UNIVERSIDAD ANDINA SIMÓN BOLÍVAR
SEDE CENTRAL
Sucre – Bolivia

PROGRAMA DE MAESTRÍA EN

"SALUD PÚBLICA Y EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA HOSPITALARIA"

SEROPREVALENCIA DE TOXOPLASMOSIS Y LOS FACTORES RELACIONADOS A SU TRASMISIÓN, EN MUJERES GESTANTES DE LOS MUNICIPIOS DE TARABUCO, PADILLA Y MONTEAGUDO DEL DEPARTAMENTO DE CHUQUISACA MAYO A AGOSTO DE LA GESTIÓN 2017

Tesis presentada para optar el Grado Académico de Magister en "Salud Pública y Epidemiología Clínica y Hospitalaria"

MAESTRANTE: ALFREDO CARVAJAL BERNAL

Sucre - Bolivia

2019

UNIVERSIDAD ANDINA SIMÓN BOLÍVAR
SEDE CENTRAL
Sucre – Bolivia

PROGRAMA DE MAESTRÍA EN

"SALUD PÚBLICA Y EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA HOSPITALARIA"

SEROPREVALENCIA DE TOXOPLASMOSIS Y LOS FACTORES RELACIONADOS A SU TRASMISIÓN, EN MUJERES GESTANTES DE LOS MUNICIPIOS DE TARABUCO, PADILLA Y MONTEAGUDO DEL DEPARTAMENTO DE CHUQUISACA MAYO A AGOSTO DE LA GESTIÓN 2017

Tesis presentada para optar el Grado Académico de Magister en "Salud Pública y Epidemiología Clínica y Hospitalaria"

MAESTRANTE: ALFREDO CARVAJAL BERNAL

TUTORA: Dra. ISABEL FUENTES CORRIPIO, PhD

Sucre - Bolivia

2019

AGRADECIMIENTOS

Se da un especial agradecimiento a las personas e instituciones que hicieron posible la ejecución del presente trabajo:

- Al Área de Control de Brotes y Enfermedades Zoonóticas de la unidad de Epidemiologia del SEDES Chuquisaca.
- Al personal de salud de los hospitales Ricardo Bacherer del municipio de Tarabuco, Dr. Marco Rojas del municipio de Padilla y Hospital San Antonio de los Sauces del municipio de Monteagudo, por ser parte fundamental en la elaboración del presente trabajo.
- Al personal de laboratorio de los hospitales Ricardo Bacherer del municipio de Tarabuco, Dr. Marco Rojas del municipio de Padilla y Hospital San Antonio de los Sauces del municipio de Monteagudo, por ser coartífices del presente trabajo.
- A la Dra. Dolly E. Villavicencio Responsable del área de toxoplasmosis del laboratorio departamental de referencia del SEDES Chuquisaca, que sin su participación no habría sido posible realizar el presente trabajo.
- A la Universidad Andina Simón Bolívar por permitirme formar parte de sus aulas.
- Al plantel docentes de la maestría de salud pública y epidemiologia clínica hospitalaria de la Universidad Andina Simón Bolívar por compartir sus vastos conocimientos en salud pública y epidemiologia clínica hospitalaria.
- A mi tutora la Dra. Isabel Fuentes Corripio por guiarme por el camino correcto y brindarme toda su experiencia y consejos para la elaboración del presente trabajo.
- A mi familia por ser el soporte y apoyo emocional que me impulsó a realizar la maestría.
- A mi padre que desde el cielo guía mis pasos
- Y principalmente, gracias a DIOS, nuestro Padre.

RESUMEN

La toxoplasmosis es la zoonosis parasitaria más difundida en la naturaleza, se ha demostrado en todas las latitudes, tanto en poblaciones humanas como en más de trecientas especies de mamíferos domésticos y silvestres y alrededor de treinta especies de aves de corral y silvestres. En promedio, se considera que entre un cuarto y un tercio de la población mundial tiene una infección crónica por *Toxoplasma gondii*. Esto depende de cada país y puede variar entre 10-80% de acuerdo con las condiciones climáticas, que permiten o no la viabilidad de los ooquistes, y de factores humanos como condiciones de higiene, hábitos alimenticios, calidad del agua potable, tipo de ganado, etc.

La infección por toxoplasmosis adquiere particular importancia si la infección ocurre durante la gestación, por ello es importante conocer la prevalencia de anticuerpos IgG e IgM anti-*Toxoplasma gondii* en la población de mujeres embarazadas, que permita generar las medidas profilácticas adecuadas.

En los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca (Bolivia), no se realizó ningún estudio relacionado con la prevalencia de toxoplasmosis, por lo cual el presente estudio tiene como objetivo principal, determinar la seroprevalencia de *Toxoplasma gondii* y los factores relacionados con la transmisión de la enfermedad, en las mujeres gestantes que acuden a su control prenatal a los Hospital Ricardo Bacherer del municipio de Tarabuco, Hospital Dr. Marco Rojas del municipio de Padilla y Hospital San Antonio de los Sauces del municipio de Monteagudo

El presente es un estudio observacional, descriptivo, analítico, trasversal (estudio de prevalencia), con una muestra de 215 mujeres embarazadas, a quienes se les aplicó una ficha de vigilancia epidemiológica piloto para obtener datos general, sociodemográficos y de factores de riesgo asociados a la infección de toxoplasmosis. Se tomaron muestras de sangre periférica para determinar anticuerpos IgG e IgM para *Toxoplasma gondii* por el método de ELISA convencional, y para determinar la etapa de la infección (aguda o crónica) se empleó la prueba de ELISA de tercera generación.

Resultados: se procesó 215 muestras correspondientes a la población de estudio. De éstas, se encontró 83, 3% de las muestras dieron positivo para anticuerpos IgG específicos para *Toxoplasma gondii* (etapa cronica) *y* el 0% para anticuerpos IgM específicos para *Toxoplasma gondii* (etapa aguda). Con respecto a las variables sociodemográficas, se encontró que el 72.6% de las mujeres gestantes se encontraban en el grupo de 15 a 29 años, el 52.6% se encontraba cursando el primer trimestre de gestación, el 51.6% residían en el área urbana, el 43. 7% cursaron hasta el nivel de secundario y sólo el 2.3% no tienen ningún estudio. En cuanto a la fuente de consumo de agua el 88.4% de las mujeres del estudio consumían agua potable o por cañería y solo el 11.6% agua proveniente de vertientes o pozos, finalmente el 51.2% convivían con gatos.

Respecto a los factores asociados a la prevalencia de toxoplasmosis, se encontró asociación con las variables: edad con un **(OR=** 0.72 con un **IC 95%** 0.30 a 1.67, un **X^2 =** 0.59 y un valor **p chi ^{2} =** 0.44**)** , área de residencia con un **(OR=** 1.59 con un, **IC 95%** 0.76 a 3.30**,** un **X^2 =** 1.56 y un valor **p chi ^{2} =** 0.21), grado de cocción de la carne ingerida con un **(OR=** 3.91**,** con un **IC 95% =** 0.50 a 30.29, un **p valor de test Fisher =** 0.21) y fuente de consumo de agua con un **(OR=** 1.51, con un **IC 95% =** 0.43 a 5.45**,** un **p valor de test Fisher =** 0.77)**.** Sin embargo dado que en estas variables el intervalo de confianza al 95% incluye la unidad estas no son estadísticamente significativas. Por otro lado la variable convivencia con gatos mostro un **(OR=** 0.46, con un **IC 95%** 0.21 a 0.98**,** un **X^2 =** 4.16 y un valor **p chi ^{2} =** 0.04**)**, y al no incluir el intervalo de confianza al 95% la unidad, esta variable es estadísticamente significativa.

Finalmente no se encontró asociación estadística con la variable nivel de instrucción con un **(OR=** 1.01 que es indiferente con un **IC 95%** 0.47 a 2.12, un **X^2 =** 0.0005 y un valor **p chi ^{2} =** 0.9817) por lo cual el grado de instrucción no influye en la prevalencia de toxoplasmosis crónica.

Conclusión: El presente estudio, mostro que existe una serología positiva elevada para anticuerpos IgG específicos para *Toxoplasma gondii* del 83. 3% en el período de tiempo estudiado, una prevalencia mayor a la esperada, Por

otro lado el 16.7% de las mujeres gestantes del estudio dieron serología negativa para anticuerpos IgG específicos para *Toxoplasma gondii* y probablemente este grupo se encuentre en riesgo de adquirir la infección a futuro, al no haber tenido contacto con el parásito y el riesgo es mayor si estas adquieren la infección en el periodo de embarazo. De igual forma se evidencio que ninguna de las mujeres gestantes del estudio presento serología positiva para anticuerpos IgM específicos para *Toxoplasma gondii* es decir que la prevalencia para toxoplasmosis aguda fue del 0% lo que señala que la infección probablemente fue adquirida antes del embarazo (etapa crónica).

Con respecto a los factores de riesgo asociados, sólo el contacto con gatos fue el que presento asociación estadísticamente significativa, con valor **p chi ^{2} =** sin embargo esta variable constituiría un factor de protección contrario a lo esperado.**0.04.** Finalmente tomando en cuenta la elevada prevalencia de toxoplasmosis reportada en el presente estudio, resulta indispensable general estrategias integrales del manejo de esta, desde los diferentes niveles de competencia (Nacional, Departamental y Municipal).

Palabras Clave: *Toxoplasma gondii*, toxoplasmosis, prevalencia de toxoplasmosis gestacional, seroprevalencia de toxoplasmosis en mujeres embarazadas y factores de riesgo asociados, diagnostico de toxoplasmosis.

ABSTRACT

Toxoplasmosis is the most widespread parasitic zoonosis in nature, has been shown in all the latitudes, both human populations and more than intermittently species of wild and domestic mammals and about thirty species of poultry and wild. On average, is considered that you between a quarter and a third of the world's population has a chronic infection with *Toxoplasma gondii.* This depends on each country and may vary between 10-80% according to the climatic conditions, which allow or not the viability of oocysts, and human factors such as conditions of hygiene, eating habits, quality of drinking water, type of livestock, etc.

Toxoplasmosis infection acquires particular importance if infection occurs during pregnancy, it is important to know the prevalence of antibodies IgG and IgM anti-*Toxoplasma gondii* in pregnant population, allowing to generate the appropriate prophylactic measures.

In the municipalities of Tarabuco, Padilla and Monteagudo in the Department of Chuquisaca (Bolivia), not performed any study related to the prevalence of toxoplasmosis, which this study aims, determining the prevalence of *Toxoplasma gondii* and factors related to the transmission of the disease in pregnant women attending the antenatal care at the Hospital Ricardo Bacherer of Tarabuco municipality, Hospital Dr. Marco Rojas of the municipality of Padilla and Hospital San Antonio the willow in the Monteagudo municipality

This is an observational, descriptive, analytical, transversal study (prevalence study), with a sample of 215 pregnant women, who applied a pilot epidemiological monitoring tab for data general, demographic and risk factors associated with infection of toxoplasmosis. Peripheral blood samples were taken to determine antibodies IgG and IgM for *Toxoplasma gondii* by the method of conventional ELISA, and to determine the stage of infection (acute or chronic) third generation ELISA test was used.

Results: 215 samples corresponding to the study population was processed. Of these, found 83, 3% of samples were positive for antibodies IgG to *Toxoplasma gondii* (chronic stage) and 0% for IgM antibodies to *Toxoplasma gondii (*acute

stage). With regard to the socio-demographic variables, was found than the 72.6% of pregnant women were in the Group of 15-29 years, 52.6% were studying the first trimester of pregnancy, 51.6% resided in urban areas, 43. 7% attended to secondary level and only 2.3% do not have any study. As for the source of water the 88.4% of the women in the study consumed drinking or piped water and only 11.6% water from springs or wells, finally the 51.2% lived with cats.

With respect to the factors associated with the prevalence of toxoplasmosis, Association was found with the variables: age with a (OR = 0.72 with a 95% CI 0.30 to 1.67, a X 2 = 0.59, and a chi 2 p-value = 0.44), area of residence with a (OR = 1.59 with a) (, 95% CI 0.76 to 3.30, 2 = 1.56 X and a value p chi 2 = 0.21), doneness of the meat ingested with a (OR = 3.91, with a 95% CI = 0.50 to 30.29, a value of Fisher test p = 0.21) and source of water consumption with a (OR = 1.51 with an IC 95% = 0.43 to 5.45, a value of Fisher test p = 0.77). However since these variables to the 95% confidence interval includes the unit these are not statistically significant. On the other hand the variable living with cats showed a (OR = 0.46, with a 95% CI 0.21 to 0.98, a 2 = 4.16 X and a value p chi 2 = 0.04), and by not including the confidence interval at 95% unit, this variable is statistically significant.

Finally we did not find statistical association with the variable level of instruction with a (OR = 1.01 which is indifferent with a 95% CI 0.47 to 2.12, X 2 = 0.0005 and a chi 2 p-value = 0.9817) by which the degree of instruction does not affect the prevalence of toxoplasmosis chronic.

Conclusion: The present study, showed that there is a positive serology high for antibodies to *Toxoplasma* IgG *gondii* of 83. 3% in the studied period, one higher than expected prevalence, on the other hand 16.7% of the pregnant women in the study gave negative antibodies to *Toxoplasma* IgG serology *gondii* and probably this group is at risk of acquiring the infection in the future, to not have had contactwith the parasite and the risk is higher if they acquire the infection during pregnancy. Similarly it is evidencio that none of the pregnant women in the study present serology positive for antibodies to *Toxoplasma* IgM

gondii is to say that the prevalence for acute toxoplasmosis was 0% which indicates that infection probably It was acquired before pregnancy (chronic stage).

With respect to the associated risk factors, only contact with cats was presented statistically significant association, with value p chi 2 = However this variable would be a protection factor contrary to the esperado.0.04. Finally taking into account the high prevalence of toxoplasmosis reported in the present study, essential general is handling this, comprehensive strategies from different levels of competence (national, departmental and Municipal).

Key words: *Toxoplasma gondii*, toxoplasmosis, prevalence of toxoplasmosis gestational, seroprevalence of toxoplasmosis in pregnant women and associated risk factors, diagnosis of toxoplasmosis

ÍNDICE DE CONTENIDO

1 INTRODUCCIÓN 1

1.1 Antecedentes del tema de investigación 1

1.1.1 El problema 1

1.1.1.1 Identificación Magnitud, Frecuencia, distribución del evento de estudio 1

1.1.1.2 Causas probables 2

1.1.1.3 Posibles soluciones 3

1.1.1.4 Pregunta sin respuesta 3

1.1.1.5 Definición del problema o pregunta de investigación 4

1.1.2 Justificación y uso de los resultados 4

1.1.2.1 Oportunidad para tratar el problema 4

1.1.2.2 Población a la que beneficia la investigación 5

1.1.2.3 Utilización e impacto esperado de los resultados 5

1.1.2.4 Factibilidad y viabilidad del estudio 5

1.2 OBJETIVOS 5

1.2.1 Objetivos General 5

1.2.2 Objetivos Específicos 5

2 MARCO TEÓRICO 7

2.1 Definición 7

2.2 Historia 7

2.3 Agente etiológico 8

2.4 Cepas de Toxoplasma gondii 12

2.5 Ciclo de vida 12

2.5.1 Ciclo en el gato 13

2.5.2 Ciclo en el hombre y otros mamíferos 14
2.6 Distribución 15
2.7 Factores de riesgo 16
2.8 Transmisión 18
2.8.1 Transmisión oral 18
2.8.2 Transmisión por la sangre o los órganos 18
2.8.3 Transmisión transplacentaria 18
2.9 Patogenia 19
2.9.1 Ganglios linfáticos 21
2.9.2 Musculo, pulmones e hígado 21
2.9.3 Sistema nervioso 21
2.9.4 Ojos 22
2.9.5 Embarazo 22
2.9.6 Pacientes con sida y otras enfermedades inmunodepresoras 23
2.10 Manifestaciones clínicas 24
2.10.1 Pacientes Inmunocompetentes 24
2.10.2 Pacientes Inmunocomprometidos 30
2.11 Inmunidad 31
2.12 Diagnostico 33
2.13 Diagnóstico diferencial 43
2.14 Tratamiento 45
2.15 Pacientes inmunocompetentes 47
2.16 Pacientes inmunocomprometidos 50
2.17 Prevención 51
2.18 Hipótesis 52

3 MARCO CONTEXTUAL 53

3.1 Municipio de Tarabuco 53

3.2 Municipio de Padilla 55

3.3 Municipio de Monteagudo 57

4 MARCO METODOLÓGICO 61

4.1 Enfoque, tipo y diseño de investigación 61

4.1.1 Enfoque de la investigación 61

4.1.2 tipo y diseño de la investigación 61

4.2 Población y Muestra 61

4.2.1 Población 61

4.2.2 Muestra 61

4.3 Variables de Estudio 63

4.3.1 Identificación de Variables 63

4.3.1.1 Variable Dependiente 63

4.3.1.2 Variables Independientes 63

4.3.2 Diagrama de variables 66

4.4 Criterios de inclusión y exclusión 69

4.4.1 Criterios de Inclusión 69

4.4.2 Criterios de Exclusión 69

4.5 Procedimiento para la Recolección de la Información 69

4.5.1 Fuente de recolección de la información 69

4.5.2 Instrumento de recojo de la información 69

4.5.3 Procedimiento y técnicas 70

4.5.3.1 Interpretación de los resultados Elisa IgG 71

4.5.3.2 Interpretación de los resultados Elisa IgM 71

4.6 Plan de Procesamiento y análisis de los datos 73

4.7 Delimitación de la investigación 73

4.7.1 Delimitación geográfica 73

4.7.2 Sujeto y/u objetos 73

4.7.3 Delimitación Temporal 73

5 RESULTADOS 74

5.1 CARACTERISTICAS SOCIOECONOMICAS DE LA POBLACION ESTUDIADA 74

5.2 FACTORES DE ASOCIACIÓN 86

6 DISCUSIÓN 90

CONCLUSIONES 93

RECOMENDACIONES 96

REFERENCIAS BIBLIOGRAFÍA 97

ANEXOS 102

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1: Datos Socio demográficos del municipio de Tarabuco gestión 2017 .. 54

Tabla 2: Datos del tratamiento de agua de consumo humano del municipio de Tarabuco gestión 2017 54

Tabla 3: Datos Socio demográficos del municipio de Padilla gestión 2017 56

Tabla 4: Datos del tratamiento de agua de consumo humano del municipio de Padilla gestión 2017 57

Tabla 5: Datos Socio demográficos del municipio de Monteagudo gestión 217 59

Tabla 6: Datos del tratamiento de agua de consumo humano del municipio de Monteagudo gestión 2017 60

Tabla 7: Calculo de Muestra Epidat 3.1 para Windows 62

Tabla 8: Distribución por estratos de la población de estudio 62

Tabla 9: Seroprevalencia de IgG anti toxoplasma (fase crónica), en mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017 74

Tabla 10: Seroprevalencia de IgM anti toxoplasma (fase aguda), en mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017 75

Tabla 11: Distribución por grupos etarios de las mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017 76

Tabla 12: Distribución por periodo de gestación de las mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017 77

Tabla 13: Área de residencia de las mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017 78

Tabla 14: Antecedentes obstétricos de las mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017 79

Tabla 15: Abortos previos en las mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017 80

Tabla 16: Nivel de instrucción de las mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017 81

Tabla 17: Convivencia con animales en las mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017 82

Tabla 18: Grado de cocción de la carne ingerida por las mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017 83

Tabla 19: Procedencia de la carne ingerida por las mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017 84

Tabla 20: Procedencia del agua consumida por las mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017 85

Tabla 21: Asociación del Grupo etario – Prevalencia de toxoplasmosis crónica en mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017 86

Tabla 22: Asociación del área de residencia – Prevalencia de toxoplasmosis crónica en mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017 86

Tabla 23: Asociación del nivel de Instrucción – Prevalencia de toxoplasmosis crónica en mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y

Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017 87

Tabla 24: Asociación de la convivencia con gatos – Prevalencia de toxoplasmosis crónica en mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017 88

Tabla 25: Asociación de Grado de cocción de la carne ingerida – Prevalencia de toxoplasmosis crónica en mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017 88

Tabla 26: Asociación de la fuente de consumo de agua – Prevalencia de toxoplasmosis crónica en mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017 89

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Toxoplasma gondii 9

Figura 2: Quiste tisular de Toxoplasma, Contraste de fases de un quiste tisular; la pared del quiste está indicada por la flecha. Escala= 5 µm 11

Figura 3: ciclo de vida del toxoplasma 13

Figura 4: Invasión pasiva 21

Figura 5: Migración del parásito Toxoplasma gondii a través de las barreras biológicas del organismo hospedero 23

Figura 6: Diagnóstico diferencial de la toxoplasmosis con arreglo a estudios de laboratorio 44

Figura 7: Mapa de referencia geográfica municipio de Tarabuco 53

Figura 8: Municipio de Tarabuco 54

Figura 9: Mapa de referencia geográfica municipio de Padilla 56

Figura 10: Municipio de Padilla 57

Figura 11: Mapa de referencia geográfica municipio de Monteagudo 58

Figura 12: Municipio de Monteagudo 59

Figura 13: Flujo grama de diagnóstico y prevención de la Toxoplasmosis 72

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo 1: Ficha Individual de Vigilancia de Toxoplasmosis Mujeres Gestantes 103

