

**UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL**

**SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD**

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN
DEL TÍTULO DE PEDIATRA**

TEMA:

**Evaluación comparativa de la sensibilidad y especificidad de
los métodos diagnósticos de toxoplasmosis en el Hospital
Roberto Gilbert Elizalde, Período 2016 – 2019**

AUTORA:

Dra. Jaddy Vannessa Castañeda Sandoval

**Trabajo de titulación previo a la obtención del título de
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA**

TUTORA:

Dra. Alice Anunziata Negrete Argenzio

Guayaquil, Ecuador

2020



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

CERTIFICACIÓN

Certificamos que el presente trabajo de titulación, fue realizado en su totalidad por la **Dra. Castañeda Sandoval, Jaddy Vanessa** como requerimiento para la obtención del título de **Especialista en Pediatría**

TUTORA

f. _____

Dra. Alice Anunziata Negrete Argenzio

DIRECTOR DE LA CARRERA

f. _____

Dra. Linna Betzabeth Vines Balanzátegui

Guayaquil, 30 de noviembre del 2020



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

DECLARACIÓN DE RESPONSABILIDAD

Yo, **Castañeda Sandoval, Jaddy Vanessa**

DECLARO QUE:

El Trabajo de Titulación: **Evaluación comparativa de la sensibilidad y especificidad de los métodos diagnósticos de toxoplasmosis en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde, Período 2016 – 2019**, previo a la obtención del título de **Especialista en Pediatría**, ha sido desarrollado respetando derechos intelectuales de terceros conforme las citas que constan en el documento, cuyas fuentes se incorporan en las referencias o bibliografías. Consecuentemente este trabajo es de mi total autoría.

En virtud de esta declaración, me responsabilizo del contenido, veracidad y alcance del Trabajo de Titulación referido.

Guayaquil, 30 de noviembre del 2020

EL AUTOR (A)

f. _____

Castañeda Sandoval, Jaddy Vanessa



UNIVERSIDAD CATÓLICA
DE SANTIAGO DE GUAYAQUIL

SISTEMA DE POSGRADO
ESCUELA DE GRADUADOS EN CIENCIAS DE LA SALUD

AUTORIZACIÓN

Yo, **Castañeda Sandoval, Jaddy Vanessa**

Autorizo a la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil a la **publicación** en la biblioteca de la institución del Trabajo de Titulación **Evaluación comparativa de la sensibilidad y especificidad de los métodos diagnósticos de toxoplasmosis en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde, Período 2016 – 2019**, cuyo contenido, ideas y criterios son de mi exclusiva responsabilidad y total autoría.

Guayaquil, 30 de noviembre del 2020

LA AUTORA:

f. _____

Castañeda Sandoval, Jaddy Vanessa

REPORTE DE URKUND

URKUND

Document Information

Analyzed document TESIS JADDY CASTAÑEDA .docx (D86803829)
Submitted 11/26/2020 9:25:00 PM
Submitted by
Submitter email jaddyvanne@hotmail.com
Similarity 4%
Analysis address posgrados.medicina.ucsg@analysis.orkund.com

Sources included in the report

W	URL: https://www.recimundo.com/index.php/es/article/download/855/1359 Fetched: 9/15/2020 1:35:26 PM	  4
W	URL: https://docplayer.es/75238152-Universidad-tecnica-de-ambato-facultad-de-ciencias-d... Fetched: 11/27/2019 1:00:32 AM	  1
W	URL: https://repositorio.unan.edu.ni/10471/1/99366.pdf Fetched: 6/8/2020 2:36:35 AM	  1
W	URL: https://analesdepediatria.org/es-guia-sociedad-espanola-infectologia-pediatrica-ar... Fetched: 10/28/2020 12:11:17 PM	    9
W	URL: https://www.coomeva.com.co/loader.php?lServicio=Tools2&lTipo=descargas&lFuncion=de... Fetched: 3/18/2020 3:54:46 AM	                                   8 Activar Ver a Cc

AGRADECIMIENTO

A Dios, por ser el motor que me impulsa todos los días; quien ha sembrado en mí una de las vocaciones más nobles y ha hecho de la medicina mi pasión por servir a los más pequeños.

A mi esposo y a mi pequeño hijo, quienes son el sustento de mi vida y la razón para luchar y conseguir mis sueños.

A mis padres y hermano, por todo el apoyo incondicional, comprensión y aliento durante el curso de esta hermosa profesión.

A mis maestros, en especial mi tutora, por su entrega y dedicación hacia nuestra formación.

A mis compañeros y amigos, por ser parte de esta linda experiencia y por demostrarme que lejos de casa se puede encontrar una segunda familia.

DEDICATORIA

A mi madre, Sandra Sandoval Freire por ser mi compañera, amiga, consejera y muestra de la voz de Dios en mi vida durante estos 4 años de lucha constante de esta hermosa pero ardua profesión, quien a pesar de la distancia nunca dejó de apoyarme y demostrarme que todo esfuerzo vale la pena al final del día.

Te amo con todo mi corazón.

INDICE

INDICE	VIII
INDICE DE TABLAS	X
INDICE DE FIGURAS	XI
RESUMEN	XII
ABSTRACT	XIV
INTRODUCCIÓN	2
CAPITULO 1	5
1. 1 OBJETIVO GENERAL	5
1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	5
1.3 HIPÓTESIS.....	5
CAPITULO 2. MARCO TEÓRICO	6
2.1 GENERALIDADES	6
2.2 TRANSMISIÓN.....	6
2.3 CICLO VITAL	7
2. 4 EPIDEMIOLOGÍA.....	7
2.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS	8
2.5.1 <i>Infección Congénita</i>	8
2.5.2 <i>Infección Postnatal</i>	8
2.5.3 <i>Infección en Inmunodeprimidos</i>	9
2.5.4 <i>Infección Subclínica</i>	9
2.5.5 <i>Infección Clínicamente aparente</i>	9
2.5.6 <i>Infección Tardía</i>	10
2.6 DIAGNÓSTICO	10
2.6.2 <i>Evaluación multidisciplinaria</i>	12
2.6.2.1 Examen ocular	12
2.6.2.2 Evaluación de la audición.....	12
2.6.2.3 Evaluación Neurológica.....	12
2.6.3 <i>Estudios complementarios</i>	12
2.6.3.2 Estudios de Neurimagen	13

2.6.3.3 Serología	13
2.6.3.4 Tinción de Sabin - Feldman.....	14
2.6.3.5 Reacción en cadena de Polimerasa (PCR)	15
2.6.3.6 Aislamiento del Parásito	15
2.6.4 <i>Criterios Diagnósticos</i>	16
2.6.5 <i>Diagnóstico Dudoso</i>	16
2.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	17
2.8 TRATAMIENTO	17
2.8.1 <i>Indicaciones</i>	18
2.8.2 <i>Fármacos</i>	18
2.8.3 <i>Profilaxis</i>	20
2.9 SEGUIMIENTO.....	20
2.9.1 <i>Seguimiento oftalmológico</i>	20
2.9.2 <i>Seguimiento auditivo</i>	20
2.9.3 <i>Seguimiento neurológico</i>	20
2.10 PREVENCIÓN	21
CAPITULO 3. DISEÑO Y METODOLOGÍA	22
3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN.....	22
3.2 NIVEL DE INVESTIGACIÓN.....	22
3.3 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN	22
3.4 POBLACIÓN DE ESTUDIO	22
3.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	22
3.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	23
3.7 MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS	23
3.8 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	24
3.9 ESTRATEGIA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO	26
CAPITULO 4. RESULTADOS	27
CONCLUSIONES	40
RECOMENDACIONES.....	42
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
GLOSARIO.....	46

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tratamiento de toxoplasmosis congénita.	19
Tabla 2. Características natales por resultado de toxoplasmosis.....	27
Tabla 3. Características clínicas por resultado de toxoplasmosis.	29
Tabla 4. Hallazgos exámenes complementarios por resultado de toxoplasmosis.	31
Tabla 5. Parámetros de los métodos diagnósticos para toxoplasmosis.	39

INDICE DE FIGURAS

Gráfico 1. Distribución de acuerdo a la edad	28
Gráfico 3. Evolución del IGG durante el seguimiento en un año.....	30
Gráfico 4. Distribución de acuerdo a la serología materna	30
Gráfico 5. Hallazgos de la Tomografía de cráneo.....	32
Gráfico 6. Hallazgos del Eco transfontanelar	32
Gráfico 7. Hallazgos en el Fondo de ojo	33
Gráfico 8. Audiometría	33
Gráfico 9. Distribución de los pacientes con toxoplasmosis por tratamiento instaurado.	34
Gráfico 10. Curva ROC para predecir toxoplasmosis basadas en serología inicial y ADN/PCR en líquido biológico, sangre y LCR.....	35
Gráfico 11. Comparación de las Curva ROC de serología inicial y ADN/PCR en líquido biológico para predecir toxoplasmosis.....	36
Gráfico 12. Comparación de las Curva ROC de serología inicial y ADN/PCR en sangre para predecir toxoplasmosis.	37
Gráfico 13. Comparación de las Curva ROC de serología inicial y ADN/PCR en LCR para predecir toxoplasmosis.....	37
Gráfico 14. Comparación de las Curva ROC de ADN/PCR líquido biológico y ADN/PCR en LCR para predecir toxoplasmosis.	38

RESUMEN

Antecedentes: La toxoplasmosis es una enfermedad prevalente especialmente en países subdesarrollados, que al no manifestarse con síntomas y signos evidentes se puede presentar como una enfermedad silente. Es por ello, que el diagnóstico de toxoplasmosis es un tema de gran importancia debido a la necesidad de instaurar un tratamiento temprano y oportuno para prevenir secuelas a largo plazo.

Objetivo: Determinar la sensibilidad y especificidad de los métodos diagnósticos utilizados para detección de Toxoplasmosis en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde durante el período 2016 – 2019.

Materiales y métodos: Estudio de cohorte, observacional, descriptivo, de planteamiento transversal, de recolección retrospectiva, en el que se evaluó la sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas diagnósticas para toxoplasmosis utilizadas en 81 pacientes expuestos, incluyendo pruebas serológicas (IgG/IgM) y ADN/PCR en líquido biológico (sangre/líquido cefalorraquídeo).

Resultados: La serología inicial presentó sensibilidad del 65,67%, especificidad 57,14%, VPP 88%, VPN 25,81%, accuracy (exactitud) 64,20%, Kappa no significativo. El ADN/PCR en sangre presentó sensibilidad 70,83%, especificidad 100%, VPP 100%, VPN 53,33%, accuracy (exactitud) 78,13%, Kappa significativo p-valor 0,001 con concordancia moderada (0,55). El ADN/PCR en LCR presentó sensibilidad 82,98%, especificidad 100%, VPP 100%, VPN 46,67%, accuracy (exactitud) 85,19%, Kappa significativo p-valor 0,000 con concordancia moderada (0,56). El estudio simultáneo de ADN/PCR en sangre y LCR no demostró variación en la suficiencia diagnóstica (sensibilidad 74,63%, especificidad 100%).

Conclusiones: El diagnóstico de Toxoplasmosis no solo debe estar basado en el estudio serológico inicial, sino debe estar asociado a estudios de alta suficiencia diagnóstica como el ADN/PCR en líquido biológico o seguimiento serológico hasta el año de vida; el método con mayor sensibilidad y

especificidad para diagnóstico de Toxoplasmosis es la prueba de ADN/PCR en LCR.

Palabras claves: TOXOPLASMOSIS; SEROLOGÍA; PCR; SENSIBILIDAD; ESPECIFICIDAD; DIAGNÓSTICO

ABSTRACT

Background: Toxoplasmosis is a prevalent disease, especially in underdeveloped countries, which, since it does not manifest itself with obvious symptoms and signs, could be presented as a silent disease. That is why the diagnosis of toxoplasmosis is an issue of great importance due to the need to establish an early and timely treatment to prevent long-term sequelae.

Objective: Determine the sensitivity and specificity of the diagnostic methods used for the detection of Toxoplasmosis at the Roberto Gilbert Elizalde Hospital during the period 2016 - 2019.

Materials and methods: Cohort study, observational, descriptive, cross-sectional approach, retrospective collection, in which the sensitivity and specificity of the different diagnostic tests for toxoplasmosis used in 81 exposed patients, including serological tests (IgG / IgM) and DNA / PCR in biological fluid (blood / cerebrospinal fluid).

Results: The initial serology showed a sensitivity of 65.67%, specificity 57.14%, PPV 88%, NPV 25.81%, accuracy 64.20%, Kappa not significant. DNA / PCR in blood presented sensitivity 70.83%, specificity 100%, PPV 100%, NPV 53.33%, accuracy 78.13%, significant Kappa p-value 0.001 with moderate agreement (0.55) . CSF DNA / PCR presented sensitivity 82.98%, specificity 100%, PPV 100%, NPV 46.67%, accuracy 85.19%, significant Kappa p-value 0.000 with moderate concordance (0.56) . The simultaneous study of DNA / CRP in blood and CSF showed no variation in diagnostic sufficiency (sensitivity 74.63%, specificity 100%).

Conclusions: The diagnosis of Toxoplasmosis must not only be based on the initial serological study, but must be associated with studies of high diagnostic sufficiency such as DNA / PCR in biological fluid or serological

follow-up until one year of life; the method with the highest sensitivity and specificity for the diagnosis of toxoplasmosis is the CSF DNA / PCR test.

