec 21;8(1):3. doi: 10.3390/tropicalmed8010003.
 79. Montoya JG. Systematic screening and treatment of toxoplasmosis during pregnancy: is the glass half full or half empty? *Am J Obstet Gynecol.* 2018 Oct;219(4):315-319. doi: 10.1016/j.ajog.2018.08.001.
 80. Prasil P, Sleha R, Kacerovsky M, Bostik P. Comparison of adverse reactions of spiramycin versus pyrimethamine/sulfadiazine treatment of toxoplasmosis in pregnancy: is spiramycin really the drug of choice for unproven infection of the fetus? *J MaternFetalNeonatalMed.* 2023Dec;36(1):2215377. doi: 10.1080/14767058.2023.2215377.
 81. 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 Jul 15;321(7254):142-7. doi: 10.1136/bmj.321.7254.142.

Correspondencia:

Franklin José Espitia de la Hoz
 Dirección: Carrera 12 # 0-75 Consultorio 517 (Clínica del Café), Armenia, Quindío, Colombia.
 Teléfono: 3127436696
 Correo: espitiafranklin71@gmail.com