Anexo 2: Hoja de Registro 104

Anexo 3: Toxotest IgG ELISA 105

Anexo 4: Toxotest IgM ELISA 112

1 INTRODUCCIÓN

1.1 Antecedentes del tema de investigación

1.1.1 El problema

1.1.1.1 Identificación Magnitud, Frecuencia, distribución del evento de estudio

La toxoplasmosis es la zoonosis parasitaria más difundida en la naturaleza. Se ha demostrado en todas la latitudes, tanto en poblaciones humanas como en más de trecientas especies de mamíferos domésticos y silvestres y alrededor de treinta especies de aves de corral y silvestres. En promedio, se considera que entre un cuarto y un tercio de la población mundial tiene una infección crónica por *Toxoplasma gondii*. Esto depende de cada país y puede variar entre 10 - 80% o más de acuerdo con las condiciones climáticas, que permiten o no la viabilidad de los ooquistes, y de factores humanos como condiciones de higiene, hábitos alimenticios, calidad del agua potable, tipo de ganado, etc. La tasa de prevalencia es relativamente baja en niños pequeños y aumenta en forma paulatina con la edad. [1, 2,3]

La prevalencia mundial de la toxoplasmosis congénita en recién nacidos puede variar de 1 a 10 por 10,000 nacidos vivos, sin embargo varía según el área geográfica: Suecia: 1/10,000 nacidos vivos, Brasil: 3/10,000 nacidos vivos, Francia: 10/10,000 nacidos vivos. [4]

La frecuencia de transmisión del *Toxoplasma gondii* y la severidad de la enfermedad para el feto o recién nacido, están inversamente relacionadas, es decir que a mayor edad gestacional mayor será la posibilidad de transmisión al feto, pero menor será la severidad de la toxoplasmosis en este producto de la concepción. El riesgo de infección fetal por trimestre es de 25 % en el 1er trimestre, 54 % en segundo trimestre y tercer trimestre 65 %.[5]

La seroprevalencia está presente en todo el mundo, siendo muy variable según la región. En África específicamente Etiopia se ha reportado 22,9 %, a diferencia del 75,2 % de Sao Tomé y Príncipe. En Europa varía según el país desde 38 % hasta 71. % en Francia; en Grecia se expresa la media de todo el

continente con 51 %. Asia presenta áreas con prevalencia importante como lo son India, Malasia y Nepal: 41,8 % a 55,4 %, prevalencia discreta como China: 7,9 % a 10,6 % y Vietnam: 11,2. %, y países con prevalencia casi inexistente como Corea: 0,8 %[5]

La seroprevalencia del continente Americano: Estados Unidos es 22,5 %, Trinidad y Tobago 39,3 %, El Salvador 75 %, Brasil 66,3 %, Chile 36,2 %, Colombia 47,1 %. [5]

En Bolivia la Toxoplasmosis es una enfermedad que si bien se ha venido reportando en el formulario 303 de laboratorio del SNIS, no existe un sistema de vigilancia, control y prevención de esta enfermedad. A nivel nacional en la gestión 2013 se tiene reportado 14119 casos de toxoplasmosis.[6]

1.1.1.2 Causas probables

Un estudio realizado entre octubre de 1999 y noviembre de 2001 en las áreas de Ashford, Folkestone y Dover de East Kent, Reino Unido demostró que el haber transcurrido la infancia en el campo, en una granja o en un país europeo distinto del RU, y la edad superior a los 35 años resultaron antecedentes que mostraron una relación estadísticamente significativa, con la seropositividad para toxoplasmosis. Además, haber vivido con gatos durante la infancia, en el campo o en una granja, podrían constituir un riesgo de mayor seropositividad para la enfermedad. [7]

La inexistencia de un factor de riesgo alimentario significativo probablemente sea el hallazgo más sorprendente de este ensayo. Los resultados varían con respecto a los de estudios similares realizados en otros países europeos, que mostraron una asociación del 30-60% entre infecciones recientes por toxoplasmosis y el consumo de carnes poco cocidas y fiambres. De todos modos, cabe la salvedad de que el consumo de ese tipo de alimentos no es frecuente en el RU[7].

A sí mismo un estudio realizado en Armenia-Colombia el 2005 mostro que por lo menos el 42 % de los casos de toxoplasmosis gestacional estuvieron asociados a factores de riesgo conocidos tales como el contacto con gatos y el consumo de carne poco cocida (el tipo de carne no fue discriminada). [8]

Por otro lado el estudio realizado en el Centro de Investigación, Educación y Servicios de Salud (CIES) de la ciudad de Santa Cruz de la Sierra, durante el periodo de octubre del 2005 a marzo del 2006 mostro que de las 213 embarazadas, el 70,4 % (150) fueron reactivas para anticuerpos IgG anti - *Toxoplasma gondii*. La media de edad del grupo estudiado fue de 26 años. Se observó que la prevalencia de Toxoplasmosis aumenta con la edad, hubo mayor prevalencia en el grupo de mujeres que reside en zona rural, 76,5 % respecto a las que residen en zona urbana, 69,5 %, también hubo mayor prevalencia en el grupo de gestantes que no posee baño con servicio de alcantarillado, se observó cierta tendencias en los grupos que tenían gato como mascota y aquellos que crían animales de granja, finalmente se observó mayor prevalencia en el grupo de mujeres sin abortos previos (71,15 %) respecto a las que tuvieron aborto (68,42 %). [9]

Así mismo estudio realizado en el hospital materno infantil y centros de salud de primer nivel de Riberalta, Beni, durante el periodo octubre a noviembre del 2013, mostro una seroprevalencia de 86.04% de la infección, en base a la positividad de anticuerpos IgG contra *Toxoplasma gondii,* resultando un 13.96% de población de gestantes que puede estar en riesgo de infección actual o futura. De los factores de riesgo, sólo el contacto con gatos y el comer carne de cerdo fueron los que presentaron asociación significativa con presencia de IgG. [10]

1.1.1.3 Posibles soluciones

Realizada la revisión bibliográfica señala que en los últimos años, la prevención de la infección de Toxoplasmosis en mujeres gestantes se basa principalmente en la prevención primaria, es decir en la promoción de buenos hábitos higiénicos, dietéticos, manejo adecuado de las excretas y otros.

1.1.1.4 Pregunta sin respuesta

Realizada la revisión de la literatura disponible no se encontró datos actuales de la seroprevalencia de toxoplasmosis en mujeres gestantes y sus factores relacionados a su infección, en el departamento de Chuquisaca y mucho

menos en los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca.

1.1.1.5 Definición del problema o pregunta de investigación

¿Cuál es la seroprevalencia de toxoplasmosis y los factores relacionados a su trasmisión, en mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca en los meses de mayo a agosto de la gestión 2017**?**

1.1.2 Justificación y uso de los resultados

1.1.2.1 Oportunidad para tratar el problema

La toxoplasmosis es la zoonosis parasitaria más difundida en la naturaleza. Se ha demostrado en todas la latitudes, tanto en poblaciones humanas como en más de trecientas especies de mamíferos domésticos y silvestres y alrededor de treinta especies de aves de corral y silvestres [3] , sin duda alguna representa un problema de salud pública global.

Se calculó que la incidencia anual de la toxoplasmosis congénita a nivel mundial es de 190 100 casos (un 95% de intervalo de confianza: 179 300—206 300). Esto equivale a una carga de 1,20 millones de años de vida con discapacidad (un 95% de intervalo de confianza: 0,76 – 1,90). En Sudamérica, algunos países de Oriente Medio y en los países de renta baja se observaron cargas elevadas. La toxoplasmosis congénita plantea una carga importante de salud deficiente a nivel mundial. La toxoplasmosis debería incluirse en las actualizaciones futuras de la carga mundial de morbilidad y deberán utilizarse los correspondientes datos para apoyar las intervenciones en materia de salud pública destinadas a reducir la carga de morbilidad [11] , considerando todo lo señalado resulta imperioso realizar la presente investigación que determine los factores de riesgo asociados a la infección de toxoplasmosis en mujeres gestantes, y a si inferir sobre ellos y evitar el daño a la salud y vida del nuevos ser.

1.1.2.2 Población a la que beneficia la investigación

Con los resultados obtenidos a través del presente estudio se pretende beneficiar a futuro a las Mujeres gestantes y recién nacidos del departamento, infiriendo directamente en los factores asociados a la infección por toxoplasmosis.

1.1.2.3 Utilización e impacto esperado de los resultados

Los datos obtenidos en el presente estudio, proporcionara la información necesaria para generar e implementar a futuro estrategias integrales de prevención primaria en los diferentes niveles de competencia, para evitar la infección de toxoplasmosis en mujeres gestantes y de esta forma resguardar la salud de la madres y del nuevo ser .

1.1.2.4 Factibilidad y viabilidad del estudio

Resulta factible realizar el presente estudio. Se cuenta con un sistema de salud establecido para la captación de pacientes gestantes, un seguimiento y monitoreo personal y continúo. Un sistema de salud aperturado para el manejo y atención de mujeres gestantes.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivos General

Determinar la seroprevalencia de toxopasmosis y los factores relacionados a su trasmisión en mujeres gestantes, de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del Departamento de Chuquisaca en los meses de mayo a agosto de la gestión 2017

1.2.2 Objetivos Específicos

- Establecer la seroprevalencia de toxoplasmosis mediante la prueba de ELISA convencional en las mujeres del estudio.
- Determinar la etapa de la infección por toxoplasma, en las mujeres del estudio a través de la detección de anticuerpos de tipo IgG e IgM mediante de ELISA de tercera generación.

- Identificar factores socio demográfico en las mujeres del estudio; como edad, nivel de educación, lugar de residencia.
- Determinar el periodo de gestación en las mujeres del estudio
- Establecer aspecto referido; a la tenencia de mascotas (gato, perro aves)
- Establecer el grado de cocción de la carne que habitualmente consumen las mujeres del estudio.
- Determinar la fuente de consumo de agua habitual, usada por las mujeres del estudio (potable, cañería, pozo, vertiente)
- Determinar la asociación de las variables de exposición o independientes con la presencia del evento seroprevalencia de toxoplasmosis en mujeres gestantes variable dependiente

2 MARCO TEÓRICO

2.1 Definición

La toxoplasmosis es una Infección parasitaria del hombre y de diversas especies de mamíferos y de aves producidas por el *Toxoplasma gondii*, protozoo intracelular de la subclase Coccidia con amplia distribución en todo el mundo.[3, 12]

En las personas inmunocompetentes, la infección primaria es generalmente asintomática, pero persiste en estado latente durante toda la vida. En estas personas existe el riesgo de reactivación cuando haya inmunodepresión y se puede presentar sintomatología, las formas clínicas son variables y depende del órgano o sistema donde se multiplica de preferencia el parasito. [3, 12]

La infección aguda adquirida después del nacimiento puede ser asintomática, tanto la toxoplasmosis aguda como la crónica son procesos en los que el parásito es la causa de una enfermedad, clínicamente se manifiesta con linfadenopatía, encefalitis, miocarditis y neumonitis. La toxoplasmosis congénita es una infección del recién nacido debida al paso transplacentario del parásito desde la madre infectada al feto. Estos lactantes suelen permanecer asintomáticos en el momento del nacimiento, pero posteriormente presentan una amplia gama de signos y síntomas como coriorretinitis, estrabismo, epilepsia y retraso psicomotor. En sujetos con función inmunitaria satisfactoria la toxoplasmosis puede también surgir como una enfermedad aguda (típicamente coriorretinitis) vinculada con alimentos o transmisión hídrica.[13]

2.2 Historia

El parasito fue descubierto en animales al comienzo del siglo XX. Veinte años después se describió el primer caso ocular en una niña recién nacida y dos décadas más tarde se estableció una reacción serológica para el diagnóstico. En el ciclo de vida se observó que es un parasito intestinal de los gatos [12]

En 1908, Charles Nicolle y Manceaux, aislaron al parásito *Toxoplasma gondii* de un roedor llamado *Ctenodactylus gondii*, en ese mismo año Splendore detectó la presencia de *Toxoplasma gondii* en un conejo en su laboratorio de

São Paulo en Brasil, Mello en 1910 describió la enfermedad por primera vez en un perro. [12]

En la región de Praga el oftalmólogo Janku en 1923, describió el primer caso de coriorretinitis toxoplasmósica en una niña recién nacida. Entre 1908 y 1937 muchos autores identificaron parásitos semejantes a toxoplasmosis en numerosa especies animales. Wolff y colaboradores en 1939 demostraron la presencia del parasito en una niña de tres días de nacida con encefalomielitis congénita y observaron lesiones necróticas y granulomatosas, posteriormente trasmitieron la infección a animales de experimentación. Wilder (1952), Frenkel y Jacobs (1958) estudiaron con detalle la retinocoiditis del adulto.[12]

Un paso muy importante para el diagnóstico de la infección se dio cuando Sabin y Feldman (1948) establecieron una reacción serológica llamada “prueba de colorante”. Frenkel desarrollo una prueba de hipersensibilidad conocida como toxoplasmina, útil tanto para el diagnóstico de las formas crónicas como para los estudios epidemiológicos. En 1960 se desarrollaron pruebas serológicas apropiadas para la detección de la infección en mujeres embarazadas que ayudaron a prevenir la transmisión de la infección congénita, se desarrollaron pruebas diagnósticas para toxoplasmosis asintomática aguda y en infección crónica, las cuales estuvieron basadas en la inmunidad humoral mediante la detección de anticuerpos IgM, en la respuesta primaria y de IgG en respuesta a una toxoplasmosis crónica o pasada.[12, 14]

Frenkel (1970) en Estados Unidos y Hutchinson en Inglaterra, lograron establecer su verdadera forma de transmisión en la naturaleza, al encontrar que el *Toxoplasma gondii* era un parásito del intestino de los gatos y las formas infectantes salían en las materias fecales de estos animales. [12]

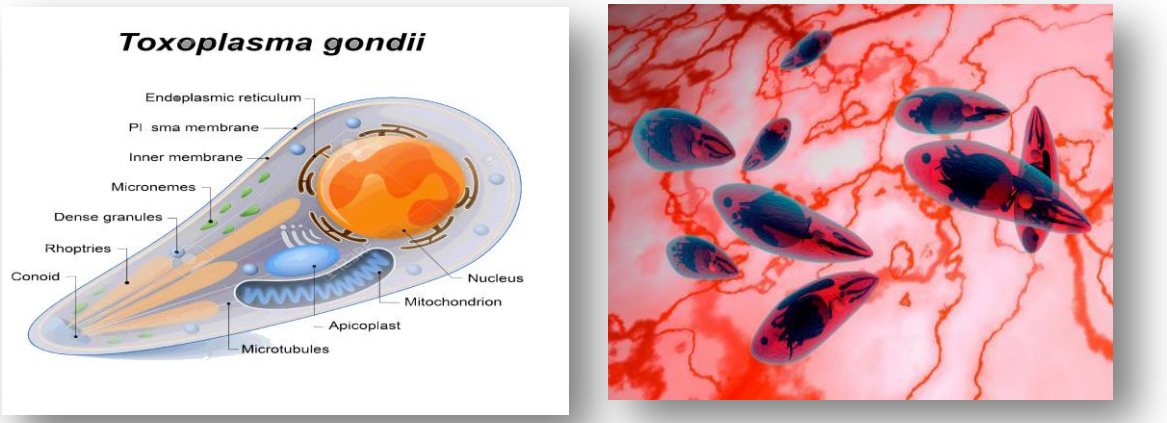
2.3 Agente etiológico

Toxoplasma gondii mide 4 µm a 6 µm de ancho es de localización intracelular y tiene forma de arco. Los gatos eliminan en la materia fecal ooquistes de 10 µm a 12 µm. los taquizoitos son las formas intracelulares de reproducción rápida en la célula de los huéspedes. Por acción de la inmunidad se forman los quistes

tisulares de 20 µm a 200 µm, y en su interior se encuentran los bradizoitos o parásitos de reproducción lenta. [2, 12, 15]

Toxoplasma gondii es un protozoario intracelular obligado que se encuentra ubicado en el filum Apicomplexa, clase Sporozoa y familia Sarcocystidae. Algunos miembros del mismo orden incluyen *Isospora*, *Eimeria*, *Neospora* y *Sarcocystis. Toxoplasma gondii* es la única especie del género *Toxoplasma.* El nombre del género se deriva de *taxón,* palabra griega que significa arco, y se refiere a la forma de media luna del taquizoíto extracelular cuando aparece *in vitro*. El nombre de la especie deriva del roedor *Ctenodactylus gondii*, del cual se aisló por primera vez. [2,12, 14]

Figura 1: Toxoplasma gondii



Fuente: Imágenes Google https://es.123rf.com/

El parásito adopta diferentes estados según la fase de su desarrollo Ooquistes, Taquizoíto, Bradizoíto, Esporozoíto y Quiste tisular, mismas que tienen importancia desde el punto de vista de transmisión de la enfermedad y de los mecanismos de invasión por este organismo. [12, 14]

a. **Ooquiste.-** Esta forma parasitaria, es el estado clave en la epidemiología de *Toxoplasma gondii*. Los ooquistes esporulados tienen una forma ovoide y miden aproximadamente de 10 a 12 µm. Estas son liberadas en las heces de los gatos al medio ambiente como ooquistes inmaduros no esporulados. Su maduración o esporulación produce ooquistes con 8 esporozoítos infecciosos, los ooquistes pueden

permanecer viables hasta por 18 meses dependiendo de las condiciones de humedad presentes. Los ooquistes están rodeados por un fino velo electrolúcido reticulado debajo electrodensa externa, una electrolúcida y una interna moderadamente electrodensa. Otros estudios han propuesto la existencia de 5 capas en la pared ooquística, sin embargo, esto parece estar determinado por el estadio de maduración del ooquiste. [14]

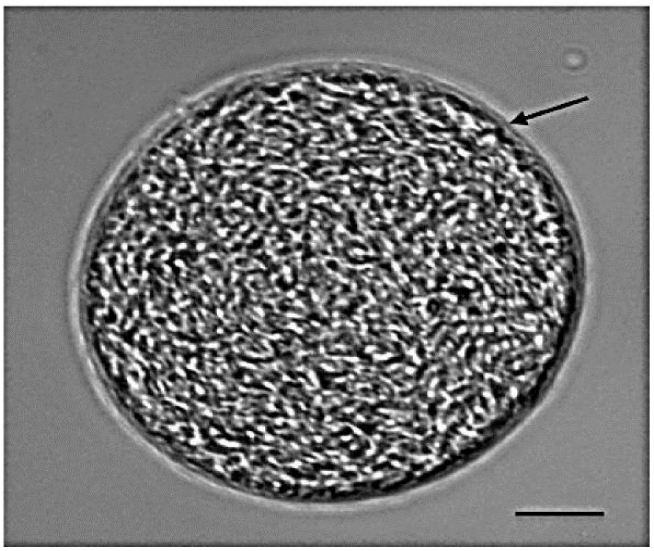
b. **Taquizoítos.-** El taquizoíto es la forma infectiva asexual, tiene una apariencia arqueada, con un tamaño de 6 a 8 µm. El extremo anterior o apical termina en punta, mientras que el posterior es redondo. El parásito tiene un núcleo, una única mitocondria, aparato de Golgi, retículo endoplásmico liso y rugoso, así como un apicoplasto. Adicionalmente, tiene una distribución polarizada hacia el extremo apical de varios organelos como el conoide, roptrías, gránulos densos y los micronemos, que parecen estar involucrados en los procesos de motilidad, secreción e invasión celular [14].

c. **Bradizoítos y esporozoítos.-** Estas dos formas del parásito son estructuralmente similares a los taquizoítos y sólo difieren en términos de ciertos organelos y de cuerpos de inclusión. Todos los zoítos poseen sistemas Golgi, RE y apicoplastos. En cuanto a micronemos, los taquizoítos tienen un bajo número de estos organelos, los esporozoítos tienen un número intermedio y los bradizoítos un alto número, así como gránulos de amilopectina. Los gránulos densos son numerosos en los esporozoítos y taquizoítos, pero limitados en los bradizoítos. Los gránulos de amilopectina son numerosos y relativamente grandes en esporozoítos y bradizoítos, pero limitados y pequeños o aún ausentes en los taquizoítos. Los tres tipos de zoítos tienen un número parecido de roptrías.[14]

d. **Quistes tisulares.-** La mayoría de las infecciones por toxoplasma son adquiridas después del nacimiento, ya sea por la ingestión de quistes tisulares presentes en la carne, o por ooquistes provenientes de las heces de gatos infectados [14].