Keywords: TOXOPLASMOSIS; SEROLOGY; PCR; SENSITIVITY; SPECIFICITY; DIAGNOSIS.

INTRODUCCIÓN

La toxoplasmosis es una enfermedad de gran prevalencia en países subdesarrollados, causada por un parásito intracelular conocido como *Toxoplasma gondii* (TG). El cuadro clínico, las consecuencias y complicaciones que se pueden presentar son graves debido al gran riesgo que existe de reactivación de la infección, lo que hace que sea motivo de interés y preocupación para el personal sanitario.

La incidencia de la toxoplasmosis gestacional y congénita es variable de acuerdo a cada país, se calcula que aproximadamente el 1% de la población general tiene riesgo de adquirir la infección y el número estimado de neonatos con riesgo de contraer la enfermedad es de 387.904 por año. (1). Las tasas más altas se encuentran en países como: Europa, América Central, Brasil y África Central. En América Central, la prevalencia es de 1 por cada 1000 nacidos vivos y afecta al 75% en la etapa de la adolescencia (2). Otros resultados publicados muestran una seroprevalencia de 40 % en mujeres embarazadas en la ciudad de Quito. En Ecuador, según estudios realizados se estima que el riesgo de infección por TG se presenta desde edades muy tempranas, con un mayor pico de incidencia en menores de 10 años (3). Se estima que el 18.8% de las mujeres embarazadas presentan anticuerpos IgG y 16% IgM contra *T. gondii*, siendo la prevalencia total del 50%. (4)

El presente trabajo de investigación está basado en estudios de alto nivel de evidencia: Carral L. y colaboradores realizaron una evaluación comparativa sobre el diagnóstico serológico, PCR, aislamiento y caracterización molecular de *Toxoplasma gondii* en el Hospital de Buenos Aires (Julio 2017), que incluyó 67 niños cuyas madres cursaron toxoplasmosis aguda durante el embarazo, determinando que la sensibilidad (S) de IgM fue 87%, IgA 91% y la especificidad (E) fue 100% para ambas, la detección de IgE contribuyó al diagnóstico cuando se la detectó sólo en la sangre del neonato y no en sangre materna. Se aisló el parásito en cuatro casos, la sensibilidad del aislamiento

fue 80% y la E 100%; por lo tanto se concluyó que los métodos serológicos utilizados mostraron una buena eficacia diagnóstica. (5)

Por otra parte, Belén Amorín y colaboradores realizaron un estudio descriptivo, prospectivo y longitudinal: Seguimiento clínico y serológico de recién nacidos con IGM materna reactiva para toxoplasmosis en el año 2015, que incluyó 51 neonatos, de los cuales 42 completaron su seguimiento, en 7 se diagnosticó toxoplasmosis congénita (13.7%), y se descartó la infección en 35 (68.5%), tres de los infectados fueron sintomáticos y tenían IgM reactiva, 4 presentaron secuelas en la evolución y en 6 se confirmó la seroconversión materna, concluyendo que la serología en el RN demuestra una escasa sensibilidad y a falta de otras técnicas obliga a realizar el seguimiento clínico y serológico con IgG durante el primer año de vida. (6)

Con lo mencionado, es importante recalcar que el diagnóstico de la toxoplasmosis es un reto al que día a día se enfrenta el profesional de salud tanto en el área neonatal-pediátrica como en la ginecológica. La falta de conocimiento sobre la sensibilidad y especificidad de los diferentes métodos diagnósticos, hacen que tanto la interpretación de los resultados como el establecimiento de un diagnóstico definitivo sea complicado, de ahí la dificultad para instaurar un tratamiento oportuno y determinar el seguimiento que debe recibir cada paciente.

Este trabajo investigativo permitirá resolver esta gran problemática de salud al determinar la efectividad de todos los métodos empleados en el diagnóstico de Toxoplasmosis. Con los resultados obtenidos se establecerá una ruta adecuada para llegar a un diagnóstico oportuno, instaurar una terapéutica adecuada y de esta manera establecer medidas de prevención como medio para evitar las complicaciones secundarias de la enfermedad. Por otra parte, el correcto abordaje médico de la patología puede otorgar un gran beneficio social y disminuir el costo que conlleva al país un paciente con secuelas neurológicas, el desgaste psicológico de la madre y familia que enfrentan este tipo de problemas y el sufrimiento al que se ven sometidos los niños al enfrentarse a los procedimientos clínicos y quirúrgicos como forma

de tratamiento paliativo de dichas complicaciones, tomando en cuenta que es una patología prevenible en el 100% de los casos y los exámenes diagnósticos son en costo y disponibilidad accesibles para cualquier médico en su sitio de trabajo.

CAPITULO 1

1.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la sensibilidad y especificidad de los métodos diagnósticos utilizados para detección de Toxoplasmosis en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde durante el período 2016 – 2019.

1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar el porcentaje de pacientes con manifestaciones clínicas de toxoplasmosis y diagnóstico de laboratorio positivo.
- Establecer la relación de la serología materna positiva como factor de riesgo para desarrollar toxoplasmosis congénita
- Describir el tratamiento instaurado en los pacientes con Toxoplasmosis.
- Definir si la edad, edad gestacional, peso y sexo influyen en la forma de presentación de la toxoplasmosis.
- Establecer los principales hallazgos en los estudios de imagen, punción lumbar y fondo de ojo en los pacientes sujeto de estudio.

1.3 HIPÓTESIS

El análisis de ADN/PCR en líquido biológico (sangre y líquido cefalorraquídeo) tienen mayor sensibilidad y especificidad en comparación con el estudio serológico IgM e IgG.

CAPITULO 2. MARCO TEÓRICO

2.1 GENERALIDADES

La infección es causada por un parásito facultativo intracelular obligado conocido como *Toxoplasma gondii*. En 1908, fue descrito por primera vez por Nicolle y Manceaux, al encontrar un parásito en la sangre, el bazo y el hígado de un roedor del norte de África. El nombre deriva de las palabras (toxon = arco, plasma = forma) y *gondii* del roedor *Ctenodactylus gundi*. En 1970 se describió el ciclo de vida del parásito y se demostró que se multiplica en el intestino de los felinos, los cuales van a considerarse el huésped definitivo. (7) (8)

2.2 TRANSMISIÓN

La transmisión se presenta en distintas fases: entre huéspedes definitivos, intermediarios y entre ambos, el ser humano puede contraer la enfermedad a través del consumo de agua contaminada con heces de gato que contiene ooquistes, ingestión de carne que contiene quistes tisulares del parásito y transmisión placentaria de la madre al feto. Otras formas de transmisión menos frecuentes incluyen: trasplante de órganos, transfusión de sangre e inoculación accidental. (7) (5)

Se han identificado tres cepas parasitarias:

- Tipo II: en Europa y América del Norte
- Tipo III y recombinante I / III en Latinoamérica.- con gran virulencia y capacidad para provocar defectos oculares e infección congénita. (9)

La infección por transmisión de la madre al feto es conocida como toxoplasmosis congénita (TC), que se produce a través de la placenta, una vez que la madre se contagia, la probabilidad de que el feto contraiga la infección en las últimas semanas de gestación, es del 65%, mientras que en las primeras semanas la probabilidad es menor pero el daño fetal puede ser más grave; así:

- En el primer trimestre o al inicio del embarazo, pueden producirse un aborto.

- En el segundo trimestre de gestación, el neonato puede presentar calcificaciones cerebrales, hidrocefalia, coriorretinitis o retardo mental.
- En el tercer trimestre, puede presentar hepatosplenomegalia, neumonitis o carditis.

Si por el contrario la madre ya contrajo la enfermedad previamente no existe riesgo de contagio trasplacentario, salvo que exista depresión del sistema inmune de la madre por la presencia de alguna enfermedad subyacente. (9)

2.3 CICLO VITAL

El ciclo de vida del parásito está formado por dos fases: un ciclo sexual que se produce en los gatos y un ciclo asexual que puede presentarse en el ser humano o en otros animales. En la fase sexual, los felinos se infectan cuando ingieren los quistes del suelo contaminado o de los tejidos de sus presar; los cuales se van a replicar en el intestino de los gatos, para formar ooquistes que son excretados y se vuelven infecciosos después de 24 horas. En la infección primaria, el gato produce en las tres primeras semanas millones de ooquistes diarios, que llegan al ser humano a través de la ingestión accidental del material contaminado; posterior a lo cual comienza la fase asexual, los ooquistes se destruyen y liberan esporozoitos que se dividen y se convierten en taquizoítos, los mismos que tienen la capacidad de migrar a todo el organismo a través del torrente sanguíneo y el sistema linfático y una vez que alcanzan el lugar específico son secuestrados en quistes tisulares y forman bradizoitos que indican el inicio de la etapa crónica de la infección y pueden persistir durante toda la vida del individuo. (7) (10)

2.4 EPIDEMIOLOGÍA

La toxoplasmosis es una enfermedad de gran prevalencia, presentándose en un tercio de la población mundial; con cerca de 190.000 casos por año. En países desarrollados, la población más susceptible son las mujeres en edad fértil, con una prevalencia de aproximadamente el 91%. En América, la prevalencia varía del 16% en Norteamérica al 75% en Centro y Sudamérica.

En partes de Centroamérica, la capacidad de infección se presenta alrededor del año de edad, cuando los niños entran en contacto con el suelo contaminado y en mujeres primigestas la tasa de prevalencia es del alrededor del 41.75% (11). La Toxoplasmosis esta asociada con otras enfermedades como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se ha calculado que mas de 13 millones de personas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) alrededor del mundo están coinfectadas con Toxoplasmosis y de ellos el 24-47% desarrollan encefalitis o lesiones intracerebrales focales. (12) (13)

En América y Europa el 82% de la población pediátrica que no recibe tratamiento para esta enfermedad puede presentar lesiones en la retina durante la adolescencia y síntomas neurológicos en su etapa neonatal tales como: retardo en el desarrollo psicomotor en el 85%, convulsiones en un 81%, dificultades motoras 70%, pérdida de la visión 60%, hidrocefalia o microcefalia 33% y 14% pérdida auditiva a los 4 años de edad. Por otra parte, en América del Sur, las lesiones oculares aparecen más rápidamente, es así que el 80% de los recién nacidos en los primeros meses de vida pueden presentar retinocoroiditis y 50% de ellas permanecer activas. (7)

2.5 MANIFESTACIONES CLÍNICAS

2.5.1 Infección Congénita

La TC tiene una amplia variedad de manifestaciones clínicas, desde permanecer completamente asintomático al nacer hasta una enfermedad neurológica y ocular grave. Cerca del 75%, no tienen manifestaciones clínicas aparentes al nacer y solo un pequeño porcentaje presenta riesgo de prematuridad o muerte fetal (10).

Dentro de la clínica existe la llamada tríada clásica de toxoplasmosis congénita, que consiste en: coriorretinitis, hidrocefalia y calcificaciones intracraneales, presente en menos del 10% de los casos. (7)

2.5.2 Infección Postnatal

La clínica durante esta etapa es inespecífica y puede estar asociada con manifestaciones como: linfadenopatías especialmente en la región cervical,

cefalea, mialgias y odinofagia, por lo que la toxoplasmosis postnatal rara vez se diagnostica. (14)

2.5.3 Infección en Inmunodeprimidos

Las personas embarazadas y pacientes con SIDA o cáncer tienen mayor probabilidad de presentar una forma grave y mortal de la enfermedad, debido al riesgo de reactivación de la infección latente sobre todo cuando se produce la ruptura de quistes tisulares que conducen a la multiplicación del parásito; las principales manifestaciones clínicas son: encefalitis y toxoplasmosis diseminada que puede complicar el trasplante de órganos o médula ósea. (8) (7)

2.5.4 Infección Subclínica

El 70 al 90% de los pacientes que presentan una infección subclínica presentan un examen físico normal, por lo que se considera de importancia realizar pruebas más específicas como: examen del líquido cefalorraquídeo examen oftalmológico detallado y estudios de imagen del sistema nervioso para determinar la presencia de calcificaciones cerebrales focales. (7) (15).