Los quistes tienen tamaños de aproximadamente 10-100 µm, y pueden contener varios miles de bradizoítos. Estos persisten en los tejidos del hospedero durante toda su vida. Se ha reportado que bradizoítos individuales pueden escapar de los quistes sin ruptura completa de la pared. Dichos bradizoítos pueden proceder a invadir células contiguas y con ello dar como resultado los quistes hijos comúnmente observados en ratones infectados en forma crónica. [14]

Figura 2: Quiste tisular de Toxoplasma, Contraste de fases de un quiste tisular; la pared del quiste está indicada por la flecha. Escala= 5 µm



Fuente: Glavan R, Mondragón F. Toxoplasmosis Humana 1ª ed. Guadalajara México: ECORFAN 2017

En la infección aguda se encuentra la forma proliferativa o taquizoito, término que se refiere a los parásitos extra epiteliales, que se multiplican rápidamente su tamaño es de 4 µm a 6 µm de longitud, por 2 µm a 3 µm de ancho. [12]

La forma infectante es el ooquiste que sale de la materia fecal de los gatos, es casi esférico y mide de 10 µm a 12 µm en su interior se forman los esporoquistes y en cada uno de ellos hay los esporozoitos.[12]

El taquizoito mide de 6 µm de longitud , por 2 µm de ancho y es la forma de reproducción rápida, el núcleo se tiñe fácilmente con colorantes comunes, la forma es alargada y un poco arqueada con una membrana externa compuesta

por laminas unidas a proteínas y otra membrana interna ambas interrumpidas en uno de sus lados por el microporo.[12]

2.4 Cepas de Toxoplasma gondii

Tradicionalmente, las cepas de *Toxoplasma gondii* se han clasificado de acuerdo con su virulencia, la cual se define como la capacidad de matar a ratones. Las cepas virulentas presentan una DL100 = 1 (dosis letal 100, es decir, dosis a la que 100% de los animales mueren) y no son capaces de generar una infección crónica. Por el contrario, las cepas avirulentas presentan una DL100 ≥ 103 e inducen una infección crónica. [16]

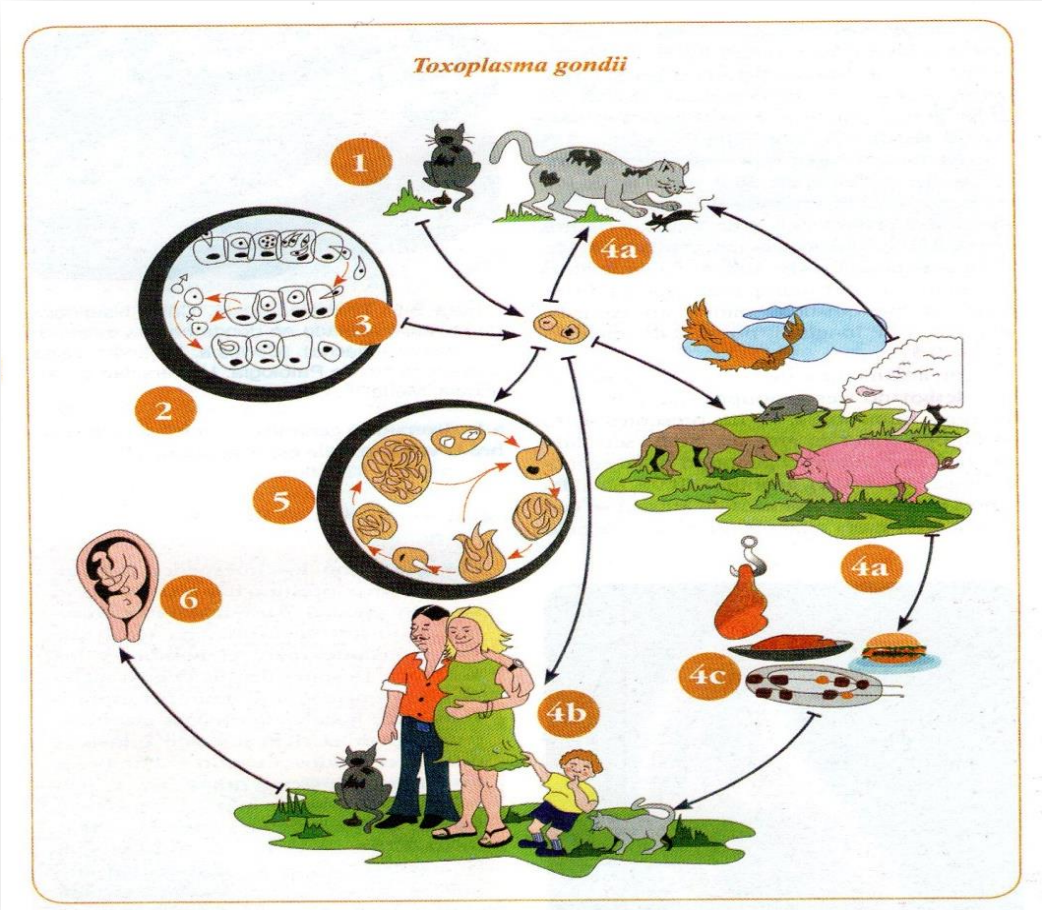
Estudios genéticos de las cepas de *Toxoplasma gondii* han permitido la identificación de tres líneas clónales, denominadas tipo I, II y III. Las cepas virulentas corresponden generalmente a las cepas del tipo I de la nueva clasificación, mientras que las cepas avirulentas corresponden a las cepas tipos II y III.[16]

Con el aislamiento de cepas de *Toxoplasma gondii* se han designado tres genotipos principales que infectan a los seres humanos; el tipo I, II, III, presentes tanto en Europa como en América, se ha señalado como el más común el genotipo II en segundo lugar parece el genotipo III. No obstante posteriormente se han identificado una mayor variedad de genotipos y genotipos atípicos. En diferentes especies de animales en México se han identificado hasta cinco genotipos debido a la diversidad genética es difícil concluir sobre la virulencia de estos genotipos, aunque se están realizando diversos estudios en este campo.[12]

2.5 Ciclo de vida

Toxoplasma gondii presenta distintas formas, en razón del huésped donde se encuentra durante su ciclo vital. Los gatos y félidos salvajes son los huéspedes definitivos en cuyo intestino hay una reproducción sexual y asexual para finalmente eliminar ooquistes, en la materia fecal que son infectantes para el hombre y los animales. En el huésped intermediario, constituido por mamiferos, aves y hombre, se presenta bajo las formas de taquizoito o de bradizoito, y este último es el elemento que se halla en el interior de los quistes.[3, 12,17]

Figura 3: ciclo de vida del toxoplasma



De la figura: 1. Los gatos, huéspedes defectivos, expulsan ooquistes con las materias fecales. 2. En las células a entero epiteliales del intestino delgado se reproducen por esquizogonia o reproducción asexuada. 3. En las mismas células ocurre también reproducción por asexuada, que da origen a los ooquistes 4a. Los ooquistes son infectantes por vía oral para animales domésticos y salvajes. 4b. el hombre puede infectarse por vía oral con los mismos ooquistes. 4c. las carnes con quistes, crudas o mal cocidas, también son infectantes para el hombre. 5. De los ooquistes ingeridos se originan los taquizoítos que invaden las células, donde se reproducen para dar origen a más taquizoítos o a quistes con bradizoítos. 6. El feto puede ser infectado cuando la madre adquiere la infección durante el embarazo.

Fuente: (Botero D, Restrepo M. Toxoplasmosis: Parasitosis Humanas. 6ª ed. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas 2012)

2.5.1 Ciclo en el gato

El gato y en general los felinos son los huéspedes definitivos, el ciclo de *Toxoplasma gondii* corresponde al de las Coccidias, las cuales presentan un ciclo enteroepitelial, en donde aparecen formas sexuadas y asexuadas y salen los ooquistes con las materias fecales y maduran en el medio ambiente. Una vez ingeridos los ooquistes por el gato en el intestino salen de los ooquistes los

esporozoitos que entran a las células epiteliales del intestino delgado principalmente en el íleon. Después de 20 a 24 días se forman nuevos ooquistes que salen en la materia fecal, estos animales también pueden adquirir la infección cuando ingieren los parásitos que están presentes en los tejidos de otros animales como el ratón en estos casos el periodo prepotente se reduce a tres o cuatro días. [12]

Dentro de las células intestinales los parásitos se multiplican por medio de esquizogonias y se diferencian las formas sexuadas en donde se originan los macro y microgametocitos que luego pasan a gametos, el microgameto o parasito masculino es flagelado y con capacidad para desplazarse, para fecundar el gameto o parasito femenino así se realiza la reproducción sexuada en el intestino del animal para formar el zigote de donde se desarrollan los ooquistes que salen en grandes cantidades con las materias fecales al medio ambiente y allí maduran en 1 a 5 días, en el interior del ooquiste se forman dos esporoquistes cada uno de los cuales desarrollan cuatro esporozoitos cada gato puede eliminar varios millones de ooquistes. [12]

En el gato también se origina el ciclo extraintestinal tal y como se describe en el apartado siguiente.

2.5.2 Ciclo en el hombre y otros mamíferos

En el ser humano y otros animales diferentes a los felinos, la infección se hace también mediante la ingesta de ooquistes esporulados diseminados en el medio ambiente pero aproximadamente a los 30 min de haberlos ingeridos, salen los esporozoitos para realizar la invasión extraintestinal, los que constituye un siclo incompleto en los huéspedes intermediarios, los esporozoitos atraviesan el epitelio intestinal y se distribuyen por todo el organismo, entran a las células por fagocitosis o por invasión activa del parasito dentro de las células del huésped forma un vacuola parsitofora en donde se trasforman en taquizoitos llamándose así porque son parásitos extraepiteliales que se multiplican rápidamente dentro de los macrófagos u otras células se reproducen por endodiogenia consistente en una reproducción asexual en la que no hay división nuclear separada, pero se desarrollan dentro de las células

madres originando dos células hijas. Al aumentar el número de parásitos intracelulares la célula se destruye liberándolos para luego invadir nuevas células esta forma de invasión constituye el llamado ciclo proliferativo. [12]

Cuando el huésped desarrolla inmunidad los parásitos se alojan en los tejidos dentro de las células, en ellas se forman los quistes tisulares y los parásitos que están en su interior se los denomina bradizoitos por que hacen reproducción lenta constituyendo la infección crónica llamada también siclo quístico.[12]

La infección humana también puede ocurrir por la ingesta de carne mal cocida que tenga los quiste tisulares formado en los animales, la transfusión de sangre los trasplantes de órganos y la vía placentaria son otras formas de trasmisión. En el hombre y en los animales diferentes a los felinos nunca ocurre la reproducción sexuada en el intestino por lo tanto no eliminan ooquistes al medio ambiente.[12]

2.6 Distribución

La toxoplasmosis es una de la zoonosis parasitaria más ampliamente distribuida, se calcula que entre el 10% y el 25% de la población mundial se encuentra infectada, no obstante la seroprevalencia es variable según la región y relacionada a los factores económicos, sociales y culturales. [18]

En África, específicamente Etiopia se ha reportado 22,9 %, a diferencia del 75,2 % de Sao Tomé y Príncipe. En Europa varía según el país desde 38 % hasta 71. % en Francia; en Grecia se expresa la media de todo el continente con 51 %. Asia presenta áreas con prevalencia importante como lo son India, Malasia y Nepal: 41,8 % a 55,4 %, prevalencia discreta como China: 7,9 % a 10,6 % y Vietnam: 11,2. %, y países con prevalencia casi inexistente como Korea: 0,8 % [6]

La prevalencia serológica del continente Americano: Estados Unidos es 22,5 %, Trinidad y Tobago 39,3 %, El Salvador 75 %, Brasil 66,3 %, Chile 36,2 %, Colombia 47,1 %. [5]

A nivel nacional en la gestión 2013 se tiene reportado 14119 casos de toxoplasmosis en mujeres gestantes, en Chuquisaca 5356 casos de toxoplasmosis y 722 casos de toxoplasmosis congénita; en Cochabamba 8636 casos de toxoplasmosis y 1394 casos de toxoplasmosis congénita; en Tarija 1563 casos de toxoplasmosis y 278 casos de toxoplasmosis congénita; y en Santa Cruz 7011 casos de toxoplasmosis y 815 casos de toxoplasmosis congénita, si bien en el resto de los departamentos la prevalencia no están significativa como en estos últimos probablemente se deba a la falta de una normativa que indique la obligatoriedad de realizar la prueba de toxoplasmosis a todo mujer embarazada. [6]

2.7 Factores de riesgo

Según la OMS, un factor de riesgo es cualquier rasgo, característica o exposición de un individuo que aumente su probabilidad de sufrir una enfermedad o lesión. [19]

El estudio realizado en la ciudad de Cuenca de Ecuador el 2015, mostro una asociación estadísticamente significativa entre la presencia de IgG y el consumo de carne de pollo como factor de riesgo, mientras que el no consumir carne se comportó como factor protección, al igual que el vivir en el área urbana fue un factor protector para presencia de IgM en el embarazo, con una asociación estadísticamente significativa ($p<0.05$). [19]

En el estudio realizado en la ciudad de Santa Cruz de la Sierra, durante el periodo de octubre del 2005 a marzo del 2006. En la evaluación de factores de riesgo asociados a la transmisión de toxoplasmosis, ninguna de las variables de estudio presentó asociación estadísticamente significativa, sin embargo se observó ciertas tendencias para la prevalencia de toxoplasmosis. [9]

Hubo mayor prevalencia en el grupo de embarazadas que residía en zona rural, esto coincide con estudios realizados en otros países de Latinoamérica y el mundo, donde se reporta mayor prevalencia en zonas rurales ya que estos individuos se encuentran más expuestos por las actividades que realizan, estas aumentan la posibilidad de tener contacto con ooquistes de *Toxoplasma gondii*.[9]

En cuanto a variables socioeconómicas evaluadas, no se encontraron factores asociados a la transmisión. Incluso en el tipo de servicio de baño utilizado, no obstante la prevalencia fue mayor en el grupo que no posee servicio de alcantarillado. Esto no coincide con otros estudios en los que se reporta que la ausencia de un servicio higiénico adecuado, es un factor de riesgo asociado a la transmisión de Toxoplasmosis. A si mismo se observó ciertas tendencias en grupos que tienen gato como mascota y aquellos que crían animales de granja.[9]

El estudio realizado en Hospital Materno Infantil y los centros de salud de primer nivel del municipio de Riberalta del departamento de Beni en la gestión 2013, mostro una seroprevalencia 86.04% de la infección, en base a la positividad de anticuerpos IgG Contra *Toxoplasma gondii,* resultando un 13.96% de la población gestante que puede estar en riesgo de infección, de los factores de riesgo solo el contacto con gatos y el comer carne de cerdo fueron los que presentaron asociación significativa con presencia de IgG, con p valor =0.014 y 0.020 respectivamente. [10]

Por otro lado estudios realizados en Brasil, indican que la presencia de gato en la casa, es un factor de exposición a la infección, principalmente para individuos que residen en zonas urbanas, esto se debe a que estos tienen contacto más próximo con el animal que los que viven en zona rural. Se debe tener en cuenta la bibliografía que reporta que factores como la edad, zona de residencia, nivel socioeconómico, carencia de servicios básicos, consumo de carnes poco cocidas, consumo de verduras o frutas crudas mal lavadas son factores que están asociados a prevalencias elevadas de toxoplasmosis en las diferentes poblaciones. El contacto con el gato no siempre ha sido reportado como un factor de riesgo, esto dependerá de la conducta que se tenga para el cuidado de este animal en la casa, el uso de protección cuando se limpia las excretas del animal y cuidar de la alimentación del mismo puede disminuir la probabilidad de contagio. [9]

2.8 Transmisión

2.8.1 Transmisión oral

No se ha dilucidado la fuente principal de infecciones por toxoplasma en personas, pero se piensa que la infección se adquiere principalmente por vía oral. La transmisión se puede atribuir a la ingestión de ovoquistes esporulados, contenidos en tierra, alimentos o agua contaminados o bradizoítos de carne mal cocida. Algunos casos pueden ser por inhalación de heces secas de gato. Durante la infección felina aguda, el gato puede excretar hasta 100 millones de parásitos al día. Estos ovoquistes, que contienen esporozoítos y son muy estables, resultan muy infecciosos y se pueden mantener viables en el suelo durante muchos años. La ingestión de un solo quiste es todo lo que se necesita para producir la infección en el ser humano. La carne poco cocida o insuficientemente congelada constituye una fuente importante de infección en los países desarrollados, pero poco a poco ha disminuido la prevalencia global de *Toxoplasma gondii.* La incidencia en la carne de res es mucho menor y tal vez llegue a 1%. La ingestión directa de los quistes con bradizoítos en los diversos productos de carne mencionados causa la infección aguda.[13]

2.8.2 Transmisión por la sangre o los órganos

Toxoplasma gondii, además de que se puede transmitir por la vía oral, puede contagiarse en forma directa de un donante seropositivo a un receptor seronegativo en caso de trasplantes de corazón, corazón-pulmón, riñón, hígado o páncreas. Es posible cultivar parásitos viables, provenientes de sangre refrigerada a la que se agregó anticoagulante, y puede ser fuente de infección en personas que reciben sangre en transfusiones. Se ha señalado la reactivación de *Toxoplasma gondii* en personas que han recibido en injerto médula ósea, hemoblastos e hígado en trasplante y también en sujetos con sida. [13]

2.8.3 Transmisión transplacentaria

En promedio, alrededor de 33% de las mujeres infectadas por *Toxoplasma gondii* durante el embarazo transmite el parásito al feto; el resto da a luz niños

normales, no infectados. De los factores que influyen en la afección fetal, el más importante es la edad gestacional al momento de la infección. Son pocos los datos que apoyan la participación de la infección materna recurrente como fuente de la enfermedad congénita del producto, aunque se han notificado casos aislados de transmisión por parte de mujeres inmunodeficientes (como las infectadas por VIH, o las que reciben glucocorticoides en dosis grandes). Las mujeres seropositivas antes del embarazo suelen estar protegidas frente a la infección aguda, por lo que estos recién nacidos nunca presentan infecciones congénitas. Para valorar la infección congénita, se utilizan las siguientes directrices generales: cuando la madre se infecta seis meses o más antes de la concepción, el riesgo es prácticamente nulo. Si la infección se adquiere menos de seis meses antes de la concepción, la probabilidad de infección transplacentaria aumentará a medida que disminuya el intervalo entre la infección y la concepción. Durante el embarazo, cuando la madre se infecta durante el primer trimestre, la incidencia de infección transplacentaria es mínima (alrededor de 15%), pero la enfermedad del recién nacido es más grave. Si la infección materna se produce durante el tercer trimestre, la incidencia de infección transplacentaria será máxima (65%), pero casi todos los lactantes nacerán asintomáticos. No obstante, los niños infectados que son normales al momento del nacimiento pueden presentar una mayor incidencia de problemas de aprendizaje y de secuelas neurológicas crónicas que los niños no infectados. Sólo una pequeña proporción (20%) de las mujeres embarazadas infectadas por *Toxoplasma gondii* desarrolla signos clínicos de infección. [13]

2.9 Patogenia

Toxoplasma gondii, es un patógeno intracelular que tiene la capacidad de invadir cualquier célula nucleada en un amplio rango de organismos vertebrados. Para ello, el parásito emplea diferentes herramientas que le permiten llevar a cabo la invasión de la célula hospedero de forma exitosa, lo cual es un paso clave en el mantenimiento de infección a lo largo del ciclo de vida del parásito. [14]

Toxoplasma gondii llega al organismo humano en forma de taquizoítos o vehieulado por un quiste como bradizoítos o por un ooquistes con esporozoítos. En la etapa aguda la patología depende del daño tisular que causan los taquizoítos en las células. Inicialmente haya linfadenopatias y posteriormente formación de quistes tisulares. En la forma crónica existe una reacción de hipersensibilidad cuando se rompen los quistes tisulares. Los órganos más afectados son ganglios linfáticos, placenta, ojos, cerebro, musculo esquelético y corazón. [12, 17]

La severidad del síndrome clínico es determinada por el grado de necrosis celular y de la reacción inflamatoria, el daño producido por el parásito en la fase aguda depende del número de taquizoitos que proliferan en las células, en la fase crónica ocurre una reacción de hipersensibilidad al romperse los quistes con salida de antígenos que reaccionan localmente.[12]

El parasito penetra la pared intestinal y sigue la vía linfática o hemática y se disemina a una gran variedad de tejidos. Los taquizooitos se reproducen intracelularmente y pasan de célula a célula causando la muerte; esta proliferación constituye la forma activa de la toxoplasmosis. La diseminación a los diferentes órganos se hace a partir del sitio de la infección de donde pasan a la circulación directamente o son llevados por macrófagos, linfocitos o granulocitos.[12]

Después de una o dos semanas, cuando se desarrolla la inmunidad la proliferación del parasito disminuye y comienza a aparecer bradizoítos enquistados en los tejidos. Los parásitos intracelulares forman su propia pared y dan origen a los quistes tisulares que pueden tener un tamaño de aproximadamente 300 µm de diámetro, en su interior se reproducen los bradizoítos. Cuando los quistes están íntegros no tienen reacción inflamatoria alrededor, estos quistes se pueden localizar en cualquier tejido, pero con mayor frecuencia en el cerebro, retina, miocardio, músculo esquelético, ganglios linfáticos, y placenta. [12]

Figura 4: Invasión pasiva

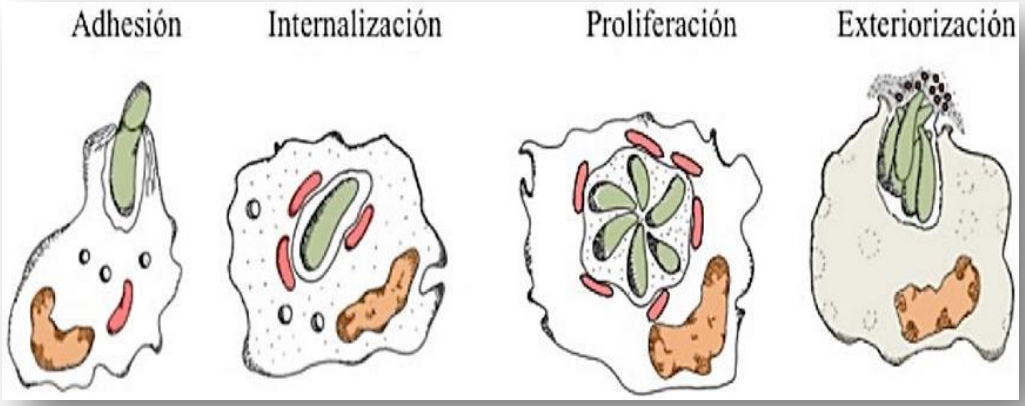


Diagrama de la invasión pasiva: **Adhesión.** El nacrofago se une y organiza 4 prolongaciones de la membrana que rodean al taquizoítos; **Internalización**, del taquizoítos en un fagosoma sin destrucción; **Proliferación** intravacuolar por endodiogenia; **Exteriorización**, del taquizoítos con la muerte consecutiva de la célula hospedero.
Fuente: Glavan R, Mondragón F. Toxoplasmosis Humana 1ª ed. Guadalajara México: ECORFAN 2017

2.9.1 Ganglios linfáticos

Están aumentado de tamaño, hay hiperplasia de las células reticulares semejante a un granuloma, a veces con células epitelioides principalmente en los folículos germinativos. Se observan grupo de macrófagos con citoplasma. Eusinofilico, raras veces se encuentra el parasito en los cortes histológicos y para su hallazgo es necesario hacer una intensa búsqueda. [12]

2.9.2 Musculo, pulmones e hígado

En el corazón y musculo esquelético puede haber invasión de células intersticiales y fibras musculares, con destrucción de las células en la fase aguda o formación de quiste en la crónica.

Cuando hay diseminación en los pulmones, los macrófagos alveolares y otras células pueden estar parasitadas. Aparecen focos de necrosis pero no se forman abscesos o cavidades, en el hígado se han descrito hepatitis.[12]

2.9.3 Sistema nervioso

En este órgano el *Toxoplasma gondii* puede producir encefalitis, más frecuente en pacientes inmunosuprimidos que en los inmunocompetentes, hay invasión

de taquizoitos a las células nerviosas y posteriormente reacción inflamatoria en los nódulos gliales. En algunos sitios del sistema nervioso central, la muerte de la células causan zonas de infarto, calcificaciones y generalmente abundan quistes, con poca o ninguna reacción inflamatoria alrededor, cuando el quiste se rompe ocurre inflamación.[12]

2.9.4 Ojos

Es la localización más importante y frecuente del parasito. Se produce retinocoroiditis o uveítis anterior granulomatosa, intensa inflamación de la retina presencia de quistes y cicatrizaciones. La retina i coroides muestran varios grados de necrosis y dentro de las células retinianas se observan los parásitos, en su mayoría en forma quística, cuando existe necrosis retiniana se observan gránulos dispersos derivados del pigmento epitelial , infiltraciones linfocitarias peri vasculares, edema, gliosis y degeneración de la membrana, si hay ruptura del quiste el infiltrado leucocitario es abundante. La necrosis celular por los taquizoitos da una menor inflamación que la ruptura de quistes, los cuales liberan sustancias antigénicas que desencadenan hipersensibilidad con extensas áreas inflamatorias. [12]

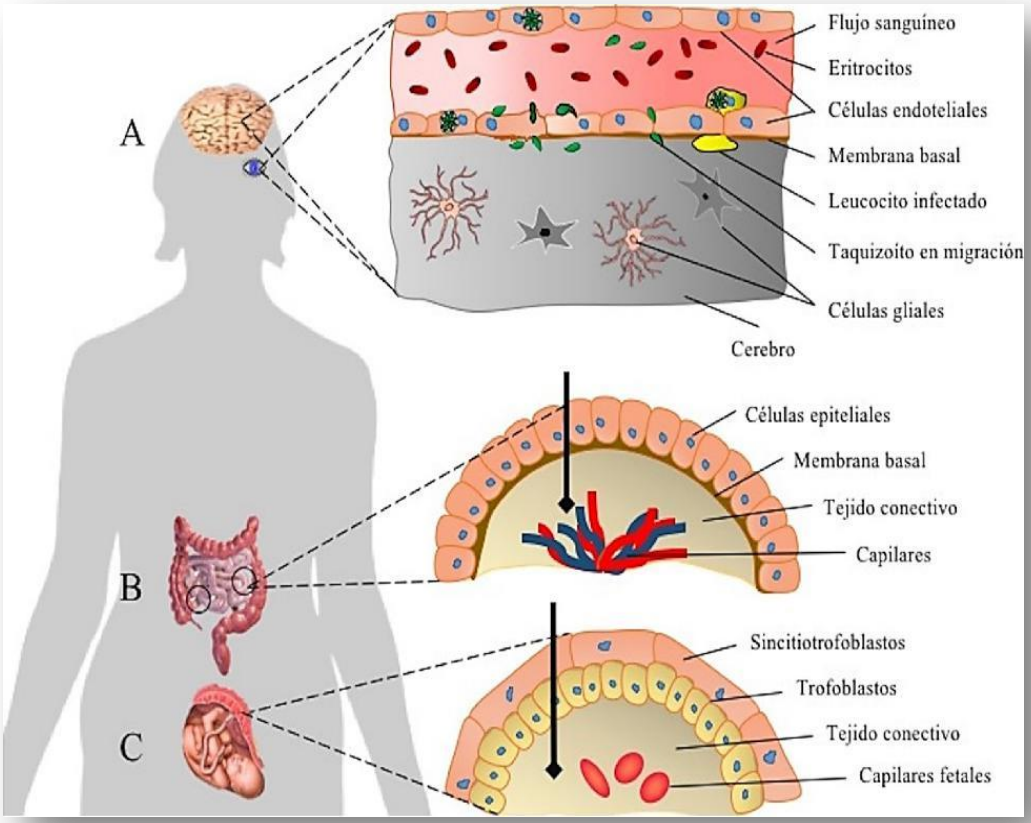
2.9.5 Embarazo

Cuando existe diseminación hematica se puede infectar la placenta, en donde se forman acúmulos de taquizoitos y quiste en corion, decidua y cordón umbilical. En algunos casos pueden ocurrir abortos o mortinatos, en el feto existe invasión de taquizoitos a las vísceras especialmente cerebro y musculo pero se pueden formar quistes con bradizoitos y quedar latentes durante muchos años. La necrosis tisular ocurre por infarto al existir un daño vesicular, las lesiones ocurridas alrededor del acueducto de Silvio y de los ventrículos llegan a causar alteraciones en la circulación del líquido, con obstrucción aumento de presión intracraneana, daño de los tejidos por la compresión e hidrocefalia. El parásito persiste dentro de los quiste, si estos se rompen aparecen una intensa reacción inflamatoria a su alrededor. Los cambios histopatológicos en el feto son retinitis necrosis, acumulación de pigmento en retina en inflación de la coroides.[12]

2.9.6 Pacientes con sida y otras enfermedades inmunodepresoras

En los pacientes con depresión de la inmunidad se presenta invasión de los parásitos a varios órganos, pulmones, medula ósea, hígado, corazón, tracto digestivo, páncreas, tracto genito urinario.[12]

Figura 5: Migración del parásito Toxoplasma gondii a través de las barreras biológicas del organismo hospedero



Toxoplasma logra diseminarse por múltiples tejidos llegando a órganos inmunoprivilegiados como el cerebro y el ojo atravesando las barreras hemato-encefálica y hematoretiniana respectivamente (A); atraviesa el epitelio intestinal (B) e incluso es capaz de llegar al feto atravesando la barrera placentaria (C). Al inicio de la infección el parásito atraviesa el epitelio intestinal, el tejido conectivo y llega a los capilares; es aquí donde el parásito puede viajar por el torrente sanguíneo diseminándose por todo el organismo mediante diferentes métodos. El sentido de la migración de *Toxoplasma* a través de las barreras biológicas se representa por las flechas negras.

Fuente: Glavan R, Mondragón F. Toxoplasmosis Humana 1ª ed. Guadalajara México: ECORFAN 2017

2.10 Manifestaciones clínicas

Las infecciones a menudo son asintomáticas, se manifiestan en forma de un cuadro agudo que comprende solo linfadenopatia, o semejan a mononucleosis infecciosa, con fiebre, linfadenopatia y linfocitosis que persiste durante días o semanas. La aparición de una respuesta inmunitaria disminuye la parasitemia, pero los quistes de *Toxoplasma* que persisten en los tejidos contienen microorganismos viables. Dichos quistes pueden reactivarse cuando se debilita el sistema inmunitario.[16]

Se han descrito infecciones por subtipos genéticamente distintos, sobre todo en América del sur, con un desenlace mortal en pacientes por lo demás inmunocompetentes. También se ha descrito en esa región una mayor aparición de coriorretinitis crónica en la *Toxoplasmosis* adquirida.[16]

2.10.1 Pacientes Inmunocompetentes

La mayoría de la infecciones, entre 80% y 90%, transcurren en forma asintomática. Cuando hay manifestaciones clínicas son generalmente leves o con sintomatología no especifica, principalmente adenopatías cervicales bilaterales, no mayores de 3 cm y no fluctuantes, son frecuentes los hallazgos de anticuerpos circulantes sin que previamente hubieran existido síntomas de la infección inicial, las infecciones crónicas son más frecuentes que las agudas, las principales formas de la enfermedad son:[12]

a) **Toxoplasmosis aguda sintomática.-** Inicialmente en la infección aguda, la diseminación del parásito es de forma rápida, en sí la etapa intestinal en el hombre es de corta duración y prácticamente asintomática, alcanzando pulmón, hígado, ganglios linfáticos, entre otros órganos. Los taquizoítos se multiplican en la mayoría de células nucleadas, como macrófagos, fibroblastos, células reticulares, células sinusoides de revestimiento, células alveolares y fibras musculares. Es sorprendente la capacidad que muestra esta fase del parásito en su multiplicación celular así como, en su diseminación a diversos tejidos, lo que se ve reflejado en un espectro clínico de variada sintomatología, que genera un síndrome infeccioso indeterminado.[14]

La formación de anticuerpos anti-Toxoplasma suele ocurrir entre 7 y 14 días después de la infección y la respuesta inmune mediada por células generalmente se presenta entre 14 y 30 días después. En condiciones de inmunosupresión del hospedero, es frecuente que se genere una importante destrucción celular mucho antes que el individuo elabore una adecuada respuesta inmune llegando incluso a causarse estados graves como encefalitis y muerte. La presentación y la tendencia a evolucionar hacia la gravedad del paciente se deben a la producción de severas zonas de necrosis por infarto y trombosis vascular.[14]

El número de parásitos es variable, así como el grado de reacción celular y necrosis, y está asociado a la resistencia que muestra el hospedero y a la virulencia del protozoario. La edad del individuo y el estado inmunológico son importantes, ya que las alteraciones anatomopatológicas serán de mayor intensidad en la infancia, al igual que en aquellos procesos que generen un inmunocompromiso como el SIDA, leucemias y diversos tipos de neoplasias o condiciones con tratamientos farmacológicos inmunosupresores como por ejemplo, el empleo de una terapia prolongada con esteroides, entre otros.[14]

b) **Toxoplasmosis ganglionar o linfática.**- Es la forma más común de la toxoplasmosis adquirida, se presenta principalmente en niños y adultos jóvenes, la intensidad de sus manifestaciones probablemente depende de la carga parasitaria y virulencia de la cepa. Puede trascurrir inicialmente en forma asintomática con síntomas ligeros. El periodo de incubación varía entre las dos semanas y dos meses, el cuadro clínico más frecuente es síndrome febril con la característica descrita en la forma aguda, en el cual predominan las poliadenopatias. Los ganglios linfáticos más fácilmente reconocibles son los cervicales y suboccipitales, de la cadena espinal y con menor frecuencia en otros sitios. Los ganglios están aumentado de tamaño consistencia dura y dolorosa, a veces están asociados a faringitis de tipo granulomatosa, en general la evolución es benigna, pero después de varias semanas o meses desaparece en cuadro característico pero persiste por mucho

tiempo la astenia y las adenopatías. Excepcionalmente existen complicaciones graves. Durante la enfermedad se presenta anemia moderada y leucopenia con linfomonocitosis que tardara varios meses en desaparecer. La toxoplasmosis ganglionar puede confundirse con mononucleosis infecciosa por este motivo se llama también pseudomononucleosis. Las pruebas serologías hacen el diagnostico diferencias entre las dos entidades, existe también forma más benignas en la que prima el cuadro ganglionar pero con fiebre baja o sin ella, generalmente esta forma es transitoria y en muchos casos pasa inadvertida para el paciente.[12, 14]

c) **Toxoplasmosis ocular.**- Esta localización es muy común y muchas veces la única manifestación de la toxoplasmosis, se considera la causa de aproximadamente la tercera parte de la coriorretinitis , la toxoplasmosis ocular aparece a cualquier edad y se considera que puede ser debido a una infección prenatal con recidivas posteriores, la localización ocular de la toxoplasmosis adquirida después del nacimientos es rara, la complicación a nivel ocular puede aparecer tanto por infecciones agudas como crónicas. [12]

   La lesión ocular se caracteriza por inflación granulamatosa del tracto uveal, la cual comienza por la retina luego compromete la coroides, cuando existe la ruptura de un quiste la retinocoroiditis presenta reacción inflamatoria intensa que tiende a la cicatrización. La ruptura es súbita y desaparece de cuatro a seis semanas, la retinocoroiditis en la forma aguda por lo general es unilateral de preferencia en la región macular, las lesiones es casi siempre redondeadas con bordes pigmentados y la parte central blanquecina algodonosa, pueden aparecer focos múltiples y afectar peripapilar, se manifiesta en la mayoría de los casos de forma aguda con disminución brusca de la visión y fenómenos inflamatorios, el humor vítreo esta turbio lo cual dificulta el estudio del fondo del ojo. Son frecuentes la recidivas y se puede ver cicatrices de lesiones anteriores con abundante acumulo de pigmento. [12]

En las lesiones crónicas existe inflación difusa la cual tiende a permanecer por mucho tiempo con pérdida progresiva de la visión que en algunos pacientes puede llegar hasta la ceguera, en casos severos se puede presentar desprendimiento de la retina y vítreo hemorrágico, con menos frecuencia se encuentra la uveítis anterior que llega a dar glaucoma secundario, sinequias o cataratas. [12]

d) **Toxoplasmosis en el embarazo.-** Cuando la madre se infecta oralmente por primera vez durante el embarazo ocurre parasitemia y de allí hace invasión a todos los órganos, incluyendo la placenta, la infección en la madre es generalmente asintomática, pero en algunos casos es benigna y poco específica, con malestar general, fiebre y cefalea y mialgias. Lo más notorio y orientador de la infección toxoplasmosica es la presencia de linfoadenopatias. [12]

La frecuencia de transmisión vertical se incrementa con la edad gestacional. Se estima que la tasa de transmisión al feto es del 15 % si la infección materna es adquirida durante el primer trimestre, 30 % durante el segundo y 60 % en el tercero. La transmisión de la infección al feto a partir de una mujer con infección crónica es muy poco probable, pero puede ocurrir en mujeres con disturbios inmunológicos, como mujeres con SIDA, Linfoma de Hodgkin, o Lupus eritematoso sistémico.[20]

La reinfección con *Toxoplasma gondii* es excepcional pero puede transmitirse al feto cuando esta ocurre durante el embarazo. La protección del huésped frente a *Toxoplasma gondii* resulta en una respuesta inmune mediada por células que incluyen células inflamatorias, linfocitos y macrófagos, y caracterizada como una célula tipo 1 (Th1) - respuesta inmune con producción de interferón (IFN)-*y*, factor de necrosis tumoral alfa (TNF) - e interleukina (IL)-1 b. Los macrófagos activados por IFN-*y* inhiben la replicación del parásito a través de un número de mecanismos microbicidas potentes tales como el oxidativo y no oxidativos, así como también la inducción por IFN-*y* de

indoleamina 2,3-dioxigenasa que degrada el triptófano, el cual se requiere para la replicación del *Toxoplasma. Gondii*. La presencia de inmunoglobulina M, anticuerpos IgM, se reconoce como sugestivo de infección aguda. Sin embargo, estos anticuerpos pueden permanecer detectables hasta 12 años. La inmunoglobulina G (IgG) son indicativos de fase aguda solo si sus títulos aumentan o son de baja avidez. [20]

e) **Toxoplasmosis congénita.-** La toxoplasmosis congénita es la consecuencia de la transmisión fetal por vía transplacentaria de *Toxoplasma gondii* tras la primoinfección materna. El riesgo de infección fetal es bajo en infecciones en el primer trimestre y va aumentando con la edad gestacional, mientras que la gravedad de la infección disminuye con esta. El diagnóstico de infección fetal se realiza mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en líquido amniótico obtenido a partir de la semana 18 de gestación. Si esta prueba resulta positiva, debe iniciarse tratamiento a la embarazada. [21]

   De los recién nacidos infectados el 80% no tiene signo de enfermedad en el momento del nacimiento, un bajo porcentaje presenta compromiso ocular solamente y el resto tiene forma aguda generalizada o secuelas irreversibles, los síntomas que aparecen en el recién nacido depende del momento de la infección del feto, los mortinatos o muertes neonatales son raros, existe tres etapas. [3]

   1. **Infección Generalizada.-** si la infección ocurre al final del embarazo, el 90 % de los niños son asintomáticos al nacer, aunque posteriormente puede presentar síntomas graves. Cuando se produce una forma generalizada aguda aproximadamente la mitad de los recién nacidos son prematuros o de bajo peso, con un cuadro clínico de tipo séptico caracterizado por fiebre, brote maculopapular , hepato y esplenomegalia, ictericia e en algunos casos miocarditis o neumonía intersticial , alrededor del 80% de ellos tienen LCR normal. Raras veces existe compromiso neurológico y ocular, la mortalidad en estos niños es muy elevada, llega al 12% si no se hace

tratamiento. En otras ocasiones la infección es poco manifiesta y aun pasa desapercibida, solo se encuentra un niño prematuro sin ninguna otra sintomatología en el momento del nacimiento.[12]

En general, el aspecto del niño al nacer no difiere mucho del observado en la enfermedad de Chagas congénita, en la sífilis, en la enfermedad por inclusión citomegálica, en las incompatibilidades sanguíneas y en la sepsis del recién nacido. El diagnóstico diferencial es precoz es decisivo, porque permite el tratamiento en una fase en que aún es factible obtener una recuperación parcial o total del niño.[3]

2. **Encefalitis aguda.-** Cuando la infección fetal ocurre alrededor de la mitad del embarazo, la etapa de generalización sucede dentro de la vida intrauterina y en el momento del nacimiento se encuentra sintomatología de encefalitis. en los casos benignos el niño puede tener peso normal y presentar pocas manifestaciones de la enfermedad, pero después de varias semanas se vuelve apático, con dificultad para comer y ocasionalmente desarrolla convulsiones. En los casos graves es común encontrar al recién nacido con hidrocefalia y los signos y síntomas de encefalitis aguda retinocoroiditis y anormalidades en el LCR, las manifestaciones viscerales pueden existir, pero no son predominantes, más tarde se encuentran las calcificaciones intracraneanas y se observa retardo sicomotor. Si nos son tratados, la mayoría mueren en el primer año de vida. Los que sobreviven, suelen quedar con secuelas.[3, 12]
3. **Secuelas irreversibles.-** En los casos en que la infección se hace al principio del embrazo, cuando se está formando la placenta, el parásito pasa al feto y se desarrolla la enfermedad en la vida intrauterina. Toda la infección generalizada y los daños ocurren en el feto y en el momento del nacimiento el niño tiene las secuelas, las manifestaciones de la enfermedad encontradas al nacer, dependen del momento y de intensidad de la invasión. En las formas leves las manifestaciones aparecen un tiempo después del nacimiento, en la edad escolar y aun más tarde. Si existe infección crónica, el paciente

presenta pérdida progresiva de la visión, como consecuencia de la retinocoroiditis., En la toxoplasmosis subclínica la secuela más importante es la retinocoroiditis, con visión borrosa unilateral. En otros casos se encuentran lesiones más graves pero con manifestaciones tardías, como epilepsia, retardo en el desarrollo neurosiquico, retinocoroiditis y calcificaciones cerebrales., En los casos severos puede nacer el niño con macrocefalia o microcefalia, retardo en su desarrollo, microftalmia, estrabismo y placas de retinocoroiditis. [12]