Los pacientes con este tipo de infección tiene riesgo de presentar secuelas tardías como: coriorretinitis, retraso del desarrollo motor, trastornos del lenguaje, pérdida de la visión y alteraciones del hipotálamo y la glándula pituitaria. (10)

2.5.5 Infección Clínicamente aparente

El cuadro clínico florido se presenta solo en el 10 al 30% de los pacientes, los cuales pueden estar localizadas en el SNC, en el aparato ocular o ser generalizados. Los hallazgos clínicos comunes incluyen: coriorretinitis, calcificaciones intracraneales, hidrocefalia, ictericia, trombocitopenia, anemia, fiebre, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, neumonitis, convulsiones, macroftalmia y microcefalia. (7)

Otro de los hallazgos menos comunes es la vascularización retiniana incompleta que se puede asociar a la prematuridad o a una presentación clínica inexplicable de la infección ocular congénita. (16)

2.5.6 Infección Tardía

La presentación clínica tardía está asociada con alteraciones oftalmológicas como: retinitis necrotizante focal, microftalmía, estrabismo, cataratas y nistagmos. Otras manifestaciones incluyen alteraciones motoras y cerebelosas, microcefalia, hipoacusia neurosensorial, trastornos del crecimiento y alteraciones endocrinas como pubertad precoz. (7)

2.6 DIAGNÓSTICO

La Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis, recomienda:

- Iniciar abordaje diagnóstico en pacientes con antecedente de toxoplasmosis gestacional o presencia de síntomas al nacimiento.
- El estudio debe incluir analítica completa, serología IgG, IgM e IgA, fondo de ojo, análisis de LCR y ecografía transfontanelar. El estudio puede ampliarse con PCR en sangre, orina y LCR, potenciales auditivos y resonancia magnética cerebral.
- Para establecer un diagnóstico se debe valorar la historia gestacional previa, la clínica, los estudios complementarios y la serología.
- La PCR es diagnóstica cuando es positiva, pero no excluye la infección si es negativa.
- La IgG positiva en el neonato carece de valor diagnóstico, ya que puede presentarse por transferencia de la madre al feto.
- El diagnóstico retrospectivo puede hacerse a través del estudio de PCR o anticuerpos IgM/IgA en sangre seca de pruebas metabólicas. (17)

Fuera del período neonatal se deben realizar estudios de serología, en niños o adolescentes con hallazgos de coriorretinitis o pruebas de neuroimagen compatibles con: calcificaciones o hidrocefalia. La ausencia de anticuerpos

IgG excluye la patología, pero en el caso de presentar anticuerpos IgG, se deben considerar 2 situaciones:

- Menores de un año.- la enfermedad en este grupo de edad debe considerarse siempre una infección congénita. Si el paciente presenta un solo control con IgG positivos e IgM negativos, se puede considerar sospecha de la enfermedad si presenta historia gestacional positiva o dudosa y el paciente presente coriorretinitis o pruebas de neuroimagen patológicas. En esta situación, se debe realizar seguimiento de IgG para confirmar la infección.
- Mayores de un año.- Se debe plantear el diagnóstico en pacientes con coriorretinitis como resultado de una infección aguda adquirida o de la reactivación de una infección congénita. La presencia de IgM/IgA, IgG de baja avidéz o la demostración de seroconversión son diagnósticas de infección adquirida. (17)

2.6.1 Sospecha Diagnóstica

- Pacientes con antecedentes maternos de infección primaria por T. Gondii o hijos de mujeres inmunosuprimidas con evidencia serológica de infección pasada.
- Pacientes con hallazgos clínicos compatibles: calcificaciones intracraneales, coriorretinitis, líquido cefalorraquídeo mononuclear inexplicable, pleocitosis o elevación de proteínas en LCR.
- Pacientes con IgM positiva para toxoplasma.
- La presencia de IgM en la gestante solo sirve de orientación sobre la posibilidad de una infección reciente y debe confirmarse con otras técnicas diagnósticas. En cambio, se considera determinante en el neonato ya que este anticuerpo no atraviesa la barrera placentaria; por lo tanto la ausencia de pruebas serológicas positivas en la madre no excluyen el diagnóstico. (6) (7) (17)

2.6.2 Evaluación multidisciplinaria

2.6.2.1 Examen ocular

El 20% de los neonatos infectados con toxoplasmosis presentan lesiones retinales o cicatrizales al nacer, con compromiso bilateral y localización central más frecuentemente. Otras afecciones frecuentes son: estrabismo y

desprendimiento de retina; cuya presentación según varios estudios depende de la variabilidad genética del parásito, la presencia de formas atípicas y del tipo de respuesta inmunológica activada. (7) (18)

2.6.2.2 Evaluación de la audición

En pacientes sintomáticos se recomienda realizar la prueba de respuesta auditiva del tronco encefálico que es más sensible que las pruebas automatizadas utilizadas en los protocolos de detección, sin embargo el 25% de los niños asintomáticos no tratados con serología positiva pueden desarrollar hipoacusia neurosensorial uni o bilateral, simétrica y progresiva. (7) (19)

2.6.2.3 Evaluación Neurológica

La evaluación neurológica incluye un examen físico neurológico detallado, punción lumbar y estudios de neuroimagen; siendo el aislamiento de toxoplasma en LCR el método más sensible. Las anomalías del sistema nervioso central (SNC) pueden ser la única manifestación de toxoplasmosis. (7)

2.6.3 Estudios complementarios

2.6.3.1 Punción Lumbar

La afección del sistema nervioso central puede manifestarse con hiperproteíorraquia mayor a 1 gr/dl con pleocitosis de LCR a predominio

mononuclear y en ciertos casos hipoglucorraquia. La presencia de PCR positiva en LCR es el método confirmatorio. (7) (13)

2.6.3.2 Estudios de Neurimagen

La ecografía transfontanelar detecta presencia de ventriculomegalia e hidrocefalia, pero no son sensibles para determinar calcificaciones. En la tomografía de cráneo (TAC) se pueden encontrar múltiples lesiones hipodensas, bilaterales, con un patrón de anillo que rodea la lesión que involucra a los ganglios basales y la unión corticomedular hemisférica. Por otra parte, la resonancia magnética (RM) es más sensible que la TC y por lo tanto es la técnica de imagen de elección, especialmente en pacientes sin alteraciones neurológicas focales, sin embargo, tiene la desventaja de requerir sedación ya que es una prueba de mayor duración, los hallazgos pueden incluir: calcificaciones intracraneales, únicas o múltiples, dispersas, hidrocefalia secundaria a afectación periacueductal y atrofia cortical. (7)(13)

2.6.3.3 Serología

Se fundamenta en la detección de anticuerpos específicos:

- IgG.- aparece entre la primera y segunda semana después de la infección y puede elevarse hasta la sexta u octava semana. Su detección solo indica exposición al parásito. Para diferenciar la IgG transmitida de la madre al hijo de las sintetizadas por este, se utiliza la técnica de Western Blot realizada con el suero del niño y de la madre en paralelo.
- IgM.- aparece en la primera semana postinfección, hasta alcanzar su pico en el primer mes, desciende a los 2 o 3 meses y desaparece posteriormente de manera muy variable. La presencia de IgM en la madre indica posibilidad de infección reciente pero es determinante en el neonato. Sin embargo, en aproximadamente el 25-30% de los RN infectados no se detecta la IgM debido a la inmadurez del sistema inmunitario o a la baja sensibilidad de las técnicas utilizadas.

- IgA. su ciclo es similar a la IgM y puede persistir más de un año. Su positividad en la mujer embarazada es informativa mientras que en el RN es diagnóstica.
- IgE. Se eleva rápidamente después de la infección aguda y desaparece antes de los 4 meses, por lo que no se considera de suficiencia diagnóstica.
- IgG-avidez.- estudia la fuerza de asociación entre la IgG específica y el antígeno, un índice de alta avidez determina una infección en la que han transcurrido al menos 3 o 4 meses, mientras que una baja avidez indica una infección reciente, menor a 3 meses. (17)

Las pruebas serológicas deben realizarse tan pronto como sea posible después del nacimiento y debe ser seguido de intervalos de cribado posparto mensuales o trimestrales, cuando la prueba se realiza en los primeros 5 a 10 días de vida, puede ser necesario repetir la prueba para excluir los falsos positivos. El resultado negativo de la prueba de toxoplasma IgM no excluye el diagnóstico de infección congénita. (5) (17) (20)

2.6.3.4 Tinción de Sabin - Feldman

Los anticuerpos IgG pueden ser detectados con la prueba de Sabin-Feldman (considerado el estándar de oro), inmunofluorescencia indirecta (IFI), aglutinación, o ligado a enzimas (ELISA). La prueba de Sabin-Feldman consiste en someter a la muestra a tinción con azul de metileno y observación posterior en el microscopio; si los trofozoítos no resultan manchados se considera resultado positivo, y si están manchados el resultado será negativo. Esta prueba serológica mide principalmente anticuerpos IgG que pueden persistir de por vida, la especificidad de esta prueba es del 100% y la sensibilidad alcanza el 99.6%. (13)

Es importante realizar seguimiento de las pruebas serológicas cuando los resultados iniciales son inespecíficos, en pacientes sin sintomatología evidente y sin confirmación microbiológica el seguimiento (IgG e IgM) debe realizarse cada 2 a 3 meses hasta demostrar si el paciente está infectado o

no y en pacientes sintomáticos pero con títulos negativos al inicio, las pruebas deben repetirse en 2 a 4 semanas después del nacimiento y cada mes hasta los 3 meses de edad. Los pacientes con toxoplasmosis congénita presentan IgG elevada más allá del año de edad, de ahí la importancia del seguimiento para realizar un diagnóstico adecuado. (6) (7)

2.6.3.5 Reacción en cadena de Polimerasa (PCR)

Esta prueba puede realizarse en cualquier muestra de líquido biológico como: LCR, sangre periférica, orina, líquido vítreo, líquido de lavado broncoalveolar, sangre del cordón umbilical o placenta y es de gran éxito para la detección de toxoplasmosis cerebral, ocular y congénita. (7)

En la etapa prenatal la muestra de elección es el líquido amniótico, que se extrae desde la semana 18 de gestación, tiene una sensibilidad entre el 65 y 92% y una especificidad próxima al 100% superior a cualquiera de las muestras descritas. La sensibilidad de PCR en el LCR varía entre 11% y 77%, mientras que la especificidad es cercana a 100% y la sensibilidad de PCR en sangre varía del 15% al 85%. Sin embargo es importante mencionar, que el análisis simultáneo de PCR de varias muestras permite incrementar la sensibilidad. (17)

Los estudios de PCR en sangre de cordón y preparado de placenta han sido poco evaluados, encontrando una baja sensibilidad (16%), pero su positividad permite instaurar un tratamiento temprano, mientras que el estudio anatomopatológico de la placenta no es recomendado debido a su baja especificidad. (17)

2.6.3.6 Aislamiento del Parásito

El aislamiento del parásito se realiza mediante inoculación en ratones o en cultivos de tejidos celulares, que permiten demostrar las células cargadas de parásitos; la sensibilidad y el valor predictivo negativo (VPN) de esta técnica varían mucho según las condiciones de la muestra, conservación, carga parasitaria y virulencia de la cepa. (17) (15)

2.6.3.7 Histología

La técnica diagnóstica basada en el estudio histológico con tinción de anticuerpos fluorescentes, técnica de inmunoperoxidasa, fluoresceína o tinción de Wright-Giemsa ayuda a identificar microorganismos en líquido cefalorraquídeo o biopsias de 3 tejidos afectados, sin embargo es una técnica complicada debido a la dificultad para demostrar los taquizoítos en secciones de tejido teñido, pudiendo observarse en ciertas ocasiones múltiples quistes cerca de un área de inflamación necrótica. (13)

2.6.4 Criterios Diagnósticos

Los criterios diagnósticos establecidos según el COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES son:

- IgG positiva con IgM o IgA positiva
- IgG positiva con IgM positiva (después de cinco días de vida) o IgA (después de 10 días de vida) en lactantes con serología materna compatible.
- IgG positiva con IgM e IgA negativas en paciente sintomático o con historia de toxoplasmosis gestacional.
- PCR positiva en cualquier líquido biológico.
- IgG positiva más allá de los 12 meses de edad: la persistencia de IgG anti Toxoplasma a un año de edad se considera el estándar de oro (7)

2.6.5 Diagnóstico Dudoso

Los pacientes que presenten las siguientes características se deben considerar dentro del grupo de Toxoplasmosis dudosa y es importante el seguimiento para establecer su manejo.

- Pacientes asintomáticos, con antecedentes de infección gestacional confirmada y con IgM, IgA y PCR negativas.
 - Si la infección gestacional se presenta en el primer trimestre, no amerita seguimiento, ya que la infección fetal en este trimestre es poco frecuente y siempre acompañada de síntomas

- Si la infección gestacional se presenta en el segundo trimestre, se debe realizar seguimiento mensual de IgG sin tratamiento, si esta persiste positiva por más de 6 meses, se realiza fondo de ojo y si existen alteraciones se inicia manejo. Si es normal, se debe repetir la IgG cada mes hasta que se llegue a negativizar.
- Si la Infección gestacional se presenta en el tercer trimestre, se realiza seguimiento de IgG pero con tratamiento completo. Si la IgG se hace negativa en al menos 2 controles separados 4-6 semanas, se retira el tratamiento y si se positiviza se debe reiniciar el tratamiento hasta completar 12 meses.
- Pacientes con síntomas característicos, pero con IgM, IgA y PCR negativas sin historia materna, se deben descartar presencia de otras infecciones e iniciar tratamiento con seguimiento de la IgG. (17)

2.7 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La toxoplasmosis debe diferenciarse de otras infecciones intrauterinas que tienen manifestaciones similares en el recién nacido y de otras afecciones que causan lesiones retinianas. Estos incluyen:

- Rubéola
- Citomegalovirus
- Sífilis
- Infección congénita por el virus del Zika
- Infección congénita por herpes simple
- Infección congénita por varicela
- Síndrome del virus de la coriomeningitis linfocítica congénita
- Hipertrofia congénita del epitelio pigmentado de la retina. (15) (21)

2.8 TRATAMIENTO

El objetivo del tratamiento en los casos sintomáticos es disminuir la presencia de secuelas oculares, neurológicas y disminuir el índice de

mortalidad. En los niños asintomáticos, se busca prevenir la aparición de lesiones de retinocoroiditis o el desarrollo de hidrocefalia.