2.10.2 Pacientes Inmunocomprometidos

Cuando existe inmunosupresión, se puede desarrollar dos tipos de enfermedad; la infección primaria severa y la infección crónica que se recrudece. En el primer caso el paciente que no estaba infectado adquiere el paràsito del suelo o la carne o lo recibe por un trasplante, la infección se desarrolla sin que la inmunidad la controle y es generalmente fatal., En casos crónicos con recrudecimiento la infección es endógena, en el síndrome de la inmunodeficiencia adquirida la toxoplasmosis se reactiva cuando los linfocitos CD4 están por debajo de 100 células por Ul , los pacientes con VIH y anticuerpos para toxoplasma tienen un probabilidad del 30% de reactivación de la toxoplasmosis, en estos pacientes la complicaciones más común ocurre en el sistema nervioso central. [3]

a) **Toxoplasmosis del sistema nervioso.-** Es la principal complicación en los pacientes con sida, inicialmente el síntoma más común es cefalea, asociada a confusión y fiebre, aunque no siempre estos síntomas están presentes, el cuadro clínico de la encefalitis es de tipo focal y puede ser demostrado., Entre las anormalidades neurológicas se incluye hemiparesia, hemiplejia pèrdida de sensibilidad, parálisis de nervios craneanos, convulsiones, afasia, ataxia, confusión y letargia. En algunos casos existe síntomas meníngeos, en los casos severos la toxoplasmosis es fatal., El mismo recrudecimiento de la enfermedad ocurre en pacientes que reciben grandes dosis de corticoesteroides,

inmunosupresión para un trasplante terapia con antimetabólicos y agentes alquilantes para leucemia, linfoma o tumores malignos.[12]

b) **Toxoplasmosis extracerebral.-** La toxoplasmosis cerebral se ha encontrado asociada en 89% de los casos con enfermedades pulmonar ocular y otras lesiones diseminadas., Otros órganos comprometidos en estos pacientes son corazón y páncreas., La neumonitis se presenta con fiebre, disnea y tos no productiva y se han observado taquizoítos en lavado bronco alveolares., La hepatitis se ha sugerido como una entidad clínica independiente que puede presentar focos de necrosis., Lo mismo puede ocurrir en otros órganos.[12]

c) **Toxoplasmosis ocular.-** La lesión ocular en los pacientes con inmunodeficiencia muestra necrosis celular con proliferación de taquizoitos y se desencadena reacción inflamatoria menor que la producida en estos casos de ruptura del quiste., En individuos inmunocompetentes, la patología ocular que se describe en la toxoplasmosis, es generalmente el resultado del rompimiento de quistes tisulares situados básicamente en la retina, produciéndose en ella lesiones focales. Esta zona se considera un sitio primario de infecciones en ojo; sin embargo, el daño también puede ubicarse en coroides, cámara anterior, vítreo y nervio óptico. Aproximadamente un 10% de las lesiones en ojo tienden a la cronicidad, donde los taquizoítos juegan un papel importante debido su activa proliferación y en consecuencia a la citolisis. [12, 14]

d) **Embarazo VIH y toxoplasmosis.-** en mujeres inmunocomprometidas, como ocurre con la infección por VIH, puede existir parasitemia durante el embarazo, aun en pacientes que tuvieron infección antes de la concepción, en todos estos casos el niño tiene el riesgo de infección congénita.[12]

2.11 Inmunidad

Existe respuesta inmunitaria de tipo humoral y celular. Los anticuerpos lisan los parásitos y estimulan la producción de quistes tisulares. Cuando existe una baja de la inmunidad, se rompen los quistes y se produce reactivación

inflamatoria de tipo celular, medida por los linfocitos T y los macrófagos. Se han desarrollado intentos de vacuna en animales pero no existen aún para humanos. [12]

La infección por *Toxoplasma gondii* genera una respuesta inmune que protege contra cualquier reinfección; sin embargo, se considera que esta inmunidad no es estéril, pues hay quistes que sobreviven en diversos tejidos durante toda la vida del huésped. Una inmunidad de tipo humoral y celular contra el parásito aparece después de la infección.[16]

La inmunidad humoral puede demostrarse por la presencia de anticuerpos IgM o IgG en el suero y puede detectarse in vivo por una prueba de hipersensibilidad retardada (DTH), e in vitro por una prueba de transformación blástica de linfocitos sanguíneos. La aparición de anticuerpos IgM antitoxoplasma se observa una a dos semanas después de la infección. La producción de anticuerpos de esta clase puede alcanzar su máximo después de dos a cuatro semanas y persistir durante algunos meses, incluso años. Los anticuerpos IgG aparecen más tarde, de dos a tres semanas después de la infección primaria; alcanzan su concentración máxima dos meses más tarde, persisten durante meses o años, y disminuyen después de algunos años.[16]

En la mayoría de los casos, un título bajo de anticuerpos persiste durante toda la vida del huésped. Aun cuando la detección de anticuerpos sea considerada como indicador de la inmunidad, diferentes resultados experimentales y observaciones clínicas muestran que los anticuerpos juegan un papel menor en la protección. El *Toxoplasma gondii* es un parásito intracelular, condición que lo protege de los efectos de los anticuerpos; por consecuencia, el papel de estos últimos en la protección parece ser limitado. Por el contrario, se ha demostrado ampliamente que los linfocitos T (tanto CD4+ como CD8+) son las células esenciales en la protección contra *Toxoplasma gondii.*[16]

El parásito sintetiza un compuesto llamado ciclofilina 18 (C-18), el cual se une al receptor para quimiocinas CCR5 en la superficie de células dendríticas y macrófagos, lo que lleva a la producción de interleucina 12 (IL-12). Esta última estimula a las células asesinas naturales (NK) y a los linfocitos T para la

secreción de interferón -γ (IFN-γ). De esta manera, el parásito induce desde el inicio un microambiente TH1, caracterizado por la presencia de IL-12 E IFN-γ, lo que lleva a la diferenciación de los linfocitos TH0 hacia TH1, que son productores a su vez de IL-2 E IFN-γ.[16]

Se ha demostrado ampliamente que el IFN-γ junto con la IL-12 y el IFN-γ son citocinas esenciales en la protección contra *Toxoplasma gondii.* Sin embargo, también se requiere de la IL-10 para disminuir la fuerte respuesta TH1. El IFN-γ es producido tanto por los linfocitos T CD4+ como por los linfocitos T CD8+.[16]

Los taquizoítos son eliminados por las células por diferentes mecanismos. Las células activadas con IFN-γ destruyen a los taquizoítos por algunos radicales generados durante el estallido respiratorio, así como por el óxido nítrico (NO), los cuales son tóxicos para los parásitos. Por otro lado, los linfocitos T CD8+ eliminan a células infectadas con el parásito por mecanismos clásicos de citotoxicidad.[16]

2.12 Diagnostico

El hallazgo de los parásitos por métodos directos es difícil por lo cual no se usan de rutina y han sido reemplazados por la PCR en líquido y tejidos. La forma de determinar la infección es estas parasitosis se hace por las pruebas serológicas para anticuerpos IgM e IgG que son: inmunofluorescencia, indirecta, ELISA aglutinación directa, hemaglutinación indirecta, prueba con látex., La prueba Sabin y Fledman o del colorante, fue la primera utilizada y en la actualidad solo se usa como prueba de hipersensibilidad retardada que indica contacto previo con el parasito.[12]

a) **Demostración directa del parásito**.- Aunque la observación del parásito es lo ideal, sólo es posible hacerlo en un reducido número de casos. Este puede encontrarse en LCR, ganglios linfáticos, médula ósea y ocasionalmente en otros tejidos. Cuando se obtiene material por punción, se busca el parásito en fresco o coloreado. En los tejidos, las características morfológicas son difíciles de precisar, pues el estudio histopatológico muestra formas redondeadas o partes del parásito, según sea su posición y se requiere mucho tiempo, experiencia y cortes

seriados para poder identificarlo; por este motivo ocurren errores de diagnóstico en favor o en contra del parásito. Se confunden sus estructuras con otros protozoos, hongos, pólenes, etc. En los ganglios se parecen a las células reticulares con inclusiones. Los quistes son de reconocimiento más difícil, se requiere diferenciarlos de pseudoquistes de *Tripanozoma cruzi,* amastigotes de *Leishmania,* quistes de *Sarcocystis*, formas de *Encephalitozoon,* acúmulos de hongos del género *Candida* e *Histoplasma*, etc. La coloración con Giemsa o hematoxilina-eosina ayuda a la diferenciación en cortes histológicos, así como la inmunofluorescencia directa y la inmunoperoxidasa.[12]

b) **PCR.-** la biología molecular ha permitido detectar el parasito mediante la PCR, para amplificar el ADN del parasito. La prueba presenta buena sensibilidad y alta especificidad e indica la presencia del parasito en los líquidos y tejidos inclusive en sangre, humor acuoso del ojo y líquido amniótico en la infección aguda de pacientes inmunocompetentes.[12]

c) **Inoculación y Cultivo.-** Es posible aislar el parásito en las infecciones agudas en sangre, LCR, esputo y en los tejidos infectados, como ganglios linfáticos, musculo, placenta, ojos enucleados y viseras. La inoculación se hace en ratones sanos, inyectando el material obtenido a la cavidad peritoneal del ratón. Los taquizoitos pueden aparecer después de la inoculación en el exudado peritoneal,y puede tomar de tres a seis semanas. Este método tiene una sensibilidad de 73%. La siembra en el cultivo celular puede tomar de tres a seis días y la sensibilidad es de 53%.[12]

d) **Métodos serológicos.-** La demostración indirecta de *Toxoplasma gondii* se hace por la búsqueda de anticuerpos específicos. Los anticuerpos detectados son principalmente IgM e IgG. En la fase aguda los IgM aparecen en la primera semana de la infección lo que indica que es reciente. Los anticuerpos IgM pueden persistir por meses y hasta más de un año, pero pueden existir falsos positivo por respuesta de la IgM no especifica, Los anticuerpos IgG aparecen dos semanas después de la infección con un título máximo seis y ocho semanas para luego declinar

en los siguientes años pero sigue detectable para toda la vida. Algunos autores afirman que la presencia de anticuerpos IgA pueden indicar una infección reciente o aguda. Los anticuerpos IgE aparecen rápido al inicio de la enfermedad y desaparecen más rápidamente que los anticuerpos IgA e IgM, pero no existen criterios para aplicarlos al diagnóstico de toxoplasma.[12]

La interpretación de los títulos de anticuerpos se debe hacer frente al cuadro clínico y la historia del paciente. El solo hecho de tener un resultado positivo de su serología, no indica que el paciente tenga la enfermedad y el hecho de tener anticuerpos, no es criterio suficiente para hacer un tratamiento. Muchas veces los títulos de las reacciones no guardan relación con la gravedad de la enfermedad y el estudio serológico indica únicamente que la persona ha tenido o tiene el parásito. Es importante anotar que el seguimiento del paciente después del tratamiento debe ser exclusivamente clínico ya que la reacciones serológicas cambian poco a causa de la terpia.[12]

Cuando clínicamente se sospecha una toxoplasmosis, el seguimiento serológico puede ayudar a la aclaración del diagnóstico. Si inicialmente existe sospecha clínica de enfermedad y se encuentran títulos bajos, la reacción se debe repetir con intervalos de dos a cuatro semanas, para observar las modificaciones en los títulos. Cuando los títulos están muy elevados, existe mayor sospecha de una infección activa o de enfermedad y se deben tener criterios clínicos para su evaluación y tratamiento. [12]

e) **Test de Avidez de anticuerpos IgG.-** Se fundamenta en la diferente capacidad de unión del antígeno y el anticuerpo en el curso de la infección. En la infección aguda predominan los anticuerpos IgG de baja avidez, mientras que en la infección crónica se producen anticuerpos IgG de elevada avidez. En realidad ambos tipos de anticuerpos coexisten siempre, pero en proporción variable, ya que, al avanzar el tiempo de la infección, la unión de los anticuerpos se hace más fuerte y

ello determina la alta avidez. Actualmente se determina la avidez de la IgG para ayudar a la discriminación entre una infección pasada (crónica) y una recientemente adquirida. [22, 23, 24]

Estudios demostraron que durante las 20 primeras semanas después de la infección predominan las IgG de baja avidez, por lo que se interpreta como altamente sugestivo de infección aguda, mientras que el predominio de las IgG de alta avidez, sería indicativo de infección pasada. Es así que se considera que la detección de anticuerpos IgG de elevada avidez en una proporción superior al 30% permite excluir, con bastante seguridad, la infección aguda. La situación contraria, es decir un predominio de IgG de baja avidez, es más difícil de interpretar, puesto que aún no se conoce bien cuándo ocurre el cambio en la avidez de los anticuerpos, y porque el tratamiento antiparasitario específico puede prolongar la presencia de anticuerpos de baja avidez. [22, 23, 24]

f) **Reacción de Inmunofluorescencia Indirecta (IFI).-** Esta prueba mide los mismos anticuerpos IgG que la prueba de Sabin y Feldman, con alta concordancia en cuanto a su sensibilidad y especificidad. En la práctica se prefiere por su fácil ejecución, porque no requiere trabajar con parásitos vivos, ni con factor accesorio que es difícil de conseguir. Para la inmunofluorescencia se utilizan taquizoítos muertos por formol o liofilizados. Los anticuerpos de la clase IgG presentes en el suero del paciente se adhieren a la pared del parásito, donde se detectan por medio de gammaglobulina antihumana conjugada con isotiocianato de fluoresceína. La reacción se lee al microscopio de luz ultravioleta y se determina el título en la última dilución del suero, en la cual se encuentra fluorescencia de la pared del parásito. Los títulos pueden ser tan altos como en la reacción de Sabin y Feldman. Si se necesita buscar anticuerpos en algún animal, es necesario cambiar de gammaglobulina de acuerdo a la especie. Esta reacción se emplea para el seguimiento de los pacientes y detecta anticuerpos después de 8 a 10 días de haberse iniciado la infección, se elevan rápidamente y decrecen después de 8 a 12 meses, pero queda positiva permanentemente y es

frecuente encontrar títulos estables por mucho tiempo, aunque existen infecciones que evolucionan con títulos bajos. [12, 22]

Un título de 1:64 se interpreta como infección pasada o muy reciente. Reacciones alrededor de 1:256 se consideran como títulos intermedios y pueden indicar infecciones estabilizadas o recientes. Los títulos de 1:1.024 o mayores, sugieren infección activa. Esta prueba serológica confirma la actividad de la infección cuando aumentan en 2 a 4 semanas de intervalo. Se consideran modificaciones significativas cuando el título se eleva 4 veces o más por encima del anterior. Un mismo suero en distintas determinaciones, con la misma prueba, puede presentar oscilaciones en su título, pero éstas no deben exceder en más de una dilución. Después del tratamiento de un paciente los títulos bajan muy lentamente; en algunos casos pueden subir después del tratamiento, pero luego descienden. La eficacia del tratamiento no se puede medir serológicamente sino por la clínica. [12]

En la coriorretinitis se tienen los mismos criterios serológicos ya mencionados; sin embargo, pueden existir lesiones con títulos bajos. Algunos autores le asignan gran importancia a la determinación simultánea de los títulos de anticuerpos en el LCR o en el humor acuoso y en el suero. En los casos de toxoplasmosis ocular, la concentración de anticuerpos es mayor en el humor acuoso que en la sangre. [12]

g) **Prueba de ELISA.-** (Enzyme-linked immunosorbent-assay) ensayo inmuno enzimático descrito inicialmente en 1971 por Engvall y Perlman, utiliza anticuerpos conjugados a una enzima. El anticuerpo conserva su capacidad de unión específica al antígeno, mientras la enzima es capaz de una reacción de óxido-reducción, en la cual el sustrato se precipita en un producto colorido. En este sistema, el antígeno o el anticuerpo se absorben a una fase sólida insoluble (microplacas de poliestireno). Es una prueba muy sensible y requiere una buena estandarización, en algunos casos los anticuerpos IgG se correlacionan con los detectados por IFI, Sabin y Feldman y la hemaglutinación indirecta, pero

en otros no se tiene buena correlación. Se considera que una prueba de ELISA con menos de 10 unidades internacionales (UI) por ml es negativa va; de 10 a 300 Ul/ml indica infección pasada o en evolución, y más de 300 Ul/ml se refiere a enfermedad activa o reciente.[12, 14]

Se utilizan diferentes principios técnicos para la detección de anticuerpos por ELISA: el de inmunocompetencia, el método indirecto o sandwich indirecto y la inmunocaptura., cada una con sus especificidades adecuadas de acuerdo al comportamiento de la respuesta inmunológica. Según ésta, los diferentes anticuerpos a detectar son: IgA, IgE, IgM, IgG, Avidéz de Ac IgG.[25]

1. **IgA - Anti-*Toxoplasma gondii.-*** *Se* considera como un buen marcador de infección aguda, pero presenta problemas similares a la IgM. Es considerada también como un marcador de la fase aguda, se ha comprobado que, si bien al igual que la IgM puede permanecer positivo varios meses después de la primoinfección, el porcentaje de IgA residual es mucho menor que el de IgM. Se conoce que, en el adulto, la cinética de la producción de IgA específica es prácticamente paralela a la de IgM, aunque aparece un poco más tarde y desaparece más precozmente. Por ello en aproximadamente un 15% de los casos de infección aguda no se puede detectar IgA y por ello su ausencia tampoco la descarta.[25]
2. **IgE - Anti-*Toxoplasma gondii.-*** La detección de IgE específica sigue relegada a centros especializados. El trabajo de Foudrinier en 2003, describe una evolución diferente de la IgE en función del curso clínico de la infección. Así, en las formas asintomáticas, la IgE es detectable durante un par de meses, mientras que en las formas sintomáticas persiste durante varios meses. Hay que señalar también que es posible detectar IgE en los casos de toxoplasmosis de reactivación. La falta de reactivos comerciales no ha permitido la difusión de uso y, por tanto, su valoración real en la aplicación práctica de la clínica diaria. [26]
3. **IgM - Anti-*Toxoplasma gondii*.-** Que es el primer anticuerpo en aparecer. Clásicamente se consideraba como un marcador de la fase

aguda de la enfermedad, sin embargo en la actualidad se sabe que los títulos de IgM pueden permanecer detectables durante muchos meses e incluso años después de producida la infección primaria, y por ello dar lugar a confusión respecto a la fase de la enfermedad y esto supone una gran dificultad para el diagnóstico de la primoinfección en la embarazada. Por esto, la detección de esta inmunoglobulina sirve como cribado para localizar las posibles infecciones agudas; pero, adquiere valor en el hecho de que su ausencia prácticamente descarta la infección reciente hay que tener en cuenta que en el caso de los neonatos la respuesta de anticuerpos IgM puede demorar varios meses después de la infección. La sola presencia de IgM implica la necesidad de proseguir el estudio, con la simple detección de este anticuerpo es difícil evaluar si no se tienen datos de los títulos de IgG también, y mejor aún en muestras seriadas o con la ayuda de los resultados de otros ensayos (IgA e IgE) que sugieran una infección reciente. [25, 26]

4. **IgG - Anti-*Toxoplasma gondii*.-** Es la segunda inmunoglobulina en aparecer. La presencia de anticuerpos IgG implica que, en algún momento de la vida, el paciente ha estado en contacto con el parásito y solo es posible asegurar que existe una infección reciente si entre dos muestras separadas 3-4 semanas existe una seroconversión del título de IgG. La detección de anticuerpos IgG en una mujer gestante deberá ser cuantificada ya que puede ser necesario comparar los títulos en el manejo posterior de la paciente. [22, 25, 26]

   En la embarazada, la presencia de estos anticuerpos indica infección por *Toxoplasma gondii* y, salvo que se conociese la seropositividad previa (antes de la gestación), se deberá intentar descartar si se trata de una primoinfección. Por otro lado, la ausencia de detección de anticuerpos IgG en este tipo de pacientes, indica la susceptibilidad a la infección. [22, 25, 26]

   A su vez, se deberá seguir un control serológico a lo largo de la gestación para la detección de una posible seroconversión. La frecuencia de determinaciones se realiza cada 1-2 meses según los

protocolos., Si se da un aumento significativo del título de anticuerpos IgG entre dos muestras procesadas en paralelo, es diagnóstico de certeza de infección aguda materna. Este incremento solo se observara en aquellas gestantes en las que el control se haya realizado en la fase inicial de la infección. [22, 25, 26]

El comportamiento de la respuesta inmune con relación a la desaparición de los diferentes anticuerpos sigue períodos de tiempo más o menos regulares: En el adulto, la IgM se torna negativa entre los 9 meses y el año del inicio de la infección, la IgA entre los 6 y 9 meses y la IgE entre los 4 y 6 meses. [22, 25, 26]

En la interpretación de resultados de IgG e IgM puede ocurrir un «efecto prozona», el cual consiste en que grandes cantidades de IgG hacen que un sistema de reacción de anticuerpos pueda reportar como negativa la IgM en una infección aguda (haciendo suponer que es una infección antigua). Si se diera esta situación, es necesario repetir la medición de IgG e IgM; en estos casos, el tiempo recomendado para repetir una prueba serológica de IgG e IgM específica para *Toxoplasma gondii* en caso de diagnóstico no claro, es de 15 días o realizar otras pruebas diagnósticas de detección de infección aguda. [14]

f) **Prueba de Hemaglutinación Indirecta (HAI).-** *Mediante* un antígeno soluble ligado a eritrocitos de carnero, que han sido tamizados se detectan anticuerpos circulantes evidenciados por la aglutinación de los eritrocitos preparados., La prueba a títulos elevados, se considera también específica aunque puede dar algunas reacciones cruzadas especialmente cuando se estudian sueros animales.[12]

La prueba es deficiente para detectar anticuerpos en la fase aguda de la infección, se ha encontrado concordancia con la reacción de Sabin y Fledman y paralelismo con ella sin embargo se encuentra casos de reacción positiva de esta última , con pruebas negativas a la hemaaglutinacion y viceversa., Esta prueba es deficiente para detectar anticuerpos en el recién nacido.[12]

g) **Reacción de Sabin y Feldman (SF).-** Se llama también prueba del colorante., Es un método clásico y especifico, que fue considerada como técnica de referencia para el diagnóstico de la toxoplasmosis según la Organización Mundial de la Salud (OMS) considerando que es la de mayor sensibilidad, especificidad y reproducibilidad. Sin embargo en la actualidad no se emplea por los riesgos que involucra, la reacción utiliza toxoplasmas vivos y el mantenimiento de la cepa requiere un bioterio y laboratorio especializado.[12, 21]

Como antígeno se utilizan parásitos vivos obtenidos de exudado peritoneal de ratones con dos a tres días de inoculación, la reacción antígeno-anticuerpo se lleva a cabo en unión del complemento sérico humano, lo que se ha llamado factor accesorio, que se obtiene de personas sin anticuerpo para *Toxoplasma,.* Al hacer las pruebas cuando no hay anticuerpos los parásitos se tiñen de azul de metileno, los cuales se observan al microscopio corriente o con contraste de fase. Los toxoplasmas alterados por la acción de los anticuerpos no toman el colorante si el 50% o más de parásitos se encuentran sin teñir, la reacción se encuentra como positiva, en infecciones activistas los títulos están por encima de 1:1.024 y pueden llegar hasta 1:64.00 o mayor. [12]

La prueba parece positiva desde los primeros días de iniciada la infección, mide principalmente anticuerpos IgG y permanece así durante toda la vida del paciente, con oscilaciones en su título, que decrece lentamente después del tratamiento, no se encuentra reacciones cruzadas con otros protozoos o agentes infecciosos por los cual se considera de alta especificidad.[12]

h) **Otras pruebas.-** Se han desarrollado diferentes reacciones, pero no se utilizan de rutina, como son la prueba de látex, inmunodifusión en agar, aglutinación directa, etc. También se ha utilizado la prueba de Westem-blot para comparar los anticuerpos de la madre y del hijo, frente a diferentes antígenos de Toxoplasma, con el fin de esclarecer el diagnóstico de infección congénita. Recientemente se ha desarrollado la

prueba conocida como ELIFA (Enzyme-linked immunofiltration assay) en la cual se utiliza una membrana de microporo que permite estudiar anticuerpos específicos por inmunoprecipitación e inmunofiltración, mediante anticuerpos marcados con una enzima.[12]

i) **Toxoplasmina.-** Esta prueba es de hiper- sensibilidad tardía, semejante a la tuberculina. Aparece positiva generalmente después de la quinta o sexta semana y permanece así indefinidamente. El antígeno que se inyecta es obtenido por lisis de parásitos procedentes de exudado peritoneal de ratón. Este antígeno se inyecta intradérmicamente en un antebrazo; como con trol se utiliza extracto de bazo de ratón, que se aplica en la misma forma en el otro antebrazo. La lectura se hace midiendo la induración que se presenta a las 48 horas. La prueba tiene poco valor para el diagnóstico de la enfermedad, aunque en casos de uveítis se encuentra una mejor correlación. En las formas crónicas, las lesiones se deben a reacciones de hipersensibilidad contra productos antigénicos del parásito. Cuando la prueba es negativa en un proceso de larga duración, puede ayudar a descartar la entidad, a menos que se trate de anergia, como ocurre con pacientes en muy mal estado general o que están recibiendo corticoesteroides. La utilidad principal de la prueba reside en el estudio epidemiológico de poblaciones para buscar contacto pre vio con el parásito.[12]

j) **Diagnóstico de toxoplasma congénito.**- el mejor método para detectar la infección fetal es la PCR en líquido amniótico y por su mayor sensibilidad se usa la técnica de PCR en tiempo real.[12]

Mediante la pruebas serológicas se detecta la seroconversión materna y la presencia de IgM, y se pueden diferenciar los anticuerpos IgG transferido por la madre, de los IgG producido por el feto infectado., La busque de anticuerpos IgM se le conoce también con el nombre de prueba de Remigton y se puede hacer por inmunofluresencia indirecta (IFI), con conjugado para la IgM o mediante la prueba de ELISA pero se debe tener precaución porque se pueden presentar reacción falsas positivas y negativas; títulos mayores de 1:64 por IFI son significativos.