2.8.1 Indicaciones

1. Paciente Sintomático con toxoplasmosis congénita confirmada:
Pirimetamina: 12 meses, 6 meses diaria y 6 meses días alternos.
Sulfadiazina: 12 meses diaria.
Ácido folínico: 12 meses, 3 días por semana.
Corticoides: 1-2 meses si coriorretinitis o proteinorraquia.
2. Paciente Asintomático con toxoplasmosis congénita confirmada:
Pirimetamina + Sulfadiazina + ácido folínico 12 meses: pirimetamina diaria entre 2-6 meses. Completar hasta 12 meses en días alternos.
3. En los casos de toxoplasmosis dudosa iniciar tratamiento de acuerdo al segundo esquema. (17)

2.8.2 Fármacos

- Pirimetamina (P).- Es un antiparasitario usado en las formas grave de la enfermedad hasta llevarlo a formas leves y subclínicas, la dosis recomendada es de: 1-2mg/kg/día por vía oral divididos dos veces al día durante los primeros 2 días; luego, desde el día 3 hasta los 2 meses, 1mg/kg/día, todos los días; y después la misma dosis 3 veces por semana. Los principales efectos secundarios son los hematológicos, especialmente neutropenia.
- Sulfadiazina (SZ).- Es un antibiótico de tipo sulfamida, bacteriostático, que interfiere en la biosíntesis bacteriana de ácido folínico, la dosis recomendada es de 100 mg / kg por día, por vía oral, divididos dos veces al día. Los efectos secundarios más comunes son rash, cristaluria, anemia y toxicidad medular.
- Acido folínico (AF).- Utilizado para evitar la toxicidad de la pirimetamina, sin actividad frente al Toxoplasma. La dosis es de 5-10mg, 3 veces por semana y hasta una semana después de suspender la pirimetamina.

- Clindamicina. Se utiliza en casos de intolerancia a la Sulfadiazina, la dosis es de 25-30mg/kg/día repartida en 4 dosis.
- Espiramicina.- Se recomienda dosis de 100mg/kg/día, repartida en 2 dosis, su utilización queda reservada a la prevención de la transmisión vertical, tiene mínima toxicidad.
- La administración de corticoides (prednisona, 1mg/kg/día repartido en 2 dosis) se recomienda en caso de hiperproteínoorraquia marcada o si el paciente presenta coriorretinitis activa. (9) (12) (17)

Tabla 1. Tratamiento de toxoplasmosis congénita.

Características de la infección	Tratamiento	Dosis	Duración
Infección congénita sintomática	PSAF	Inicio 1mg/kg/12h, durante 48h. Posteriormente: 1mg/kg/día, hasta los 6 meses. Del mes 6 al 12: 1mg/kg lunes-miércoles y viernes. Dosis máxima 25mg. 100mg/kg/día, repartido en 2 dosis. 5-10mg/3 días por semana	12 meses. 12 meses. 12 meses. 1 semana
Infección congénita sintomática con afectación LCR o coriorretinitis activa con alt. Visión	P+S+AF Corticoides	Igual que en el apartado anterior 1mg/kg/día repartido 2 veces al día	Igual que en apartado anterior. Hasta normalización LCR o reducción inflamación de la retina
Infección congénita asintomática	P+S+AF	Igual que en el primer apartado. En esta situación a partir del 2-6 mes puede pasarse a administrar dosis de pirimetamina a días alternos hasta el mes 12	12 meses
Infección dudosa	P+S+AF	Igual que en el primer apartado	Se mantendrá hasta descartar la infección (Seguimiento de IgG). De confirmarse la pauta se mantendrá durante 12 meses

Nota: P: pitimetamina, S: Sulfadiazina, AF: ácido fólico.

Fuente: Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita. 2013

En países en donde no se encuentra disponible la pirimetamina, se recomienda el uso de trimetoprim más sulfametoxazol (TMP / SMX) como tratamiento de primera línea, ya que tiene una vida media plasmática de 10 horas, lo que permite obtener la concentración máxima en tan solo 2 a 6 horas, a diferencia de la pirimetamina que tiene una semivida larga

(alrededor de 4 días) subyacente a la necesidad de una dosis de carga; además que es el único disponible para administración intravenosa cuando la vía oral no es posible. (11)

2.8.3 Profilaxis

La profilaxis está recomendada en pacientes inmunodeprimidos mediante la administración de cotrimoxazol (trimetoprim más sulfametoxazol o TMP-SMX). El régimen de tratamiento implica una dosis diaria doble o dos dosis únicas de por vida o hasta que el recuento de CD4 supere las 200 células / mm³ en la terapia antirretroviral de gran actividad. (12)

2.9 SEGUIMIENTO

2.9.1 Seguimiento oftalmológico

Debe realizarse fondo de ojo al nacimiento y luego cada 3 meses hasta los 18 meses, posteriormente cada 6-12 meses hasta que el niño sea capaz de referir cambios en la visión. Después, cada año hasta el inicio de la pubertad, en donde nuevamente se recomiendan controles cada 6 meses debido al riesgo elevado de reactivaciones. (17)

2.9.2 Seguimiento auditivo

Se deben realizar potenciales evocados auditivos al nacimiento y al año de vida. En niños con alteración neurológica u ocular, deben repetirse anualmente hasta que el niño pueda referir alteraciones auditivas. (17)

2.9.3 Seguimiento neurológico

Al nacimiento se recomienda realizar exploración neurológica, punción lumbar y ecografía cerebral; si existen alteraciones en cualquiera de ellas lo recomendable es la resonancia magnética cerebral. En cada control se debe realizar una exploración neurológica completa, evaluación del desarrollo psicomotor y medición perímetro craneal. En el caso de evidenciar alteraciones se pueden repetir las pruebas de neuroimagen. (17)

2.10 PREVENCIÓN

Las estrategias de prevención primaria se basan en la educación en salud, modificación de hábitos y de estilos de vida que están impregnados con fuertes componentes culturales. Dentro del control prenatal, se debe recomendar: consumo de carnes bien cocinadas, consumo de agua potable, manejo higiénico de los alimentos, lavado de manos posterior a actividades de jardinería y manipulación adecuada de animales (gatos). (14) (21)

CAPITULO 3. DISEÑO Y METODOLOGÍA

3.1 TIPO DE INVESTIGACIÓN

- Según la intervención del investigador : Observacional
- Según la planificación de la toma de los datos: Retrospectivo
- Según número de mediciones de la variable: Transversal
- Según número de variables analíticas : Analítico

3.2 NIVEL DE INVESTIGACIÓN

El nivel de investigación es Relacional

3.3 DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN

Estudio de cohorte

3.4 POBLACIÓN DE ESTUDIO

Se trabajó con la población total, que incluye a todos los pacientes hospitalizados en el Hospital Roberto Gilbert durante el período 2016 – 2019 con diagnóstico definitivo o de sospecha de toxoplasmosis, según los criterios establecidos por el COMMITTEE ON INFECTIOUS DISEASES, para diagnóstico o sospecha de Toxoplasmosis. La población total es de 81 pacientes.

3.5 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes hospitalizados en el Hospital Roberto Gilbert durante el período 2016 – 2019 con:

- IgG/IgM o IgA para toxoplasmosis positiva
- PCR positivo para toxoplasmosis en cualquier fluido
- Evidencia de incremento de los títulos de IgG durante un año

- Manifestaciones clínicas, hallazgos de neuroimagen o de fondo de ojo compatibles con toxoplasmosis
- Antecedentes de serología materna para toxoplasmosis positiva
- Historia clínica y estudios diagnósticos completos

3.6 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico o antecedente materno de: zika, varicela, herpes, citomegalovirus o VIH.
- Pacientes con malformaciones congénitas encasilladas dentro de un síndrome característico.
- Paciente que no cuenten con historia clínica y estudios diagnósticos completos.

3.7 MÉTODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

El método de recolección de datos aplicados en la presente investigación fue una fuente primaria y secundaria de información, que detallo a continuación:

- Se realizó la revisión de historias clínicas de los pacientes que ingresaron con diagnóstico de toxoplasmosis durante el periodo 2016-2019, en el sistema informático Servinte del Hospital Roberto Gilbert tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión. Los criterios de búsqueda incluyeron los siguientes códigos CIE 10: B580, B58, B589, P371, H300, H301, H308, H309, H320
- Se revisó los exámenes de laboratorio de cada paciente: determinación de IGG – IGM para toxoplasmosis bajo la técnica de reacción antígeno – anticuerpo y PCR en tiempo real (PCR-TR) en líquido biológico; realizados en el laboratorio del Hospital Roberto Gilbert Elizalde.
- Se llenó hoja de recolección de datos en EXCEL elaborada por la autora.

3.8 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Indicador	Unidades, Categorías o Valor Final	Tipo/Escala
Variable dependiente, de respuesta o de supervisión			
Toxoplasmosis	IgM, IgG, PCR para Toxoplasmosis	Positivo Negativo	Categórica Nominal
Variables independientes, predictivas o asociadas*			
Edad Gestacional	Semanas gestacionales según el Normativo Materno Neonatal del MSP: Pretérmino <37 semanas Término 37 – 42 semanas Postérmino >42 semanas	Término Pretérmino Postérmino	Categórica Nominal
Peso al nacer	Peso del RN al nacer según la Norma Materno Neonatal del MSP: Adecuado 2500 – 3500 g Peso bajo < 2500 g Peso aumentado >2550 g	Peso adecuado Peso bajo Peso aumentado	Categórica Nominal
Perímetro cefálico	Perímetro cefálico según las curvas OMS Microcefalia < - 2DZ Normocefalia entre - 2 + 2 DZ Macrocefalia > + 2DZ	Microcefalia Macrocefalia Normocefalia	Categórica Nominal

Serología materna	IGM positiva IGG negativa positivizada a las 2 semanas Test de avidéz IGG reactivo	Positiva Negativa	Categórica Nominal
Sexo	Historia clínica	Masculino Femenino	Categórica Nominal
Edad	Fecha de nacimiento	Neonato Pediátrico	Categórica Nominal
Manifestaciones clínicas	Historia clínica	Sintomático Asintomático	Categórica Nominal
Hallazgos en Neuroimagen	Tomografía de cerebro o ECO TFN con calcificaciones periventriculares o hidrocefalia	Presente Ausente	Categórica Nominal
Manifestaciones oftalmológicas	Fondo de ojo con: retinitis, cicatriz corioretiniana, cataratas.	Ausente Presente	Categórica Nominal

3.9 ESTRATEGIA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los análisis se realizaron con el software R y SPSS, para lo cual se empleó estadísticas descriptivas, utilizando cuadros y gráficos representando los valores absolutos y relativos de las variables cualitativas, así como medidas de tendencia central y de variabilidad para las variables cuantitativas.

En estadística inferencial se realizaron análisis bivariantes para comparar las características natales, clínicas y hallazgos de exámenes complementarios entre resultados positivos o negativos para toxoplasmosis, en este sentido para las variables categóricas se aplicó la prueba chi cuadrado, también para estas variables se determinó el Odds Ratio (riesgo) asociado cuando fuera posible su cálculo, por otra parte, las variables cuantitativas sin distribución normal la prueba de Mann-Whitney y para distribuciones normales la prueba t para comparar más de dos medias.

Se utilizó la prueba de la curva ROC para comparar entre métodos diagnósticos para toxoplasmosis, se determinó sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo VPP, valor predictivo negativo VPN, accuracy y Kappa.

La significancia estadística para comparar proporciones y medias se estableció para p-valor $<0,05$; el Odds Ratio (OR) se consideró significativo observando los límites del intervalo de confianza del 95%, donde se consideró factor de riesgo si el límite inferior >1 .

CAPITULO 4. RESULTADOS

Se analizaron 81 pacientes, de los cuales 67 (82,72%) dieron positivos para toxoplasmosis durante el seguimiento del IgG (gold estándar).

El 69,14% fueron neonatos (0 a 28 días) y 30,86% pediátricos, el 51,85% de sexo masculino y 48,15% de femenino, la edad media gestacional en la población de neonatos fue de 36,5 semanas; el peso medio al nacer se ubicó en 2.412 g, el apgar al minuto y a los cinco minutos fue de 6 y 8 respectivamente.; estas características no presentaron significancia estadística. (Tabla 2, Gráfico 1,2)

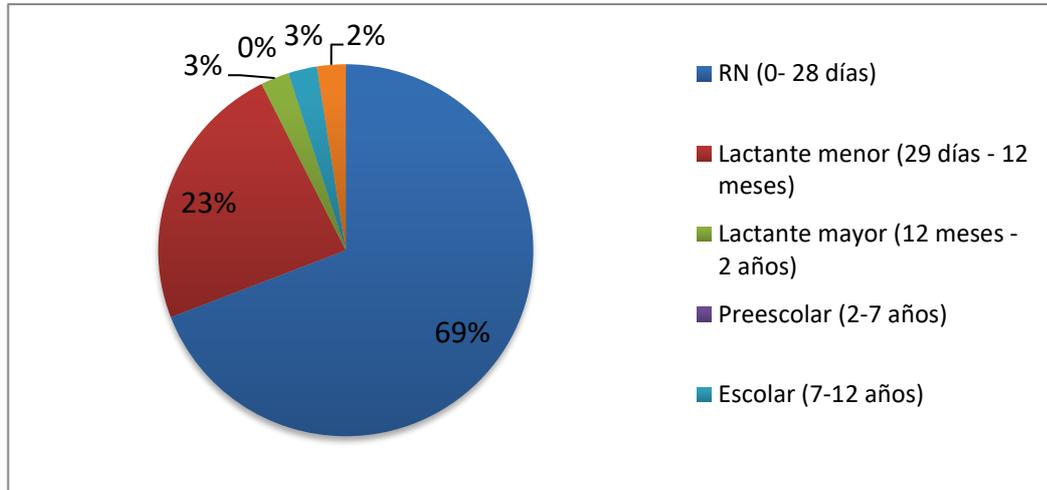
Tabla 2. Características natales por resultado de toxoplasmosis.

Características natales	Total	Toxoplasmosis (Gold estándar)		p-valor	OR (IC-95%)
		Positivo	Negativo		
EG (media (DE)) semanas ^{1/}	36,5 (2,46)	36,3 (2,41)	37,2 (2,67)	0,241	-
Sexo (n (%)) ^{2/}	42				
Masculino	(51,85)	36 (85,71)	6 (14,29)	0,459	1,55 (0,48-4,95)
Femenino	(48,15)	31 (79,49)	8 (20,51)		
Edad (n (%)) ^{2/}	56				
Neonatos	(69,14)	46 (82,14)	10 (17,86)	1,000	0,88 (0,25-3,12)
Pediátricos	(30,86)	21 (84,00)	4 (16,00)		
Peso al nacer (media (DE)) gr ^{3/}	2412 (626)	2392 (588)	2508 (805)	0,565	-
Apgar 1 minuto (media (DE)) ^{1/}	6,59 (1,58)	6,89 (0,96)	6 (2,35)	0,629	-
Apgar 5 minuto (media (DE)) ^{1/}	8,11 (0,85)	8,28 (0,75)	7,78 (0,97)	0,187	-

Nota: EG=Edad Gestacional; DE=Desviación Estándar; OR=Odds Ratio; 1/basada en prueba de Mann Whitney; 2/basada en prueba Chi-cuadrado;3/ basada en prueba Chi-cuadrado

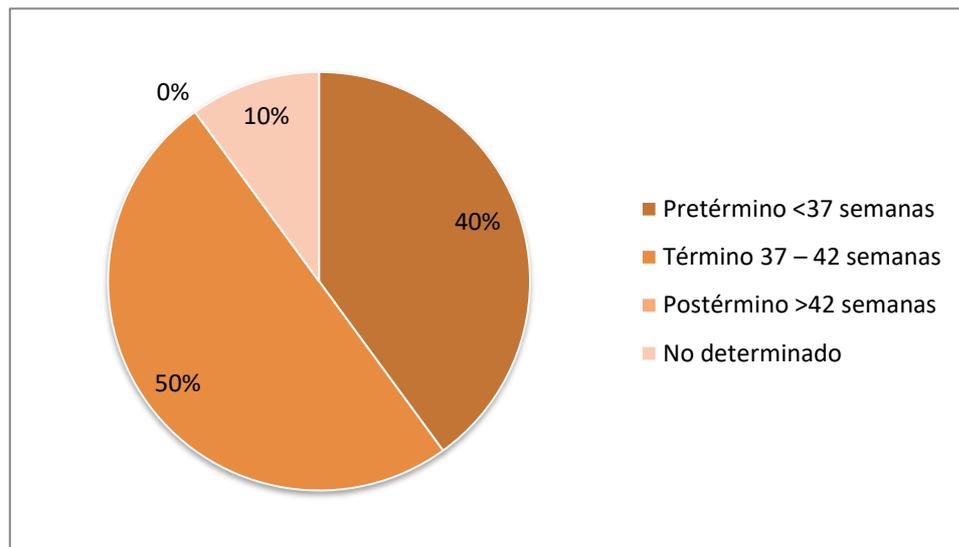
Fuente: Elaboración propia

Gráfico 1. Distribución de acuerdo a la edad



Fuente: Elaboración propia

Gráfico 2. Distribución de acuerdo a la edad gestacional



Fuente: Elaboración propia

De las características clínicas se observó que el 51,85% de pacientes presentaron síntomas, destacando entre los principales síntomas: ictericia 24,69%, hepatoesplenomegalia 17,28%, convulsiones y fiebre 13,58%, adenopatía 3,70%, entre otros; la evaluación del perímetro craneal permitió identificar 47,22% con microcefalia, 15,28% con macrocefalia y 37,50% normocefalia, estas características no presentaron significancia estadística. (Tabla 3)

Tabla 3. Características clínicas por resultado de toxoplasmosis.

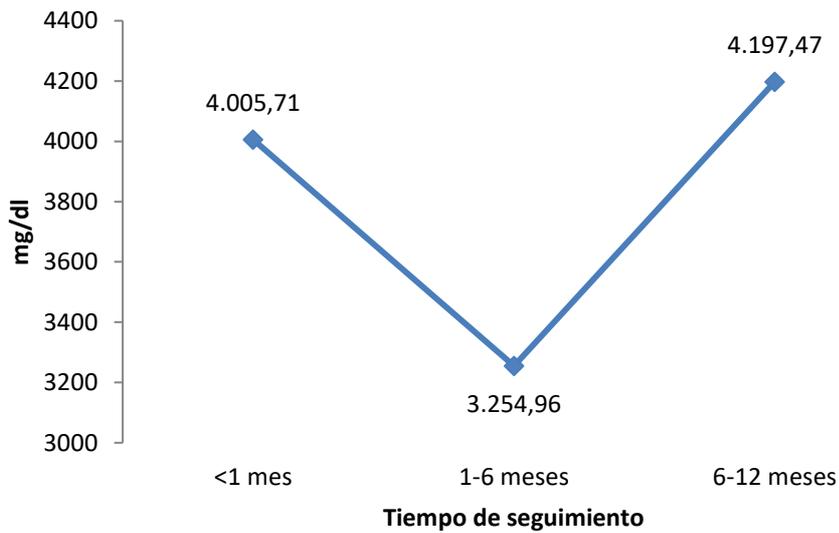
Características clínicas	Total	Toxoplasmosis (Gold estándar)		p-valor	OR (IC-95%)
		Positivo	Negativo		
Síntomas (n (%))					
Presente	42 (51,85)	37 (88,10)	5 (11,90)	0,184	2,22 (0,67- 7,33)
Ausente	39 (48,15)	30 (76,92)	9 (23,08)		
Ictericia (n (%))					
Presente	20 (24,69)	17 (85,00)	3 (15,00)	1,000	1,25 (0,31- 5,01)
Ausente	61 (75,31)	50 (81,97)	11 (18,03)		
Hepato/esplénica (n (%))					
Presente	14 (17,28)	13 (92,86)	1 (7,14)	0,444	3,13 (0,38- 26,13)
Ausente	64 (82,72)	54 (80,60)	13 (19,40)		
Convulsiones (n (%))					
Presente	11 (13,58)	11 (100,00)	0 (0,00)	0,197	-
Ausente	70 (86,42)	56 (80,00)	14 (20,00)		
Fiebre (n (%))					
Presente	11 (13,58)	10 (90,91)	1 (9,09)	0,679	2,28 (0,27- 19,43)
Ausente	70 (86,42)	57 (81,43)	13 (18,57)		
Adenopatía (n (%))					
Presente	3 (3,70)	2 (66,67)	1 (33,33)	0,439	0,40 (0,03- 4,74)
Ausente	78 (96,30)	65 (83,33)	13 (16,67)		
PC (n (%))					
Macrocefalia	11 (15,28)	10 (90,91)	1 (9,09)	0,758	-
Microcefalia	34 (47,22)	29 (85,29)	5 (14,71)		
Normocefalia	27 (37,50)	22 (81,48)	5 (18,52)		

Nota: OR=Odds Ratio; basada en prueba Chi-cuadrado

Fuente: Elaboración propia

Los valores de seguimiento de la IgG durante un año mostraron gran variabilidad. En el primer mes se observa un valor medio de 4.005,71 mg/dl, que presentó un descenso entre 1-6 meses a 3.254,96 mg/dl, para luego incrementarse entre 6-12 meses a 4.197,47 mg/dl. (Gráfico 3)

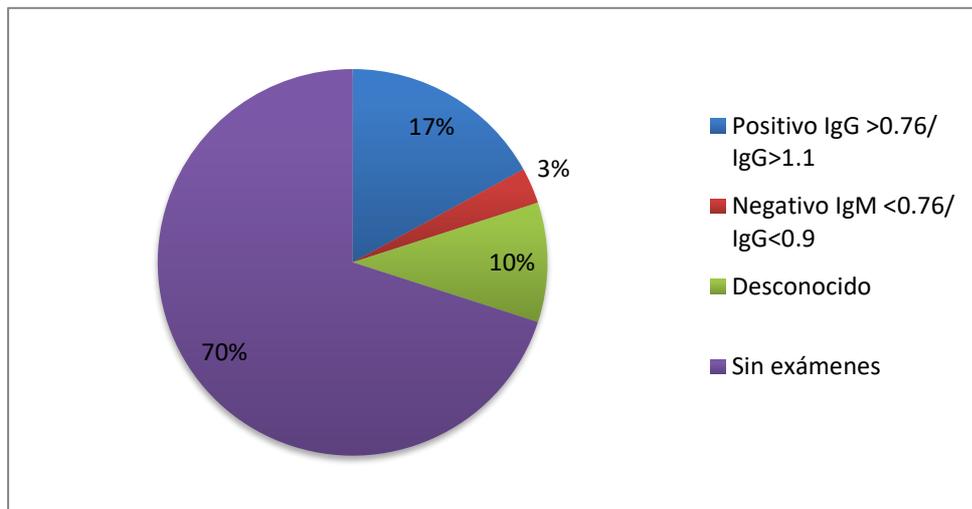
Gráfico 3. Evolución del IGG durante el seguimiento en un año



Fuente: Elaboración Propia.

En cuanto a la serología materna solo 16 pacientes (20%) presentaron una prueba de TORCH durante el embarazo, mientras que el 80% no presentaron el examen o desconocían de la existencia del mismo. De las madres que contaban con estudios serológicos 14 (17%) tuvieron resultados positivos durante su embarazo y de ellas el porcentaje de seroconversión fue durante el segundo trimestre (Gráfico 4)

Gráfico 4. Distribución de acuerdo a la serología materna



Fuente: Elaboración propia

En relación a los hallazgos patológicos de los exámenes complementarios se observó en la TAC de cráneo: 76,92% presencia de calcificaciones parenquimatosas y periventriculares en su mayor proporción; por otra parte, en el ECO TFN: 68,52% presentó hidrocefalia y hemorragia intraventricular. Al comparar el resultado del ECO TFN con relación a la proporción de resultados positivos para toxoplasmosis se observó significancia estadística con p-valor de 0,021, es decir, los pacientes con ECO TFN patológico presentaron 6,18 veces más probabilidad de presentar toxoplasmosis. (Tabla 4, Gráfico 5,6)

El 69,74% presentaron alteraciones en fondo de ojo, sin mostrar significancia estadística. (Tabla 4, Gráfico 7)

En el análisis citoquímico de líquido cefalorraquídeo, el 79,31% presentó hiperproteinorraquia y pleocitosis a predominio de mononucleares; hallazgos característicos de la infección viral. Al comparar los resultados del análisis citoquímico con relación a la proporción de resultados positivos para toxoplasmosis se observó significancia estadística con p-valor de 0,028, siendo la relación con resultado de toxoplasmosis de 93,48%. Es decir, que los pacientes con análisis citoquímico patológico presentan 7,17 veces más probabilidad de presentar toxoplasmosis. Estas características no son hallazgos específicos de la enfermedad, lo que lo hace un método diagnóstico poco fiable. (Tabla 4)

Tabla 4. Hallazgos exámenes complementarios por resultado de toxoplasmosis.