La reacción positiva lleva al diagnóstico temprano de la infección, estos anticuerpos persisten durante varios meses hasta que posteriormente desaparecen y son reemplazados por anticuerpos IgG. El factor reumatoideo puede dar resultados falsos positivos para la prueba. La prueba de aglutinación ISAGA evita la interferencia de IgM inespecíficos. También se puede hacer detección de anticuerpos IgA y la prueba de avidez de IgG que indica infección aguda y son útiles en la toxoplasmosis congénita. La pruebas serológicas en el recién nacido se consideran de valor para el diagnóstico de infección congénita, en los siguientes casos: [12]

Cuando los títulos con las reacciones anotadas, son más elevadas en el recién nacido que en la madre, entendiendo por títulos masa altos cuando hay diferencia en 4 diluciones.[12]

Cuando durante los meses siguientes al nacimiento, el niño eleva progresivamente los títulos de anticuerpo, si los anticuerpos del niño corresponden a los trasferidos pasivamente por la madre, van disminuyendo hasta que se hacen negativos después de seis o más meses.[12]

Cuando al recién nacido se le detectan anticuerpos específicos de clase IgM. Esta prueba es considerada como un método precoz para detectar infecciones congénitas, aunque no es totalmente segura, para detectar estos anticuerpos IgM se utilizan las técnicas de ISAGA, la Prueba de ELISA o IFI. [12]

2.13 Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la toxoplasmosis aguda se hace por medio de cultivos apropiados, métodos serológicos y PCR, El aislamiento de *Toxoplasma gondii* de sangre u otros líquidos corporales, a pesar de que es difícil y se practica sólo en laboratorios especializados, se puede lograr después de sub inoculación de la muestra en la cavidad peritoneal de ratones. Si en el líquido peritoneal de dichos animales no se identifican parásitos seis a 10 días después de la inoculación, es posible valorar cuatro a seis semanas después

de esta última la cuantificación sérica de anticuerpos contra Toxoplasma. El aislamiento de *Toxoplasma gondii* a partir de los líquidos corporales del paciente refleja una infección aguda, mientras que el aislamiento en la biopsia de tejido sólo es indicativo de la presencia de quistes hísticos y no se debe interpretar erróneamente como equivalente a una toxoplasmosis aguda. La parasitemia persistente en los pacientes con infección latente y asintomática es rara. El examen histológico de los ganglios linfáticos puede revelar los cambios característicos ya descritos. Al igual que con la sub inoculación al ratón, la demostración de quistes que contienen bradizoítos en las muestras histológicas confirma la existencia de una infección previa por *Toxoplasma gondii*, pero no es diagnóstico de infección aguda.[13]

Figura 6: Diagnóstico diferencial de la toxoplasmosis con arreglo a estudios de laboratorio

Cuadro clínico	Otro diagnóstico	Características diferenciales
Síndrome de mononucleosis	Virus de Epstein-Barr	Serología
	Virus citomegálico	Serología/PCR o cultivo
	VIH	Serología/carga viral
	Bartonella (linforreticulosis benigna)	Biopsia (PCR o cultivo)/ serología
	Linfoma	Biopsia
Infección congénita	Virus citomegálico	Cultivo/PCR de virus
	Virus de herpes simple	Cultivo/PCR de virus
	Virus de rubéola	Cultivo/serología de virus
	Sífilis	Serología
	Listeriosis	Cultivo bacteriano
Coriorretinitis en persona con buena función inmunitaria	Tuberculosis	Cultivo bacteriano
	Sífilis	Serología
	Histoplasmosis	Serología/cultivo
Coriorretinitis en un enfermo de sida	Virus citomegálico	Cultivo/PCR de virus
	Sífilis	Serología
	Virus de herpes simple	Cultivo de virus/PCR
	Virus de varicela-zoster	Cultivo de virus/PCR
	Micosis	Cultivo
Lesiones del SNC en un enfermo de sida	Linfoma o tumor metastásico	Biopsia tisular
	Absceso cerebral	Cultivo en busca de bacterias
	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	PCR para detectar virus de JC
	Micosis	Biopsia y cultivo
	Infección por micobacterias	Biopsia y cultivo

Fuente: Con autorización de JD Schwartzman. Toxoplasmosis, en *Principles and Practice of Clinical Parasitology*. Hoboken, Wiley, 2001.

2.14 Tratamiento

Como tratamiento de primera línea, se ha usado durante décadas acción combinada de la pirimetamina y de sulfamidas, las que provocan un bloqueo metabólico de la síntesis y utilización de los ácidos fólico, folinico y paraaminobenzoico, mientras la pirimetamina bloquea la conversión del ácido folinico en ácido fólico, la sulfoterapia bloquea la síntesis paraaminobenzoico. Estos fármacos actúan sinérgicamente sobre las formas libres y los taquizoitos de *Toxoplasma gondii*, pero la membrana envolvente de los quistes intactos impide la destrucción de los bradizoitos contenidos en su interior, si bien se han ensayado una infinidad de otros fármacos para el tratamiento de la toxoplasmosis, no han demostrado superioridad en estudios experimentales a los obtenidos con la pirimetamina o sulfas. [3]

Pirimetamina-sulfonamidas la combinación de estos dos medicamentos es el tratamiento más frecuente utilizado.[12]

a) **Pirimetamina.-** Es una antagonista del ácido fólico que se usa como antimalarico y puede causar depresión de la medula ósea, el producto es liposoluble y se absorbe por el intestino con una vida media de cuatro a cinco días y llega a una concentración en el LCR con un 10% a 25% de lo que alcanza en el plasma, se elimina en la orina hasta dos semanas después de su administración.[12]

   La primetamina se presenta en tabletas de 25 mg y se administra por vía oral., En los adultos se ç con una carga inicial de 100 a 200 mg/día para darla en dos dosis el primer dia para luego continuar con 25 a 50 mg diarios durante dos a cuatro semanas en los pacientes inmunocompetentes, en los pacientes con sida se continua con 50 a75 mg al día durante tres a seis semanas, según la severidad de la enfermedad. Para toxoplasmosis congénita se administra a la dosis de 2 mg/kg/dia durante los dos primeros días, para luego continuar con 1 mg/kg/día durante dos a seis meses, la pirimetamina se asocia a las sulfonamidas con las que tiene sinergismos, se usa preferiblemente la sulfadiazina aunque este medicamento no es comercial en algunos

países, pirimetamina y sulfas se considera de elección para el tratamiento de toxoplasmosis administrándolas conjuntamente.[12]

La prirmetamina puede presentar efectos secundarios como vómito, diarrea arritmias, arritmias, cefaleas, insomnio anemia megaloblástica, leucopenia y trombocitopenia, ocasionalmente convulsiones, hematuria, agranulocitosis y anemia aplastica. La depresión medular se reduce suministrando suplemento adicional de ácido folinico, en todos los pacientes que están recibiendo medicación anti-toxoplasma debe practicar una a dos veces por semana una leucograma y recuento de plaquetas para evaluar los efectos colaterales hematológicos. Se las plaquetas están por debajo de 100.000/mm administrar 5 a 10 g diarios de levadura de pan (levadura fresca que se utiliza en la cocina idealmente refrigerada) en los niños la cantidad de levadura es de 100 mg. Comercialmente existe ácido folinico para vía oral o subcutánea a la dosis de 5 a 10 mg diarios en adultos y en niños 1 mg por día, si los cambios hematológicos no mejoras deberá suspenderse el tratamiento anti-toxoplasma hasta la normalización de los resultados. [12]

b) **Sulfonamidas.-** es de elección la sulfadiazina pero se pueden utilizar otras sulfas absorbibles todas ellas tienen acción competitiva con el ácido para-aminobenzoico (PABA), se prefiere la sulfadiazina pero se puede reemplazar por sulfamerazina, sulfametoxazol. La vida media de las sulfas es de 10 a12 horas y se disuelve en los líquidos intracelulares. Otras sulfas tienen menos actividad contra el parasito: sulfisoxazol, sulfapiridina, y sulfadimidina, no se recomienta sulfacetamina, sulfasalazina, sulfasuxidina y sulfataladina pues solo se disuelven en los líquidos extracelulares por lo tanto no son efectivas contra el toxoplasma.[12]
c) **Espiramicina.-** es un antibiótico del grupo de los macrolidos que es menos toxico que la pirimetamina**,** por lo tanto está indicado para reducir la frecuencia de trasmisión fetal de *Toxoplasma gondii* **,** tiene buena concentración en la placenta pero no atraviesa la barrera placentaria y por lo tanto no trata la toxoplasmosis en el feto, la reacciones secundaria

de este antibiótico son principalmente de tipo gastrointestinal como nauseas, vómitos anorexia y diarrea, en algunas ocasiones existe escalofríos, y enrojecimiento de la cara. [12]

d) **Clindamicina.-** Es una lincomicina que actúa sobre la síntesis de proteínas en las bacterias, sin embargo no se conoce el mecanismo de acción que posee en la toxoplasmosis, se utiliza principalmente en el tratamiento de la toxoplasmosis ocular en combinación con la pirimetamina. [12]

e) **Azitromicina.-** es un antibiótico del grupo de los macrolidos se considera que tiene una potente actividad contra *Toxoplasma gondii* y por lo tanto se recomienda como un esquema alternativo para pacientes inmunocomprometidos o inmunocompetentes, mujeres no embarazadas y en aquellos pacientes que no toleran los medicamentos anteriores a la dosis de pirimetamina se agrega 500mg de azitromicina. [12]

2.15 Pacientes inmunocompetentes

a) Toxoplasmosis adquirida aguda

Piremitamina 25 mg x 2 veces (niños: 1mg/kg) x 7 días y 25 mg x 1 vez (niños: 1 mg/kg) x 21-28 días.

Sulfadiazina 2 – 4 g + (niños: 20 mg/kg) en 4 veces x 21-28 días. [3,12]

b) Toxoplasmosis ocular.- Igual que en la toxoplasmosis adquirida activa + corticoterapia

Alternativo: Clindamicina 2,4 g x 21-28 dias, sola o en combinación con sulfas y corticoterapia. [3, 12]

Se tratara los pacientes con coriorretinitis macular activa, cualquiera sea el título de las reacciones serológicas positivas y a los pacientes con coriorretinitis y uveítis sin etiología, pero con serología indicativa de actividad toxoplasmica. [3, 12]

c) Toxoplasmosis en la embarazada.- El tratamiento prenatal de la toxoplasmosis persigue 2 objetivos: disminuir el riesgo de infección fetal y disminuir las secuelas de los fetos infectados.[21]

La espiramicina ha sido el tratamiento correcto para la disminución del riesgo de infección fetal durante las últimas décadas. Sin embargo, su eficacia es difícil de evaluar, ya que depende de las semanas de gestación en el momento de la infección materna y de si el feto ya está infectado al iniciar el tratamiento. Una extensa revisión sobre la efectividad de la espiramicina en 1,438 madres tratadas concluye que la transmisión vertical es menor cuando se inicia el tratamiento en las 3 semanas siguientes a la seroconversión, en comparación con el inicio del tratamiento pasadas 8 o más semanas. De cualquier forma, se sigue recomendando el tratamiento con espiramicina siempre que exista una sospecha serológica razonable de infección materna durante el embarazo. La dosis recomendada es de 1 g/8 h por vía oral fuera de las comidas. Clásicamente se ha recomendado que el tratamiento con espiramicina se mantenga hasta el final de la gestación, aunque el estudio del líquido amniótico sea negativo, por la posibilidad de que el *Toxoplasma* pueda permanecer en la placenta hasta el final del embarazo a pesar del tratamiento. No obstante, recomendaciones recientes sugieren que en casos con resultado negativo en el líquido amniótico obtenido por encima de la 18.ª semana de gestación y una vez completadas por lo menos 4 semanas de tratamiento, se puede valorar suspender la espiramicina, lo cual podría estar especialmente indicado en gestantes con diagnóstico de infección probable.[21]

El tratamiento para disminuir las secuelas en los fetos infectados es más controvertido, ya que depende de la edad gestacional en el momento de la infección, así como de un diagnóstico precoz de la misma. Aunque no hay estudios que demuestren una disminución de las lesiones intracraneales ni de la coriorretinitis posnatal a pesar del inicio precoz del tratamiento, sí se ha demostrado una reducción de las secuelas neurológicas graves y de la muerte posnatal de los RN con TC cuyas madres fueron tratadas en el embarazo. A pesar de que la mayoría de los estudios no demuestran una mayor efectividad cuándo se usa la combinación de pirimetamina-sulfadiacina sobre espiramicina sola, se

sigue recomendando la combinación, ya que la espiramicina atraviesa en menor cantidad la placenta, obteniéndose unos niveles insuficientes en sangre fetal para tratar la infección. La pirimetamina ha demostrado ser teratógeno en estudios con animales, por lo que no debe administrarse antes de las 18 semanas de gestación. Por otra parte, la sulfadiazina puede causar fallo renal agudo reversible. Por tanto, debido a la potencial toxicidad de estos fármacos, su uso durante el embarazo debería restringirse únicamente a aquellas gestantes con confirmación de infección fetal en el líquido amniótico.[21]

Existen 2 regímenes de administración de pirimetamina y sulfadiazina:

1. Administrar 3 semanas seguidas pirimetamina (50mg/día vía oral) junto con sulfadiazina (4g/día divididos en 2 a 4 dosis por vía oral) alternando con 3 semanas de espiramicina (1g/8 h por vía oral) hasta el parto.
2. Administrar de forma continua pirimetamina y sulfadiazina hasta el parto.[21]

A cualquiera de estas 2 pautas debe añadirse ácido folínico en dosis de 10 a 15mg/día. Deben realizarse hemogramas frecuentes con recuento de eritrocitos, leucocitos y plaquetas. Si se objetivan alteraciones en el hemograma, se hará una pauta terapéutica discontinua de días alternos.[21]

A las mujeres con infección fetal demostrada y alergia a la pirimetamina, puede administrárseles trimetoprim-sulfametoxazol, suspendiendo también en este caso la sulfadiazina, aunque es poco conocida su eficacia y seguridad intraútero.[21]

En las gestantes alérgicas a las sulfamidas, aunque no hay pautas de tratamiento establecidas, una posibilidad sería combinar la pirimetamina y el ácido folínico con azitromicina (500mg/24h) o con clindamicina (300mg/8h), que han mostrado ser parcialmente eficaces frente a *Toxoplasma gondii.*[21]

d) **Toxoplasmosis congénita con RN sintomático y/o IgM e IgA positivas.-** pirimetamina 0,5 – 1 mg/kg/dia por 21 días y sulfadiazina 50 – 100 mg/kg/día dividido en 2 tomas diarias por 21 días , alternando con espiramicina 100 mg/Kg/dia dividido en 2 tomas diarias por 30 – 45 días.[3]

   El tratamiento se repite 3 -4 veces durante el primer año de vida. Si se detectaran procesos infamatorios activos (infección generalizada corioretinitis o encefalitis activa con LCR alterado), agregar corticoterapia.[3]

e) **Toxoplasmosis congénita con RN asintomático.-** primeros dos meses de vida espirimicina 100mg/kg/dia dividida en 2 dosis diarias.

   partir del tercer meses (y puede prolongarse hasta el décimo quito mes) primetamina 0,5 -1,0 mg/kg/dia + sulfadiazina 50 -100 mg/kg/dia, administrados cada dos, tres y hasta cuatro días en curas de 21 días, este régimen de tratamiento se continuara hasta la negativización total de la serología controlada mensualmente. [3]

2.16 Pacientes inmunocomprometidos

a) **Fase aguda .-** primer día pirimetamina 100 – 200 mg + sulfadiazina 6 – 8 g en 4 dosis

   Por 4 - 6 semanas pirimetamina 50 – 75 mg (o 1 – 1.5 mg/kg/día) + sulfadiazina 100 – 150 mg/kg/día.

   Si hubiera intolerancia por la sulfadiazina, pirimetamina 50 mg + clindamicina 2, 4 g repartidos en 4 dosis por 4 – 6 semanas.[3]

b) **Tratamiento profiláctico.-** Requieren tratamiento profiláctico los enfermos con SIDA y serología positiva y los pacientes inmunocomprometidos “curados” dan una toxoplasmosis aguda que alberga quistes de *Toxoplasma gondii,* susceptibles de reactivarse.[3]

   Pirimetamina 25 – 50 mg + sulfadiazina 3 g 0 clindamicina 1, 2 g, entre los numeros fármacos ensayados en la profilaxis destacan el Fansidar (pirimetamina + sulfadoxona), pirimetamina + dapsona y trimetroprin +

sulfametoxazol (cotrimoxazol), cuyo poder curativo y preventivo aún no ha sido precisado.Probablemente le futuro del tratamiento preventivo radique en la aplicación de una droga que tenga efecto sobre los quistes de *Toxoplasma gondii*.[3]

2.17 Prevención

La prevención debe centrase en aquellos grupos que presentan mayor susceptibilidad para desarrollar la enfermedad por toxoplasma, fetos en inmunocomprometidos. La infección congénita del recién nacido se puede prevenir a través da la pesquisa serológica de la embarazadas con toxoplasmosis resientes y su eventual tratamiento evitando que las mujeres se infecten durante el embarazo mediante una adecuad educación sanitaria. Para prevenir la infección en el hombre se hacen las siguientes recomendaciones. [3]

- Higiene personal y familiar para evitar la ingestión de ooquistes presentes en la tierra.
- Saneamiento ambiental y control de cucarachas, moscas, etc., por la posibilidad de actuar como vectores mecánicos.
- Consumir carne cocinada a más de 66°C (bien hecha) o carne congelada en cámara frigorífica (el parásito se destruye a –20°C en 24h).
- Lavar las frutas y las verduras, fundamentalmente aquellas que puedan estar ensuciadas por restos de tierra.
- Lavarse las manos después de haber tocado carne cruda o verduras.
- Evitar el contacto con gatos desconocidos. Si se posee gato, manipular el animal con guantes, desinfectando sus utensilios con agua hirviendo o lejía.
- Cuidados en relación con los gatos: evitar su alimentación con carne cruda, cuidados especiales con sus materias fecales, control de ratones y ratas que son fuente de infección para los gatos, evitar el contacto con ellos, especialmente los niños y las embarazadas
- Si se realizan labores de jardinería o similares, protegerse las manos con guantes.

- No consumir embutido, fundamentalmente casero. [12, 21]

2.18 Hipótesis

Estimamos que la seroprevalencia de toxoplasmosis en mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo es igual o mayor al 60%, en relación al total de embarazos esperados, tomando en cuenta los datos de la gestión 2016 proporcionados por el área de control de brotes y enfermedades zoonóticas - Área de toxoplasmosis laboratorio departamental de referencia del SEDES Chuquisaca.