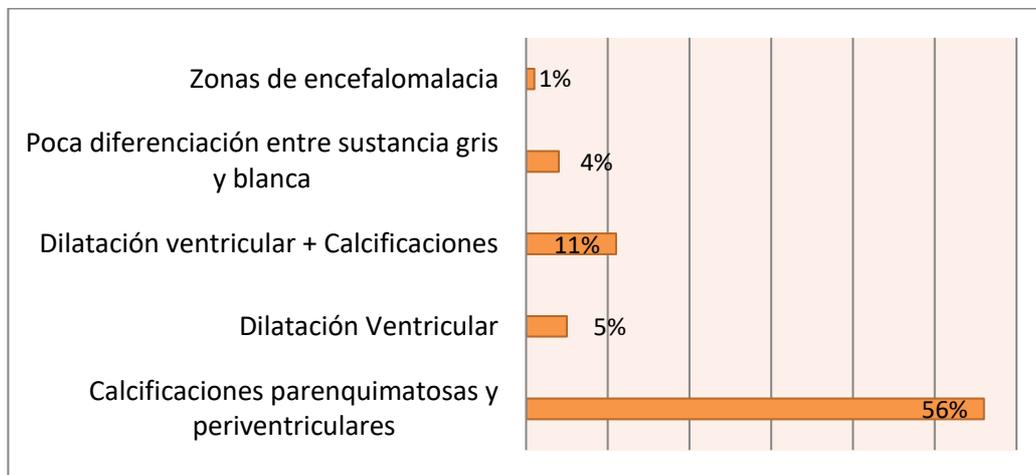
Hallazgos exámenes complementarios	Total	Toxoplasmosis (Gold estándar)		p-valor	OR (IC-95%)
		Positivo	Negativo		
TAC cráneo (n (%))					
Patológico	50 (76,92)	46 (92,00)	4 (8,00)	0,338	2,88 (0,57-14,62)
Normal	15 (23,08)	12 (80,00)	3 (20,00)		
ECO TFN (n (%))					
Patológico	37 (68,52)	34 (91,89)	3 (8,11)	0,021*	6,18** (1,32-28,94)
Normal	17 (31,48)	11 (64,71)	6 (35,29)		
Fondo de ojo (n (%))					

Patológico	53	44	9 (16,98)	0,749	1,36 (0,40-4,61)
	(69,74)	(83,02)			
Normal	23	18	5 (21,74)		
	(30,26)	(78,26)			
Análisis citoquímico (n (%))					
Positivo	46	43	3 (6,52)	0,028*	7,17** (1,34-38,32)
	(79,31)	(93,48)			
Negativo	12	8	4 (33,33)		
	(20,69)	(66,67)			

Nota: OR=Odds Ratio; basada en prueba Chi-cuadrado * diferencias significativas en proporción de toxoplasmosis positiva; ** factor de riesgo

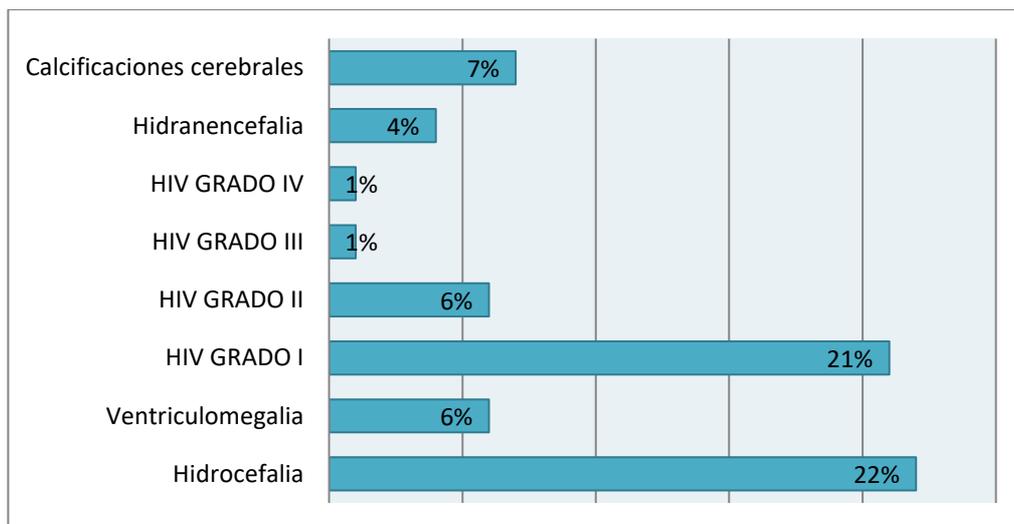
Fuente: Elaboración propia

Gráfico 5. Hallazgos de la Tomografía de cráneo



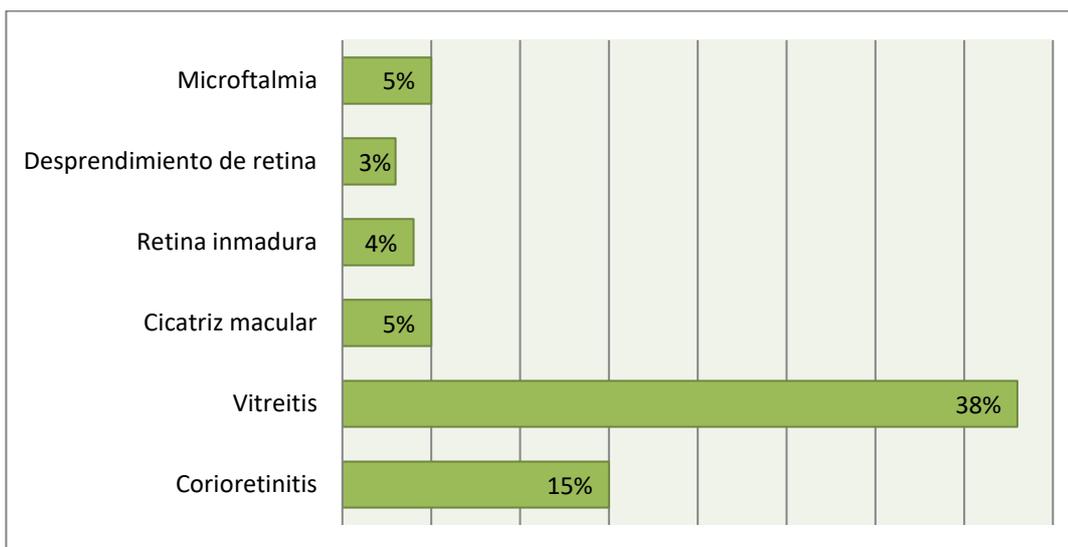
Fuente: Elaboración propia

Gráfico 6. Hallazgos del Eco transfontanelar



Fuente: Elaboración propia

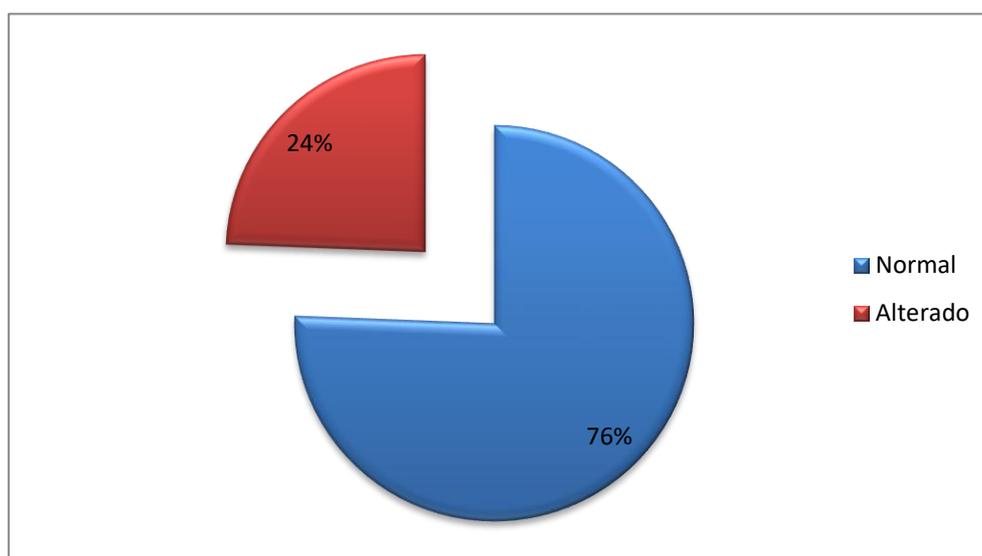
Gráfico 7. Hallazgos en el Fondo de ojo



Fuente: Elaboración propia

De los 81 pacientes analizados, solo el 41% (33 pacientes) recibieron evaluación auditiva durante su hospitalización, y de ellos solo el 10% (8 pacientes) presentaron resultado alterado, estos resultados no mostraron significancia estadística. (Gráfico 8)

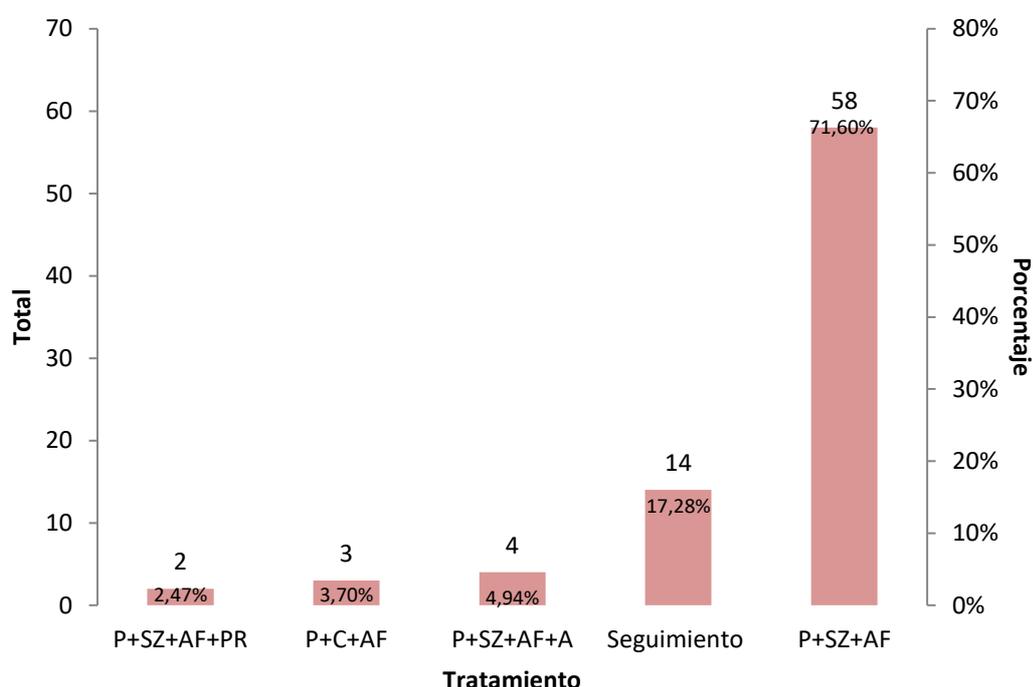
Gráfico 8. Audiometría



Fuente: Elaboración propia

En cuanto al tratamiento el 71,6% recibió el esquema clásico: pirimetamina + sulfadiazina + ácido fólico, el 17,28% se mantiene en seguimiento por infectología, el 4,94% recibió a parte del esquema clásico otro tipo de antibióticos (TMP/SMX), en el 3,7% se sustituyó el uso de sulfadiazina por clindamicina y el 2,47% agregó a su tratamiento clásico el uso de prednisona. (Gráfico 9)

Gráfico 9. Distribución de los pacientes con toxoplasmosis por tratamiento instaurado.



Nota: P+SZ+AF+PR = pirimetamina + sulfadiazina + ácido fólico + prednisona; P+C+AF = pirimetamina + clindamicina + ácido fólico; P+SZ+AF+A = pirimetamina + sulfadiazina + ácido fólico + antibiótico; P+SZ+AC = pirimetamina + sulfadiazina + ácido fólico.

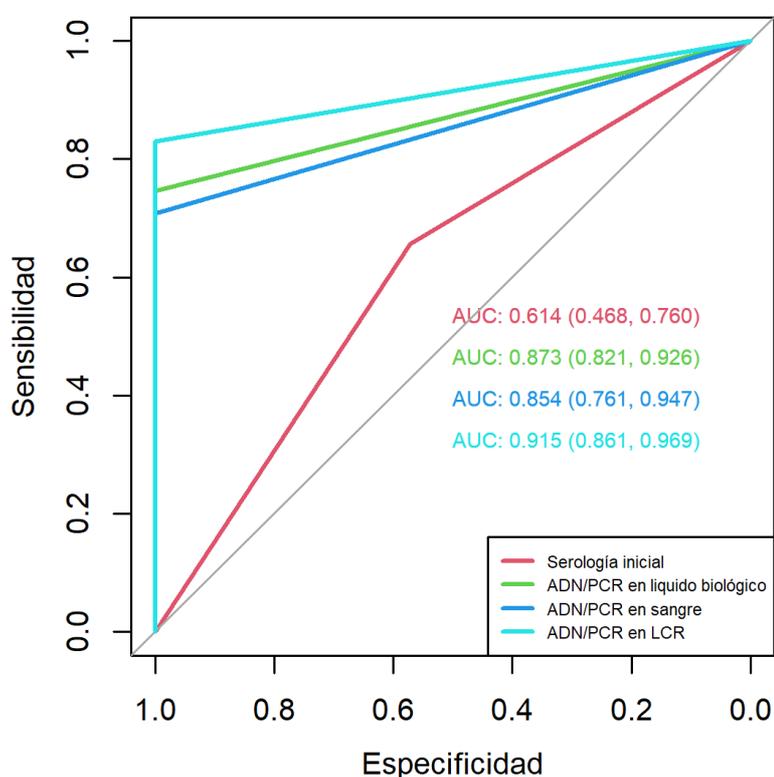
Fuente: Elaboración propia.

Para determinar la sensibilidad y especificidad de los métodos diagnósticos utilizados para diagnóstico de Toxoplasmosis, se utilizó la curva ROC utilizando como gold estándar la persistencia de títulos elevados de IGG durante un año.

La estimación puntual del área bajo la curva para estimar toxoplasmosis fueron para serología inicial (IgM – IgG) de 0,614 (IC95% 0,468-0,760),

ADN/PCR en líquido biológico (sangre + LCR) 0,873 (IC95% 0.821-0.926), ADN/PCR en sangre 0,854 (IC95% 0,761-0,947) y ADN/PCR en LCR 0,915 (IC95% 0,861-0,969); los intervalos de confianza del área bajo la curva de los ADN/PCR en líquido biológico no contiene al valor 0,5 por tanto se afirma que el área bajo la curva ROC es significativamente mayor que lo mínimo exigible 0,5, es decir estas pruebas diagnosticas son predictoras de toxoplasmosis. La serología inicial el intervalo de confianza incluye el valor 0,5, lo que indica que no es significativa para la predicción de toxoplasmosis. (Gráfico 10)

Gráfico 10. Curva ROC para predecir toxoplasmosis basadas en serología inicial y ADN/PCR en líquido biológico, sangre y LCR.



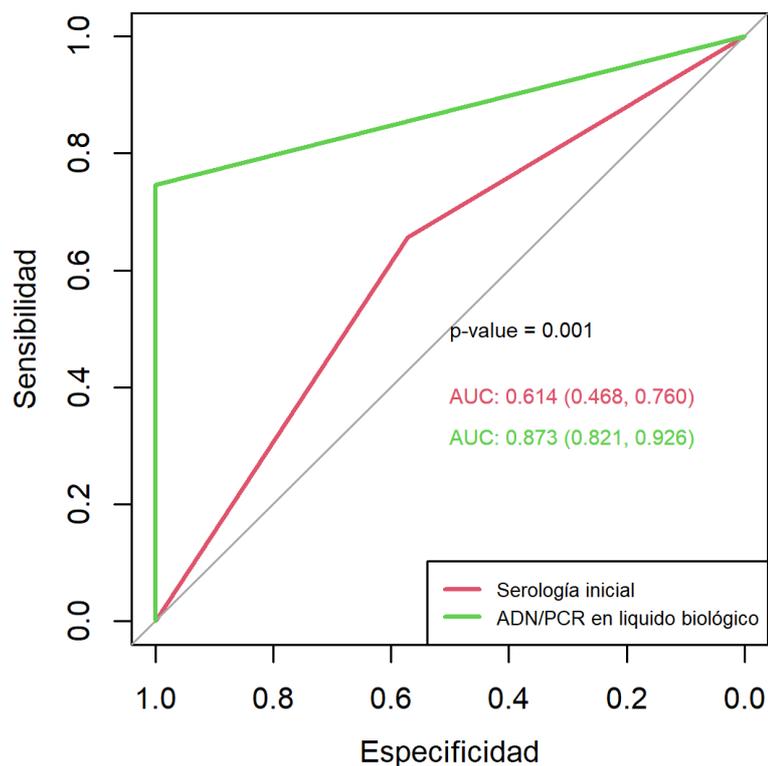
Fuente: Elaboración del autor

Se realizaron comparaciones por pares de las curvas ROC observándose lo siguiente:

Entre las curvas de serología inicial (IgM – IgG) 0,614 (IC95% 0,468-0,760) y ADN/PCR en líquido biológico 0,873 (IC95% 0.821-0.926) se observó significancia estadística con p-valor 0,001, donde el ADN/PCR en líquido

biológico presentó mayor área bajo la curva, en consecuencia se lo considera mejor predictor de toxoplasmosis. (Gráfico 11)

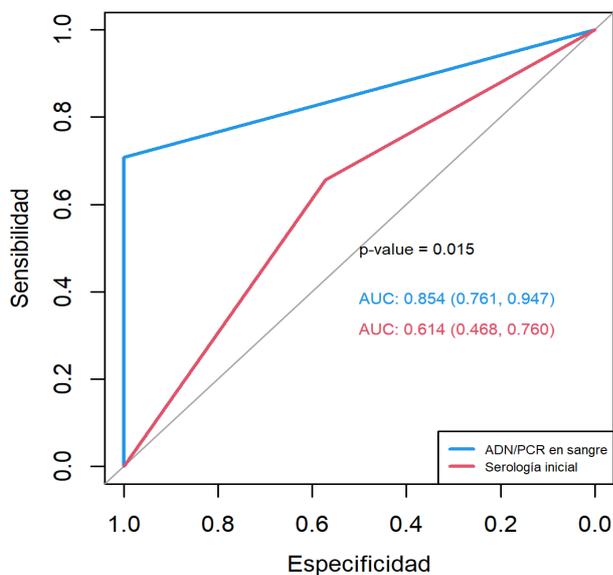
Gráfico 11. Comparación de las Curva ROC de serología inicial y ADN/PCR en líquido biológico para predecir toxoplasmosis.



Fuente: Elaboración del autor

Entre las curvas de serología inicial (IgG - IgM) 0,614 (IC95% 0,468-0,760) y ADN/PCR en sangre 0,854 (IC95% 0,761-0,947) se observó significancia estadística con p-valor de 0,015, donde el ADN/PCR en sangre presentó mayor área bajo la curva, en consecuencia mejor predictor de toxoplasmosis (Gráfico 12)

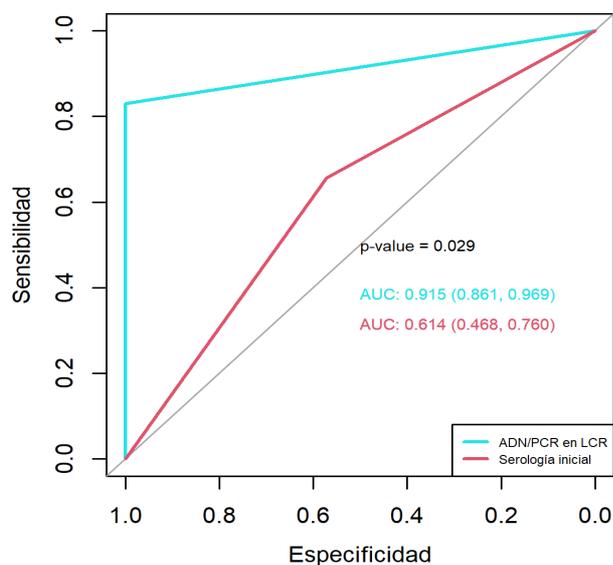
Gráfico 12. Comparación de las Curva ROC de serología inicial y ADN/PCR en sangre para predecir toxoplasmosis.



Fuente: Elaboración del autor

Entre las curvas de serología inicial (IgM – IgG) 0,614 (IC95% 0,468-0,760) y ADN/PCR en LCR 0,915 (IC95% 0,861-0,969) se observó significancia estadística con p-valor de 0,029, donde el ADN/PCR en LCR presentó mayor área bajo la curva, en consecuencia mejor predictor de toxoplasmosis. (Gráfico 13)

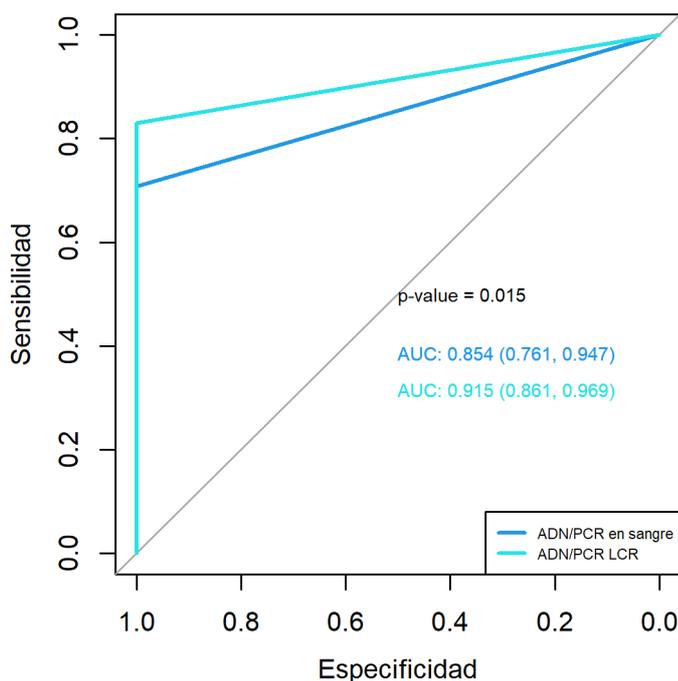
Gráfico 13. Comparación de las Curva ROC de serología inicial y ADN/PCR en LCR para predecir toxoplasmosis.



Fuente: Elaboración del autor

Entre las curvas de ADN/PCR en sangre 0,854 (IC95% 0,761-0,947) y ADN/PCR en LCR 0,915 (IC95% 0,861-0,969) se observó significancia estadística con p-valor de 0,015, donde el ADN/PCR en LCR presentó mayor área bajo la curva, en consecuencia mejor predictor de toxoplasmosis. (Gráfico 14)

Gráfico 14. Comparación de las Curva ROC de ADN/PCR líquido biológico y ADN/PCR en LCR para predecir toxoplasmosis.



Fuente: Elaboración del autor

Para las distintas curvas ROC se determinaron los parámetros asociados a las pruebas diagnósticas, sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, accuracy y Kappa, la valoración del índice kappa, como estimador de la fuerza de la concordancia entre métodos diagnóstico con el gold estándar se basó en la siguiente escala: < 0.20: pobre; 0.21-0.40: débil; 0.41-0.60: moderada; 0.61-0.80: buena; 0.81-1.00: muy buena.

La serología inicial (IgM – IgG) presentó sensibilidad 65,67%, especificidad 57,14%, VPP 88%, VPN 25,81%, accuracy (exactitud) 64,20%, Kappa no significativo.

El ADN/PCR en líquido biológico presentó sensibilidad 74,63%, especificidad 100%, VPP 100%, VPN 45,16%, accuracy (exactitud) 79,01%, Kappa significativo p-valor 0,000 con concordancia moderada (0,50).

El ADN/PCR en sangre presentó sensibilidad 70,83%, especificidad 100%, VPP 100%, VPN 53,33%, accuracy (exactitud) 78,13%, Kappa significativo p-valor 0,001 con concordancia moderada (0,55).

El ADN/PCR en LCR presentó sensibilidad 82,98%, especificidad 100%, VPP 100%, VPN 46,67%, accuracy (exactitud) 85,19%, Kappa significativo p-valor 0,000 con concordancia moderada (0,56).

Tabla 5. Parámetros de los métodos diagnósticos para toxoplasmosis.

Parámetros	Pruebas			
	Serología inicial	ADN/PCR líquido biológico	ADN/PCR en sangre	ADN/PCR en LCR
Sensibilidad	65,67%	74,63%	70,83%	82,98%
Especificidad	57,14%	100,00%	100,00%	100,00%
VPP	88,00%	100,00%	100,00%	100,00%
VPN	25,81%	45,16%	53,33%	46,67%
Accuracy	64,20%	79,01%	78,13%	85,19%
Kappa (p-valor)	0,15 (0,010)	0,50 (0,000)*	0,55 (0,001)*	0,56 (0,000)*

Nota: * concordancia significativa p-valor<0,05

Fuente: Elaboración propia

CONCLUSIONES

Una vez concluido el trabajo, tomando en cuenta los objetivos y posterior al análisis de 67 pacientes con resultados positivos de acuerdo al gold estándar utilizado para diagnóstico de toxoplasmosis, que corresponde a la persistencia de títulos elevados de IgG durante un año, podemos concluir lo siguiente:

- El método con mayor sensibilidad y especificidad para diagnóstico de Toxoplasmosis y que mostró significancia estadística es el estudio de ADN/PCR en líquido cefalorraquídeo (Sensibilidad: 82,98%, Especificidad: 100%, VPP 100%, VPN 46,67%, accuracy (exactitud) 85,19%, Kappa significativo p-valor 0,000 con concordancia moderada)
- El realizar estudios simultáneos de ADN/PCR en sangre y ADN/PCR en LCR en el mismo paciente no presenta mayor sensibilidad ni especificidad que realizar uno solo.
- Los estudios serológicos (IgM – IgG) presentan baja sensibilidad y especificidad (Sensibilidad: 65,67%, Especificidad: 57,14%); de ahí la necesidad de utilizar otros marcadores más sensibles, como el estudio de ADN/PCR en líquido biológico o aislamiento del parásito (no disponible en nuestro medio).
- Los estudios serológicos (IgM – IgG) no mostraron significancia estadística, lo que hace que este método no pueda ser utilizado como prueba de screening para captar a pacientes enfermos y mucho menos para confirmar un diagnóstico.
- La mitad de los pacientes analizados (51,85%) con diagnóstico de toxoplasmosis presentaron síntomas asociados, lo que permite determinar que hay un gran porcentaje de pacientes que pueden cursar con la enfermedad en forma silente.
- Basar el diagnóstico de toxoplasmosis congénita en los antecedentes de serología materna positiva resulta muy complicado e inadecuado en nuestro medio, ya que la gran mayoría de mujeres en etapa de gestación (80%) no se realizan estudios de TORCH en ninguna etapa del embarazo y lo que es peor el 10% de ellas ni siquiera conocen de

que se trata el examen.

- La mayor parte de pacientes incluidos en el estudio (82.7%) recibieron tratamiento desde la primera consulta basado en el esquema clásico: pirimetamina + sulfadiazina + ácido fólico y dentro de ellos al 5% se le adiciono (TMP/SMX) y al 3% prednisona; mientras que el 17,3% se mantiene en seguimiento por infectología.
- El uso de clindamicina en pacientes que presentaron intolerancia a la sulfadiazina solo fue necesario en el 3,7% de los pacientes.
- La edad, edad gestacional, peso y sexo no presentaron significancia estadística.
- La tomografía de cráneo en pacientes con diagnóstico de toxoplasmosis mostró resultados patológicos solo en el 76,92%, siendo el principal hallazgo las calcificaciones parenquimatosas y periventriculares
- La ecografía transfontanelar mostró resultados patológicos en el 68,52% siendo el principal hallazgo la hidrocefalia y hemorragia intraventricular grado I, sin embargo los pacientes con resultado patológico presentaron 6,18 veces más probabilidad de presentar toxoplasmosis.
- El 70% de los pacientes presentaron un fondo de ojo alterado, siendo el principal hallazgo la presencia de vitreitis.
- No se pudo determinar la asociación de una audiometría patológica con la presencia de toxoplasmosis ya que solo el 41% recibió valoración auditiva.
- El análisis citoquímico de líquido cefalorraquídeo presentó hallazgos característicos relacionados con hiperproteíorraquia y pleocitosis a predominio de mononucleares que pueden estar relacionados con otro tipo de enfermedades, lo que lo hace un método diagnóstico poco fiable.