Y entre los principales factores asociados a la seroprevalencia de toxoplasmosis, se encontraría la edad, la baja escolaridad, lugar de procedencia área rural, la presencia de gatos, consumo de carne poco o mal cocida, el tipo de carne consumida y las mujeres con abortos previos respecto a las mujeres que no tuvieron abortos. Esto en relación a los estudios realizados por un lado en el Centro de Investigación, Educación y Servicios de Salud (CIES) de la ciudad de Santa Cruz de la Sierra, durante el periodo de octubre del 2005 a marzo del 2006 donde se observó que de las 213 embarazadas, el 70,4 % (150) fueron reactivas para anticuerpos IgG anti - *Toxoplasma gondii*. Que la prevalencia de Toxoplasmosis aumento con la edad, hubo mayor prevalencia en el grupo de mujeres que reside en zona rural, 76,5 % respecto a las que residen en zona urbana, 69,5 %, a si mismo se observó cierta tendencias en los grupos que tenían gato como mascota, finalmente se observó mayor prevalencia en el grupo de mujeres sin abortos previos (71,15 %) respecto a las que tuvieron aborto (68,42 %).[7]

Por otro lado el estudio realizado en el hospital materno infantil y centros de salud de primer nivel de Riberalta, Beni, durante el periodo octubre a noviembre del 2013, mostro una seroprevalencia de 86.04% de la infección, en base a la positividad de anticuerpos IgG contra *Toxoplasma gondii,* resultando un 13.96% de población de gestantes que puede estar en riesgo de infección actual o futura. De los factores de riesgo, sólo el contacto con gatos y el comer carne de cerdo fueron los que presentaron asociación significativa con presencia de IgG. [10]

3 MARCO CONTEXTUAL

3.1 Municipio de Tarabuco

Tarabuco es la primera sección de la provincia Yamparáez, es más conocido como el hogar de la cultura Yampara. Tiene una superficie de 1.023 km², una altura promedio para todo el municipio de 3.284 metros sobre el nivel del mar, está conformada por 66 comunidades campesinas, limita al noroeste con la provincia Oropeza, al este y sur está rodeado por la provincia Zudañez y al suroeste limita con el municipio Yamparáez. La capital de la sección está a 64 kms. de la ciudad de Sucre en el camino troncal Sucre – Tarabuco – Zudáñez – Tomina – Monteagudo – Muyupampa – Santa Cruz. La topografía es escarpada. El clima es seco y semiárido; con una temperatura promedio anual de 12.7°C y una precipitación aproximada anual de 653 mm, la población es de origen quechua y está organizada en sindicatos.

La Villa de Tarabuco fue fundada por orden del virrey don Francisco de Toledo el 29 de junio de 1578 aprovechando la existencia de una vieja población quechua, llamándose San Pedro de Montalbán de Tarabuco por habérsela puesto bajo protección del santo de la población española Montalbán. [27, 28, 29]

Figura 7: Mapa de referencia geográfica municipio de Tarabuco

Tabla 1: Datos Socio demográficos del municipio de Tarabuco gestión 2017

	Mujeres	%	Hombres	%	TOTAL
POBLACION	8406	51%	8060	49%	**16466**

	Mujeres	%	Hombres	%
Sabe leer y escribir	7.761	92,33%	7.371	91,45%
Asiste a un establecimiento educativo	3.217	38,27%	3.196	39,65%
Población económicamente activa	2.581	30,70%	4.109	50,68%

Población femenina	15-49 años	4217	Embarazos Esperados	394

Fuente: SNIS SEDES Chuquisaca 2017

Figura 8: Municipio de Tarabuco

Fuente: *imágenes Google* https://www.chuquisaca.gob.bo/?p=8968

Tabla 2: Datos del tratamiento de agua de consumo humano del municipio de Tarabuco gestión 2017

MUNICIPIO	PRESTADORA DE SERVICIOS		TIPO DE TRATAMIENTO		OBSERVACIONES
	CAPI	EPSA	PLANTA DE TRATAMIENTO	CLORACIÓN EN TANQUE	
TARABUCO			centro poblado	comunidades	• cloraciones discontinuas uso de hipoclorito de calcio

Fuente: Área de Salud Ambiental SEDES Chuquisaca 2017

- **EPSA (**Entidad Prestadora de Servicios de Agua Potable y Alcantarillado Sanitario**)**
- **CAPI (**Cooperativa de agua potable) administrada localmente

3.2 Municipio de Padilla

Padilla es la primera sección de la provincia Tomina. Tiene una superficie de 1.617 km², una altura promedio para todo el Municipio es 2102 metros sobre el nivel del mar. Limita al norte con la provincia Boeto, al noreste con el departamento de Santa Cruz, al este con la provincia Luis Calvo, al suroeste con el municipio Villa de Alcalá y al noroeste con el municipio de Tomina. Su capital de sección está a 187 km. de la ciudad de Sucre y se comunica a través de la carretera troncal con acceso permanente.

Su topografía es variada y está conformada por colinas de forma irregular con relieves bastante abruptos y quebradas. Los principales ríos que atraviesan al Municipio son el río Azero que sirve de límite con la provincia Luis Calvo, el río Mojotorillo y el río Pescado. Tiene una temperatura promedio anual 18.4 º C una precipitación media aproximada anual de 665 mm, los habitantes son de origen quechua.

Padilla fue fundada el 23 de junio de 1583 con el nombre de San Miguel de la Laguna, pero el 14 de enero de 1584, Los chiriguanos Mapae, Area, Kandio, Tendí con más de 2000 keimbas atacan a la población, matando a todos sus pobladores incluido su fundador Miguel Martín y el padre Antonio Gallegos Bermúdez. Destruida por estos, el 24 de junio de 1586 fue nuevamente establecida por el capitán español Melchor de Rodas como Villa de San Juan de Rodas, sin embargo poco tiempo después quedó consagrada como La Laguna. Luego de la independencia de Bolivia, el pueblo fue designado capital de la provincia de Tomina y en 1827 fue elevada al rango de ciudad y rebautizada con su nombre actual, por el Mariscal de Ayacucho, en homenaje a Manuel Ascencio Padilla, prócer de la independencia boliviana, que tenía su cuartel en esta ciudad. [27, 28, 29]

Figura 9: Mapa de referencia geográfica municipio de Padilla

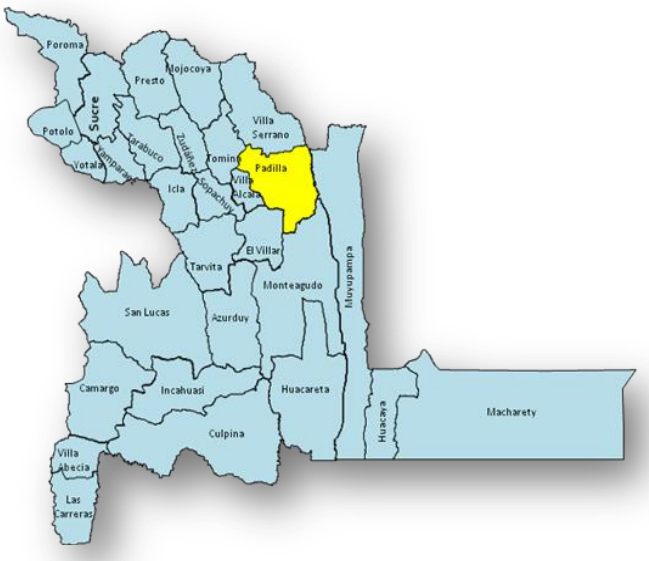


Tabla 3: Datos Socio demográficos del municipio de Padilla gestión 2017

	Mujeres	%	Hombres	%	TOTAL
POBLACION	5024	49%	5138	51%	**10162**

	Mujeres	%	Hombres	%
Sabe leer y escribir	4.628	92,12%	4.749	92,43%
Asiste a un establecimiento educativo	1.744	34,71%	1.759	34,24%
Población económicamente activa	1.863	37,08%	3.168	61,66%

Población femenina	15-49 años	2600	Embarazos Esperados	372

Fuente: SNIS SEDES Chuquisaca 2017

Figura 10: Municipio de Padilla

Fuente: *Municipio de Padilla imagen* https://es.wikipedia.org/wiki/Padilla_(Bolivia)

Tabla 4: Datos del tratamiento de agua de consumo humano del municipio de Padilla gestión 2017

MUNICIPIO	PRESTADORA DE SERVICIOS		TIPO DE TRATAMIENTO		OBSERVACIONES
	CAPI	EPSA	PLANTA DE TRATAMIENTO	CLORACIÓN EN TANQUE	
PADILLA				centro poblado y Comunidades	• cloraciones discontinuas • uso hipoclorito de calcio

Fuente: Área de Salud Ambiental SEDES Chuquisaca 2017

- **EPSA (**Entidad Prestadora de Servicios de Agua Potable y Alcantarillado Sanitario**)**
- **CAPI (**Cooperativa de agua potable) administrada localmente

3.3 Municipio de Monteagudo

Monteagudo es la primera sección de la provincia Hernando Siles. Tiene una superficie de 3.288 km², una altura promedio para todo el municipio de 1.322 metros sobre el nivel del mar. Limita al noroeste con la provincia Tomina, al este con la provincia Luis Calvo, al sur con el municipio Huacareta y al oeste con la provincia Azurduy. La capital de sección se encuentra a 315 kms. De la ciudad de Sucre y está comunicada por la red troncal.

Tiene un paisaje de serranías estrechas paralelas, con declives suaves a pronunciados. Las serranías altas no pasan los 2.600 metros sobre el nivel del mar. En tanto que la base de las serranías bordea los 900 metros sobre el nivel del mar, con un clima cálido.

Los principales ríos que atraviesan el Municipio son el río Azero, Parapetí, Armado, Piraí, Piraicito y Bañado. Tiene una temperatura promedio anual de 21.6 º C y una precipitación aproximada anual de 857 mm, la población es de origen Chiriguano o guaraní.

Monteagudo fue fundado en el año 1595 con el nombre de San Antonio de los Sauces; fue el primero en la Gran Nación Chiriguana, la fundación estaba ordenada por el Virrey del Perú Francisco Toledo que encomendó esta misión al oficial Juan Lozano Machuca y a Pedro de Cuéllar Torre.

El nombre de San Antonio de los Sauces se cambió el 18 de octubre de 1893 al de Monteagudo en homenaje al nacimiento del ilustre prócer de la independencia doctor José Bernardo Monteagudo, el 20 de agosto de 1785. [27, 28, 29]

Figura 11: Mapa de referencia geográfica municipio de Monteagudo

Tabla 5: Datos Socio demográficos del municipio de Monteagudo gestión 217

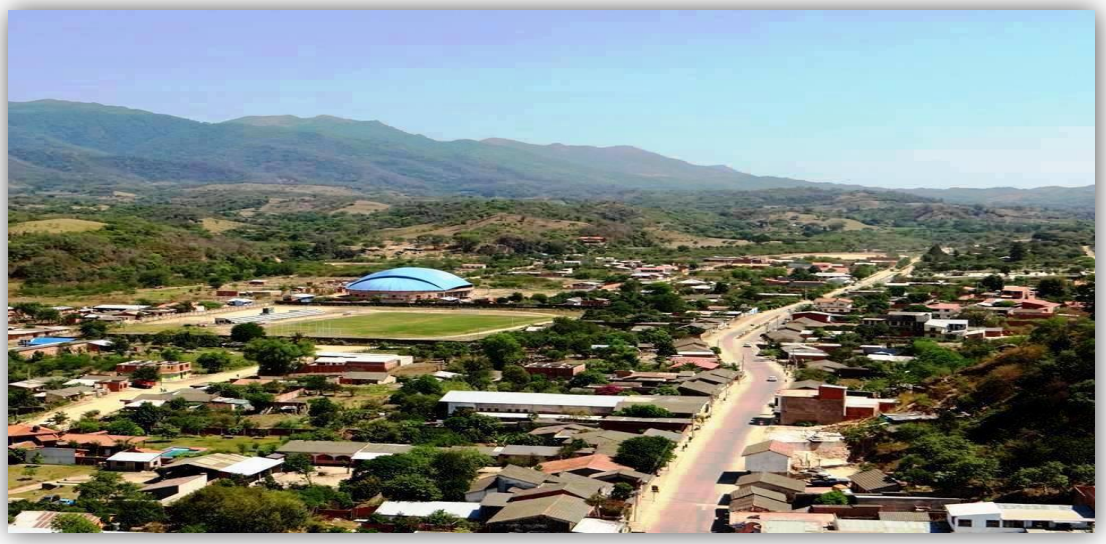
	Mujeres	%	Hombres	%	TOTAL
POBLACION	11815	49%	12303	51%	**24118**

	Mujeres	%	Hombres	%
Sabe leer y escribir	10.844	91,78%	11.325	92,05%
Asiste a un establecimiento educativo	4.198	35,53%	4.441	36,10%
Población económicamente activa	4.078	34,52%	7.125	57,91%

Población femenina	15-49 años	6104	Embarazos Esperados	777

Fuente: SNIS SEDES Chuquisaca 2017

Figura 12: Municipio de Monteagudo



Fuente: *imagen Google* https://bo.reyqui.com/2017/08/monteagudo-1785-municipio-chuquisaqueno.html

Tabla 6: Datos del tratamiento de agua de consumo humano del municipio de Monteagudo gestión 2017

MUNICIPIO	PRESTADORA DE SERVICIOS		TIPO DE TRATAMIENTO		OBSERVACIONES
	CAPI	EPSA	PLANTA DE TRATAMIENTO	CLORACIÓN EN TANQUE	
MONTEAGUDO			centro poblado	comunidades	• esta dentro de los parámetros de calidad norma NB S12 • uso de hipoclorito de calcio

Fuente: Área de Salud Ambiental SEDES Chuquisaca 2017

- **EPSA (**Entidad Prestadora de Servicios de Agua Potable y Alcantarillado Sanitario**)**
- **CAPI (**Cooperativa de agua potable) administrada localmente

4 MARCO METODOLÓGICO

4.1 Enfoque, tipo y diseño de investigación

4.1.1 Enfoque de la investigación

El enfoque del estudio fue cualitativo, se empleó métodos y técnicas cualitativas durante todo el proceso de investigación, tanto para el diseño de los instrumentos recolección de la información y análisis e interpretación de la misma, se buscó los factores relacionados a la infección de toxoplasmosis en las mujeres del estudio, con el fin de comprobar o descartar la hipótesis formulada, el investigador no se involucra en el estudio.

4.1.2 tipo y diseño de la investigación

Este estudio es de tipo:

- **Observacional:** el investigador no manipulo la variable independiente
- **Descriptivo:** se describió las variables encontradas
- **Analítico:** se buscó la asociación entre la causa (variable independiente factores de riesgo) y el efecto (variable dependiente infección por toxoplasmosis)
- **Trasversal:** busco relacionar dos o más variables

Denominado estudio de **PREVALENCIA**

4.2 Población y Muestra

4.2.1 Población

Mujeres en periodo de gestación de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo en los meses de mayo a agosto de la gestión 2017 que según programación de embarazos esperados fueron aproximadamente 514 mujeres gestantes··

·· ***Fuente SNIS-VE SEDES Chuquisaca 2017.***

4.2.2 Muestra

La determinación de los sujetos de la muestra fue aleatoria, se tomó en cuenta una prevalencia departamental de toxoplasmosis gestacional del 60%, según

los datos de la gestión 2016 proporcionados por el Área de Control de Brotes y Enfermedades Zoonoticas - Área de Toxoplasmosis del Laboratorio departamental de Referencia SEDES Chuquisaca. Con un nivel de confianza del 95% y un margen de error del 5%, haciendo un total de 215 mujeres gestantes distribuida por estratos en los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo, durante los meses de mayo a agosto de la gestión 2017, ello de acuerdo al siguiente cuadro:

Tabla 7: Calculo de Muestra Epidat 3.1 para Windows

[1] Tamaños de muestra y precisión para estimación de una proporción poblacional

Tamaño poblacional: 514
Proporción esperada: 60.000%
Nivel de confianza: 95.0%
Efecto de diseño: 1.0

Precisión (%)	Tamaño de muestra
1.000	487
2.000	421
3.000	343
4.000	272
5.000	**215**

Tabla 8: Distribución por estratos de la población de estudio

MUNICIPIOS	M.E.F. 15-49	Emb. Esp.	Muestra	Porcentaje
Tarabuco	1406	131	55	26%
Padilla	867	124	52	24%
Monteagudo	2035	259	108	50%
TOTAL	**4278**	**514**	**215**	**100%**

▪▪ ***Fuente SNIS-VE SEDES Chuquisaca 2017 M.E.F.: mujeres en edad fértil; Emb.Esp.: Embarazos esperados***

4.3 Variables de Estudio

4.3.1 Identificación de Variables

4.3.1.1 Variable Dependiente

Serología positiva para toxoplasmosis: Presencia de anticuerpos de tipo inmunoglobulinas IgG e IgM en muestra sanguínea de mujeres en periodo de gestación.

4.3.1.2 Variables Independientes

1. Edad materna: Edad cronológica en años cumplidos por la madre, desde su nacimiento hasta el momento actual de su embarazo. De acuerdo al riesgo que posee una mujer gestante se subdivide en.

- Madre adolescente 15 a 19 años.
- Madre adulta 20-24 años (edad óptima de reproducción).
- Madre adulta 25-29 años (edad óptima de reproducción).
- Madre adulta 30-34 años (edad óptima de reproducción).
- Madre añosa de 35-39 años
- Madre añosa 40 años o mas

2. Edad gestacional: Duración o período de embarazo en el que se encuentra una mujer, calculado desde el primer día de la última menstruación hasta la fecha actual, el embarazo normal dura 280 días, equivalente a 40 semanas.

- Primer trimestre: hasta las semana 12.
- Segundo trimestre: desde la semana 13 hasta la 26.
- Tercer trimestre: desde la semana 27 hasta la 40 semana.

3. Área de residencia: Lugar geográfico donde está ubicada la vivienda. En la infección por toxoplasma gondii es importante valorar el área de procedencia o residencia.

- Zona urbana (cabecera de municipio)
- Zona rural (comunidades)

4. Gestaciones previas: Gestaciones previas de las mujeres gestantes.

- Primigesta
- Multigesta

5. Nivel de instrucción: Tiempo durante el cual asiste a un establecimiento educativo.

- Educación primaria: escuela
- Educación secundaria: colegio
- Educación superior: universitaria/licenciatura
- Ninguna

6. Convivencia con animales: Presencia de animales (s) en el domicilio de la mujer gestante.

- Gato
- Perro
- Aves
- Otros
- Ninguno

7. Grado de cocción de carne ingerida: Grado de cocción de la carne ingerida por la mujer gestante.

- Poco cocida
- Bien cocida

8. Tipo de carne ingerida: Procedencia la carne ingerida por la mujer gestante.

- Res
- Ave
- Ovino/Caprino
- Variada

9. Consumo de Agua: Características del agua de consumos diario usado por la mujer gestante.

- Potable (agua tratada en una planta, que se encuentra dentro de los parámetros de calidad)

- Por Cañería (agua que es purificada en un tanque de almacenamiento a través de medios químicos básicos - hipoclorito de calcio)
- Pozo (agua acumulada en pozo de forma natural, no recibe ningún tratamiento)
- Vertiente (agua que se genera de un fuente hídrica de forma natural, no recibe ningún tratamiento)

4.3.2 Diagrama de variables

OBJETIVO ESPECIFICO	VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	CATEGORÍA	INSTRUMENTACIÓN
Estimar la prevalencia de toxoplasmosis mediante la prueba de ELISA convencional en las mujeres del estudio.	Prueba de ELISA convencional positiva para toxoplasma (Dependiente)	Presencia de anticuerpos tipo inmunoglobulinas IgG e IgM en muestra sanguínea durante el periodo de gestación	Prueba de ELISA convencional positiva para toxoplasma	Cualitativa Nominal Dicotómica	-ELISA Convencional Positivo -ELISA Convencional Negativa	Hoja de Registro en base a la Ficha Epid. de Vigilancia de Toxoplasmosis gestacional
Determinar la etapa de la infección por toxoplasma en las mujeres del estudio a través de la detección de anticuerpos de tipo IgG e IgM mediante de ELISA de Tercera Generación	Detección de anticuerpos tipo IgM e IgG mediante ELISA de Tercera Generación (Dependiente)	Presencia de anticuerpos tipo inmunoglobulinas IgG e IgM en muestra sanguínea durante el periodo de gestación	Prueba de ELISA de Tercera Generación reactiva a IgG e IgM	Cualitativa Nominal Dicotómica	-Etapa aguda(IgM reactiva) -Etapa crónica (IgG Crónica**)**	Hoja de Registro en base a la Ficha Epid. de Vigilancia de Toxoplasmosis gestacional
Identificar factores socio demográfico en mujeres gestantes como edad, nivel de educación, lugar de residencia.	Edad de la mujer Gestante (Independiente)	Edad cronológica en años cumplidos por la mujer gestante , desde su nacimiento hasta el momento actual de su embarazo	Años de vida que refiera de la madre al monto de realizado estudio	Cuantitativa continua	- 15 a 19 años. - 20 a 24 años - 25 a 29 años - 30 a 34 años - 35 a 39 años -40 años o mas	Hoja de Registro en base a la Ficha Epid. de Vigilancia de Toxoplasmosis gestacional
	Nivel de Instrucción (independiente)	Periodo de tiempo en que asistió a una escuela o colegio para aprender	Años de estudio culminados	Cualitativa ordinal	-Primaria: Escuela -Secundaria Colegio -Educación: Superior -Universidad/ Licenciatura - Ninguno	Hoja de Registro en base a la Ficha Epid. de Vigilancia de Toxoplasmosis gestacional