RECOMENDACIONES

- El diagnóstico confirmatorio de Toxoplasmosis no debe basarse únicamente en el estudio serológico inicial (IgM – IgG), sino debe estar asociado a estudios de alta sensibilidad y especificidad como ADN/PCR en cualquier líquido biológico o seguimiento serológico hasta el año de vida.
- No se recomienda utilizar procedimientos diagnósticos invasivos o de radiación a paciente con sospecha de toxoplasmosis; si esto esta basado únicamente en estudios de serología inicial; ya que son métodos cruentos para el paciente y la mayor parte arrojan resultados normales.
- Los valores de seguimiento de la IgG pueden tener gran variabilidad, con un aparente descenso a los 6 meses, para luego incrementarse nuevamente; de ahí la necesidad de realizar el seguimiento de IgG hasta el año posterior al diagnóstico y evitar altas prematuras y tratamientos incompletos que comprometan el desarrollo futuro del paciente.
- Se sugiere incluir el estudio de TORCH como parte del protocolo de MSP para el control de las mujeres embarazadas, ya que esto permitirá tener un diagnóstico precoz e instaurar un tratamiento oportuno
- La toxoplasmosis al ser una enfermedad grave, de gran prevalencia en nuestro medio y con capacidad de dejar secuelas graves y permanentes en nuestros paciente, hace indispensable el uso de test de alta especificidad para su diagnóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alvarado L, Meneses K, Zarate AC, Guerrero C, Rodriguez AJ. No todo es Zika: toxoplasmosis congénita, ¿aún prevalente en Colombia? *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 34. 2017; 2. p.332-336. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2017.342.2697>
2. Berger F, Goulet V, Le Strat Y, Desenclos J. Toxoplasmosis among pregnant women in France: risk factors and change of prevalence between 1995 and 2003. *Rev Epidemiol Sante Publique*. 2009 Agosto; 57(4). p:241-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.respe.2009.03.006>
3. Fernández R, Montaña A, Basantes P. Estudio seroepidemiológico para estimar el riesgo de infección congénita por *Toxoplasma gondii* en Guayaquil, Ecuador. *Revista de Patología Tropical*. 2014; 2: p. 182-194. p. 182-194. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5216/rpt.v43i2.31131>
4. Vivanco L, Mercedes A. Determinación de Igg – Igm en el diagnóstico para *Toxoplasma Gondii* en mujeres embarazadas que son atendidas en clínica Santa Cecilia. I Congreso Internacional de Ciencia y Tecnología UTMACH 2015. 2013;: p. 07-12. Disponible en: <http://repositorio.utmachala.edu.ec/handle/48000/4946>
5. Carral L, Kaufer F, Pardini L, Durlach R, Moré G, Venturi M, et al. Toxoplasmosis congénita: Diagnóstico serológico, RPC, aislamiento y caracterización molecular de *Toxoplasma gondii*. *Rev. chil. infectol*. 2018; 1. p. 36-40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/s0716-10182018000100036>
6. Amorín B, Pérez L, Martínez L. Seguimiento clínico y serológico de recién nacidos con IgM materna reactiva para toxoplasmosis. *Policlínica de Infectología Pediátrica. Hospital Escuela del Litoral, Paysandú. Años 2008-2013. Archivos de Pediatría de Uruguay*. 2015 Marzo; 86(1). p. 14-25. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy>

7. Guerina N, Márquez L. Congenital toxoplasmosis: Clinical features and diagnosis. UpToDate. 2018. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
8. Mokuia J, Maina J, Muchina D, Wangari N, Ngotho M, Muturi S. A Review on the Present Advances on Studies of Toxoplasmosis in Eastern Africa. *BioMed Research International*. 2020. 12 pages. Disponible en: <http://doi.org/10.1155/2020/7135268>
9. Ocaña ND, Paredes AP, Fuertes ÁR, Pazmiño EK. Toxoplasmosis congénita diagnóstico y tratamiento. *Revista Científica Mundo de la Investigación y Conocimiento*. 2020;; p. 118-127. Disponible en: <http://recimundo.com/index.php/es/article/view/855>
10. Archana S, Shabbir N. Congenital Toxoplasmosis. [Internet]. StatPearls Publishing. Pub. Junio 2020. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
11. Konstantinovic N, Guegan H, Stajner T, Belaz S, Florence R. Treatment of toxoplasmosis: Current options and future perspectives. *El Sevier - Food and Waterborne Parasitology*. 2019. 15 páginas. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.fawpar.2019.e00036>
12. Maldonado Y, Read J, Infectious CoID. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in the United States. *Pediatrics*. 2017 Febrero; 139(2). e20163860. Disponible en: <http://doi.org/10.1542/peds.2016-3860>
13. De la Torre K, Aceves M, Díaz D. Toxoplasmosis. *Revista Médica MD*. 2011 Diciembre; 3(2): 78-84. Disponible en: www.medigraphic.com
14. Singh S. La toxoplasmosis congénita: Características clínicas, resultados, tratamiento y prevención. *Revista Tropical Parasitolog*. 2016; 6: p. 113-22.
15. Rosso F, Agudelo A, Isaza Á, Montoya JG. Toxoplasmosis congénita: aspectos clínicos y epidemiológicos de la infección durante el embarazo.

Colombia Médica. 2007; 38(3). p: 316-337. Disponible en: www.scielo.org.com

16. Hasanreisoglu M, Özdek , Gökçen D, Zeyne A, Atalay T. Effects of Congenital Ocular Toxoplasmosis on Peripheral Retinal Vascular Development in Premature Infants at Low Risk for Retinopathy of Prematurity. Turkish Journal of Ophthalmology. 2019 Agosto; 42. p:230-234. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
17. Baquero, F; Del Castillo, F; Fuentes, I; Gónce, A; Fortuny, C; De la Calle, M; González, M I; Couceiro, J A; Neth, O; Ramos , J. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la Toxoplasmosis congénita. El Sevier. 2013; 79(2): p. 116.e1-116.e16. Disponible en: <http://doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.12.001>
18. Cardozo O, Mesquita M, Godoy L. Toxoplasmosis ocular: frecuencia y características clínicas en un consultorio de oftalmología pediátrica. Revista Pediatría. 2018; 45(3). p: 223-228. Disponible en: <https://doi.org/10.31698/ped.45032018006>
19. Martins A, Arias E, Di Rago R. Hipoacusia neurosensorial secundaria a infecciones perinatales. Revista de la Federación Argentinas de Enfermedades de Otorrinolaringología. 2017. p:55-61. Disponible en: <http://www.faso.org.ar>
20. Silveira J, Prates A. Congenital toxoplasmosis: the challenge of early diagnosis of a complex and neglected disease. Rev. Soc. Bras. Med. Trop. 2019; 52:e20180228. Disponible en: <http://doi.org/10.1590/0037-8682-0228-2018>.
21. Córtes JA, Gómez JE, Silva PI, Arévalo L, Arévalo I, Alvarez MI, et al. Guía de atención integral para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto y puerperio: sección toxoplasmosis en el embarazo. El Sevier. 2012 Enero; 16(4): p. 230-246.

GLOSARIO

ADN: Acido dexosiribonucleico

AF: Ácido folínico

C: Clindamicina

E: Especificidad

ELISA: Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas

HRGE: Hospital Roberto Gilbert Elizalde

IGE: Inmunoglobulina E

IGG: Inmunoglobulina G

IGA: Inmunoglobulina A

IGM: Inmunoglobulina M

IFI: Inmunofluorescencia indirecta

LCR: Líquido cefalorraquídeo

P: Pirimetamina

PCR: Reacción en cadena de polimerasa

PCR-TR: Reacción en cadena de polimerasa en tiempo real

RN: Recién Nacido

RM: Resonancia Magnética

S: Sensibilidad

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

SNC: Sistema Nervioso Central

SZ: Sulfadiazina

TAC: Tomografía de cráneo

TC: Toxoplasmosis congénita

TG: Toxoplasma gondii

TORCH: Toxoplasmosis, rubéola, citomegalovirus, herpes simple

TMP-SMX: Trimetoprim - Sulfametoxazol

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana



DECLARACIÓN Y AUTORIZACIÓN

Yo, **Castañeda Sandoval, Jaddy Vanessa** con C.C: # 1803263043 autora del trabajo de titulación: **Evaluación comparativa de la sensibilidad y especificidad de los métodos diagnósticos de toxoplasmosis en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde, Período 2016 – 2019”** previo a la obtención del título de **Especialista en Pediatría** en la Universidad Católica de Santiago de Guayaquil.

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tienen las instituciones de educación superior, de conformidad con el Artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de titulación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la SENESCYT a tener una copia del referido trabajo de titulación, con el propósito de generar un repositorio que democratice la información, respetando las políticas de propiedad intelectual vigentes.

Guayaquil, 30 de noviembre del 2020

f.

Nombre: **Castañeda Sandoval, Jaddy Vanessa**

C.C: **1803263043**



REPOSITORIO NACIONAL EN CIENCIA Y TECNOLOGÍA

FICHA DE REGISTRO DE TESIS/TRABAJO DE TITULACIÓN

TEMA Y SUBTEMA:	Evaluación comparativa de la sensibilidad y especificidad de los métodos diagnósticos de toxoplasmosis en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde, Período 2016 – 2019”		
AUTOR(ES)	Jaddy Vannessa Castañeda Sandoval		
REVISOR(ES)/TUTOR(ES)	Alice Anunziata Negrete Argencio		
INSTITUCIÓN:	Universidad Católica de Santiago de Guayaquil		
FACULTAD:	Facultad de Medicina		
CARRERA:	Posgrado de Pediatría		
TÍTULO OBTENIDO:	Especialista en Pediatría		
FECHA DE PUBLICACIÓN:	30 de noviembre, 2020	No. DE PÁGINAS:	47
ÁREAS TEMÁTICAS:	Pediatría, Neonatología, Infectología pediátrica		
PALABRAS CLAVES/KEYWORDS:	Toxoplasmosis; Serología; Pcr; Sensibilidad; Especificidad; Diagnóstico		
RESUMEN/ABSTRACT: Antecedentes: La toxoplasmosis es una enfermedad prevalente especialmente en países subdesarrollados, que al no manifestarse con clínica evidente se puede presentar como una enfermedad silente. El diagnóstico de toxoplasmosis es un tema de gran importancia debido a la necesidad de instaurar un tratamiento temprano para prevenir secuelas futuras. Objetivo: Determinar la sensibilidad y especificidad de los métodos diagnósticos utilizados para detección de Toxoplasmosis en el Hospital Roberto Gilbert Elizalde durante el período 2016 – 2019. Materiales y métodos: Estudio de cohorte, observacional, descriptivo, transversal, de recolección retrospectiva, en el que se evaluó la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas para toxoplasmosis utilizadas en 81 pacientes expuestos, incluyendo pruebas serológicas (IgG/IgM) y ADN/PCR en líquido biológico (sangre/líquido cefalorraquídeo). Resultados: La serología inicial presentó sensibilidad del 65,67%, especificidad 57,14%, VPP 88%, VPN 25,81%; el ADN/PCR en sangre presentó sensibilidad 70,83%, especificidad 100%, VPP 100%, VPN 53,33%, p-valor 0,001 con concordancia moderada (0,55); el ADN/PCR en LCR presentó sensibilidad 82,98%, especificidad 100%, VPP 100%, VPN 46,67%, p-valor 0,000 con concordancia moderada (0,56). El estudio simultáneo de ADN/PCR en sangre y LCR simultáneamente, no demostró variación en la suficiencia diagnóstica (sensibilidad 74,63%, especificidad 100%). Conclusiones: El diagnóstico de Toxoplasmosis no solo debe estar basado en el estudio serológico inicial, sino debe estar asociado a estudios de alta suficiencia diagnóstica como el ADN/PCR en líquido biológico o seguimiento serológico hasta el año de vida; el método con mayor sensibilidad y especificidad para diagnóstico de Toxoplasmosis es la prueba de ADN/PCR en LCR.			
ADJUNTO PDF:	<input checked="" type="checkbox"/> SI	<input type="checkbox"/> NO	
CONTACTO CON AUTOR/ES:	Teléfono: +593-4-983190121	E-mail: jaddyvanne@hotmail.com	
CONTACTO CON LA INSTITUCIÓN (COORDINADOR DEL PROCESO UTE)::	Nombre: Dra. Linna Vinces Balanzategui		
	Teléfono: +593-4-2206951		
	E-mail: linavi40blue@hotmail.com		
SECCIÓN PARA USO DE BIBLIOTECA			
Nº. DE REGISTRO (en base a datos):			
Nº. DE CLASIFICACIÓN:			
DIRECCIÓN URL (tesis en la web):			