	Área de residencia (independiente)	Lugar geográfico donde está ubicada la vivienda	Área geográfica	Cualitativa Nominal Dicotómica	-Urbana (cabecera de municio.) -Rural (comunidades)	Hoja de Registro en base a la Ficha Epid. de Vigilancia de Toxoplasmosis gestacional
Determinar el periodo de gestación en las mujeres del estudio	Edad gestacional (independiente)	Duración del embarazo calculado desde el primer día de la última menstruación hasta la fecha actual	Semanas de gestación	Cuantitativa continua	-1º trimestre: hasta las 12 sem -2º trimestre: 13 a 26 sem. -3º trimestre: pasada 27 sem.	Hoja de Registro en base a la Ficha Epid. de Vigilancia de Toxoplasmosis gestacional
Establecer aspectos referidos a la tenencia de mascotas (gato, perro, aves)	Convivencia con animales gato, perro aves otro (independiente)	Presencia de animales (s) en el domicilio de la mujer gestante	Presencia de animales	Cualitativa Nominal Politomica	-Gato -Perro -Aves -Otros	Hoja de Registro en base a la Ficha Epid. de Vigilancia de Toxoplasmosis gestacional
Determinar las gestaciones previas en las mujeres del estudio	Gestaciones previas (independiente)	Gestaciones previas de las mujeres gestantes.	Gestaciones previas	Cualitativa Nominal Dicotómica	-Primigesta -Multigesta	Hoja de Registro en base a la Ficha Epid. de Vigilancia de Toxoplasmosis gestacional
Establecer el grado de cocción de carne que habitual mente consumen las mujeres del estudio	Grado de cocción de carne ingerida (independiente)	Grado de cocción de carne ingerida por la mujer gestante	Grado de cocción de carne ingerida	Cualitativa Nominal Dicotómica	-Poco o mal cocida -Bien cocida	Hoja de Registro en base a la Ficha Epid. de Vigilancia de Toxoplasmosis gestacional
Establecer el tipo de carne que habitualmente ingieren las mujeres del estudio	Tipo de carne ingerida (independiente)	Procedencia la carne ingerida por la mujer gestante.	Tipo de carne ingerida	Cualitativa Nominal Politomica	-Res -Ave -Ovino/Caprino -Variada	Hoja de Registro en base a la Ficha Epid. de Vigilancia de Toxoplasmosis gestacional

Determinar la fuente de consumo diario de agua en las mujeres del estudio	Fuente de agua (independiente)	Fuente de consumo diario de agua usado por la mujer gestante	Fuente de consumo de agua (baño)	Cualitativa Nominal Politomica	-Potable -Por Cañería -Pozo -Vertiente	Hoja de Registro en base a la Ficha Epid. de Vigilancia de Toxoplasmosis gestacional

4.4 Criterios de inclusión y exclusión

4.4.1 Criterios de Inclusión

Mujeres en periodo de gestación que acudieron a su control prenatal, a los Hospital Ricardo Bacherer del municipio de Tarabuco, Hospital Dr. Marco Rojas del municipio de Padilla y Hospital San Antonio de los Sauces del municipio de Monteagudo durante los meses de mayo a agosto de la gestión 2017.

4.4.2 Criterios de Exclusión

Mujeres en periodo de gestación que acudieron a su control prenatal, a los Hospital Ricardo Bacherer del municipio de Tarabuco, Hospital Dr. Marco Rojas del municipio de Padilla y Hospital San Antonio de los Sauces del municipio de Monteagudo, durante los meses de mayo a agosto de la gestión 2017, que rechazaron realizarse la prueba serológica para detección de anticuerpos anti toxoplasmosis.

4.5 Procedimiento para la Recolección de la Información

4.5.1 Fuente de recolección de la información

La fuente de recolección de la información fue ***secundaria:*** se revisó la ficha epidemiológica piloto de vigilancia de toxoplasmosis en mujeres gestantes.

4.5.2 Instrumento de recojo de la información

El instrumento fue una ficha epidemiológica piloto de vigilancia de toxoplasmosis en gestacional.

Dicho instrumento consto de las siguientes partes:

- Datos generales nombre de la paciente, edad, periodo de gestación, estado civil.
- Procedencia urbano (cabecera de municipio) rural (comunidades)
- Antecedentes de importancia antecedentes obstétricos, diagnóstico previo de toxoplasmosis, nivel de educación, presencia de gatos, perros y otros animales, grado de cocción de carne ingerida, tipo de carne ingerida, fuente de consumo habitual de agua.

- Datos diagnósticos: Serología positiva para toxoplasmosis: Presencia de anticuerpos de tipo inmunoglobulinas IgG e IgM en muestra sanguínea.

Las preguntas realizadas a las mujeres del estudio fueron de tipo cerradas

4.5.3 Procedimiento y técnicas

- La información fue recolectada mediante la ficha epidemiológica de vigilancia de toxoplasmosis en mujeres gestantes que incluía datos generales, características socio demográfica, antecedente de importancia y diagnóstico de Toxoplasmosis., La misma fue recabada por el profesional médico que realizó la atención.
- Recabada la información mediante la ficha epidemiológica, se procedió a la remisión de la paciente para el diagnóstico laboratorial donde, se tomaron muestras de sangre periférica de las mujeres gestantes que acudieron a su control prenatal a los Hospital Ricardo Bacherer del municipio de Tarabuco, Hospital Dr. Marco Rojas del municipio de Padilla y el Hospital San Antonio de los Sauces del municipio de Monteagudo, la muestra fue procesada para determinar la concentración de IgG, e IgM ELISA.
- Para realizar la técnica de ELISA se tienen las siguientes consideraciones: Se utilizan antígenos unidos a un elemento sólido (esfera de poliestireno, pocillo de microplaca) para el Coating: fijación del antígeno a un soporte insoluble. A este se le añade suero del paciente. Si el suero tiene anticuerpos específicos, éstos reaccionarán al unirse se unen al antígeno fijado al soporte. Se realiza un lavado para eliminar los anticuerpos marcados que no hayan reaccionado. A la unión Ag-Ac, que forma un complejo, se añade un segundo anticuerpo conjugado con enzima (anti-anticuerpo unido a un marcador enzimático) como la fosfatasa alcalina o la peroxidasa de rábano picante. Se repite el procedimiento de lavado, para eliminar los anti-anticuerpos marcados que no hayan reaccionado. A todo este complejo se añade un sustrato que reaccione con la enzima específica y revele la reacción, para lo cual es necesario añadir también un cromógeno (sustancia que por óxido-

reducción de un cambio de color a las partículas que demostró la enzima). Este proporciona color si hubo unión del anticuerpo con el antígeno, o sea, si ha habido la reacción. Se detiene la reacción enzimática con la acción de un ácido fuerte (H Cl 6 N) Este cambio de color puede ser medido como señal luminosa en un espectrofotómetro (lector de ELISA). Así la concentración se mide con la intensidad de color de la reacción en cada pozo con muestra. Esto determina una densidad óptica específica, que después puede ser sometida a cálculos numéricos. [30,31]

- Los resultados de la muestra que dieron positivas, fueron remitidas al laboratorio departamental de referencia del SEDES, donde se realizó la prueba de ELISA de tercera generación y se determinó la etapa de infección de la toxoplasmosis (aguda, crónica, reagudización).

4.5.3.1 Interpretación de los resultados Elisa IgG

- **Muestras No Reactivas:** son consideras negativas para anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma gondii.*
- **Muestras Reactivas o dudosas:** son consideradas positivas para anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma gondii.*

Muestras sucesivas del mismo paciente pueden compararse solo si son testeadas en el mismo ensayo. En este caso una absorbancia aumentada en un 60% en la segunda muestra puede considerarse como una indicación significativa de infección reciente o en progreso. Si es así, se deben testear IgM específicas.[30]

Toda muestra inicialmente reactiva debe ser repetida por duplicado. Si una o ambas repeticiones dan positivas, la misma debe considerarse reactiva.

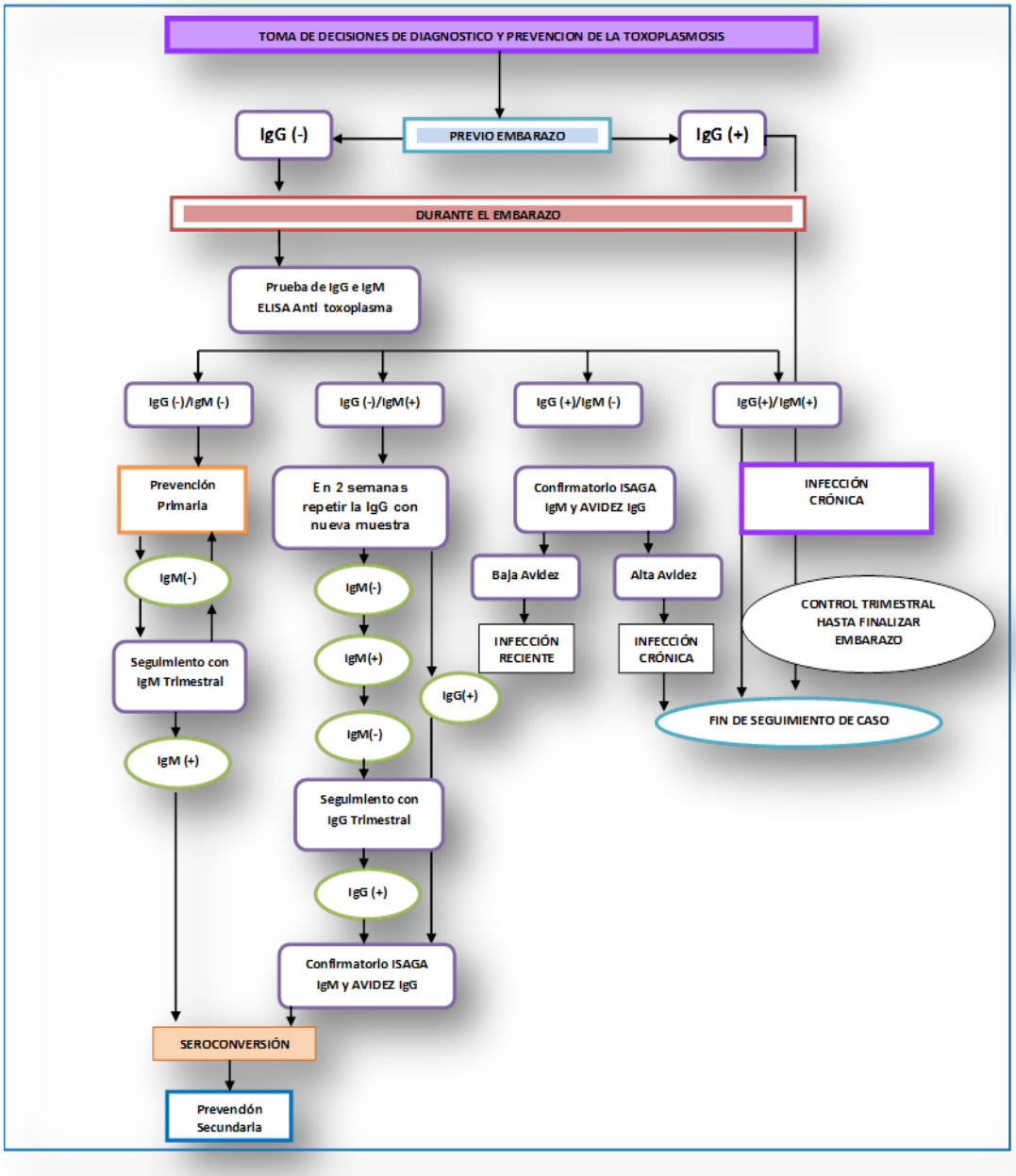
4.5.3.2 Interpretación de los resultados Elisa IgM

- **Muestras No Reactivas:** son consideras negativas para anticuerpos IgM anti-Toxoplasma gondii.

- **Muestras Reactivas:** son consideradas positivas para anticuerpos IgM anti-Toxoplasma gondii.
- **Muestras dudosas:** deben ser repetidas para su confirmación

Toda muestra inicialmente reactiva debe ser repetida por duplicado. Si una o ambas repeticiones dan positivas, la misma debe considerarse reactiva.[31]

Figura 13: Flujo grama de diagnóstico y prevención de la Toxoplasmosis



Fuente Área de Control de Brotes y Enfermedades Zoonóticas - Área de Toxoplasmosis Laboratorio departamental de Referencia SEDES Chuquisaca 2016.

4.6 Plan de Procesamiento y análisis de los datos

Una vez recolectada la información se procedió a procesar la misma, para lo cual se elaboró una base de datos completa, en el programa excel que contemplo todas las variables y aspectos que fueron desarrollados en el presente estudio, posteriormente se realizó el análisis de tipo descriptivo de cada una de las variables del estudio (edad, nivel de educación, lugar de residencia, periodo de gestación, antecedentes obstétricos, presencia de gatos otros animales , grado de cocción y tipo de carne ingerida, y fuente de consumo habitual de agua), mediante la construcción de tablas de frecuencia.

Finalmente se valoró la asociación entre las variables independientes y la variable dependiente mediante la construcción de tablas de 2x2 y el cálculo de las medidas de frecuencia: prevalencia en los expuestos, prevalencia en los nos expuestos, medida de asociación: OR con un intervalo de confianza del 95% y la prueba de significación estadística de chi cuadrado. Para cada una de las variables independientes en relación a la variable dependiente; esta información fue procesada en el Software estadístico IBM SPSS versión 22.0 y Epidat 3.1 para Windows.

4.7 Delimitación de la investigación

4.7.1 Delimitación geográfica

La investigación se realizó en los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca.

4.7.2 Sujeto y/u objetos

Mujeres en periodo de gestación de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo que acudieron a su control prenatal, a los Hospital Ricardo Bacherer del municipio de Tarabuco, Hospital Dr. Marco Rojas del municipio de Padilla y Hospital San Antonio de los Sauces del municipio de Monteagudo en los meses de mayo a agosto gestión 2017.

4.7.3 Delimitación Temporal

El estudio se realizó a partir del mes de mayo a agosto de la gestión 2017.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERISTICAS SOCIOECONOMICAS DE LA POBLACION ESTUDIADA

El presente estudio se realizó en 215 mujeres gestante, en cualquier estadio del embarazo que acudieron a su control prenatal, a los Hospital Ricardo Bacherer del municipio de Tarabuco, Hospital Dr. Marco Rojas del municipio de Padilla y Hospital San Antonio de los Sauces del municipio de Monteagudo, durante los meses de mayo a agosto de la gestión 2017, a las cuales se les tomo una muestra de sangre para realizarles la prueba de toxoplasmosis IgG, las mujeres del estudio tenían una edad promedio de 25.5 años, el 20% eran casadas, el 54% vivían en unión libre, 26% eran solteras y solo el 1% eran viudas, el 34% curso primaria mientras que solo el 20% llego a la universidad.

Tabla 9: Seroprevalencia de IgG anti toxoplasma (fase crónica), en mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017

	Nº Total	%
IgG Positivo	179	83.3%
IgG Negativo	36	16.7%
TOTAL	**215**	**100. 0%**

De las 215 mujeres gestantes del estudio, se encontró que 179 presentaron serología positiva para anticuerpos IgG específicos para *Toxoplasma gondii* (fase crónica) y 36 mujeres presentaron serología negativa. Lo cual nos dio una prevalencia de Toxoplasmosis crónica en las mujeres del estudio del 83.3%, una prevalencia mayor a la esperada. y el 16.7 % de las mujeres del estudio presentaron serología negativa negativas para *Toxoplasma gondii,* es decir que da cada 10 mujeres gestantes del estudio, 8 presentaron infección por *Toxoplasma gondii.*

Tabla 10: Seroprevalencia de IgM anti toxoplasma (fase aguda), en mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017

	Nº Total	%
IgM Positivo	0	0.0%
IgM Negativo	215	100.0%
TOTAL	**215**	**100.0%**

Ninguna de las 215 mujeres del estudio presento serología positiva para anticuerpos IgM específicos para *Toxoplasma gondii* es decir que se tuvo una prevalencia del 0% de toxoplasmosis aguda lo que indica que la infección de toxoplasmosis en las mujeres gestantes del estudio fue adquirida probablemente previo al embarazo (etapa crónica).

Los resultados de la frecuencia encontrada de los diferentes factores socio demográficos y de los factores de riesgo de la población estudiada, se encuentran descritos a continuación:

Tabla 11: Distribución por grupos etarios de las mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017

Grupo Etario	Nº Total	%	IgG (+)	%	IgG (-)	%
15 a 19 años	56	26,0%	42	75,0%	14	25,0%
20 a 24 años	52	24,2%	44	84,6%	8	15,4%
25 a 29 años	48	22,3%	42	87,5%	6	12,5%
30 a 34 años	28	13,0%	26	92,9%	2	7,1%
35 a 39 años	22	10,2%	20	90,9%	2	9,1%
40 o más años	9	4,2%	5	55,6%	4	44,4%
TOTAL	**215**	**100.0%**	**179**	**83,3%**	**36**	**16,7%**

Se agrupo a las mujeres gestantes del estudio en grupos de edades para su respectivo análisis, se tuvo mujeres desde los 15 años hasta los 45 años, siendo el grupo etario con mayor porcentaje el de 15 a 19 años con un 26% seguido del grupo de 20 a 24 años con un 24.2%, el grupo de 25 a 29 años con 22, 3% el grupo de 30 a 34 años con 13 % el grupo de 35 a 39 años con 10,2% y finalmente el grupo mayor de 40 años con 4.2%. Por otro lado el grupo de 30 a 34 años presento la mayor prevalencia de toxoplasmosis con un 92,9 % seguido de los grupos de 35 a 39 años con un 90,9% el grupo de 25 a 29 años con 87,5% el grupo de 20 a 25 años 84,6% el grupo 15 a 19 años con 75% y finalmente el grupo mayor a los 40 años con 55,6%, a sí mismo la media de edad fue de 25.5 años, la mediana fue de 24 años y la moda fue de 18 años.

Tabla 12: Distribución por periodo de gestación de las mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017

	Nº Total	%	IgG (+)	%	IgG (-)	%
1º Trimestre	113	52,6%	94	83,2%	19	16,8%
2º Trimestre	65	30,2%	53	81,5%	12	18,5%
3º Trimestre	37	17,2%	32	86,5%	5	13,5%
TOTAL	**215**	**100.0%**	**179**	**83,3%**	**36**	**16,7%**

Se agrupo a las mujeres del estudio por trimestres de gestación, encontrándose que el mayor porcentaje de mujeres gestantes, cursaban el primer trimestre de gestación un 52.6% y de este grupo el 83.2 % presento serología positiva para anticuerpos IgG específicos para *Toxoplasma gondii*, el 16.8% presento serología negativa para toxoplasmosis, el grupo de mujeres que se encontraban cursando el segundo trimestre de gestación represento el 30.2%, de los cuales el 81.5% dieron serología positiva para anticuerpos IgG específicos para *Toxoplasma gondii* y el 18.5% serología negativa para toxoplasmosis , finalmente el grupo de mujeres que cursaban el tercer trimestre de gestación represento 17.2%, de las cuales el 86.5% dio serología positiva para toxoplasmosis y el 13.5% serología negativo, en los tres trimestres de gestación la prevalencia la prevalencia de toxoplasmosis oscilo en más de 80%

Tabla 13: Área de residencia de las mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017

	Nº Total	%	IgG (+)	%	IgG (-)	%
Rural	104	48,4%	90	86,5%	14	13,5%
Urbano	111	51,6%	89	80,2%	22	19,8%
TOTAL	**215**	**100.0%**	**179**	**83,3%**	**36**	**16,7%**

En cuanto al área de residencia el 51.6% de las mujeres de estudio residían en el área urbana (cabecera de municipio) de las cuales el 80.2% dieron serología positiva para anticuerpos IgG específicos para *Toxoplasma gondii*, y el 19.8% serología negativa, el 48.4% residían en el área rural (comunidades del municipio), y de estas el 46.5% dieron serología positiva para toxoplasmosis y el 19.8% serología negativa, no existió una prevalencia marcada toxoplasmosis en las mujeres que residía en la cabecera de municipio y las que residían en la las comunidades del municipio

Tabla 14: Antecedentes obstétricos de las mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017

	Nº Total	%	IgG (+)	%	IgG (-)	%
Multigesta	128	59.5%	114	89.1%	14	10.9%
Primigesta	87	40.5%	65	74.7%	22	25.3%
TOTAL	**215**	**100.0%**	**179**	**83.3%**	**36**	**16.7%**

En cuanto a los antecedentes obstétricos de la población de estudio se consideraron dos grupos primigestas (cursaban su primer embarazo) representando el 40.5% de las misma 74.7% dio serología positiva para anticuerpos IgG específicos para *Toxoplasma gondii* y el 25.3% dio serología negativas, el segundo grupo de las multigestas (cursaban por más de un embarazo) represento el 59.5%, de las cuales 89.1% dio serología positiva para toxoplasmosis y el 10.9% dio serología negativas, el grupo de la mujeres que cursaban con más de un embarazo presento mayor prevalencia de toxoplasmosis en relación al grupo que cursaba su primer embarazo.

Tabla 15: Abortos previos en las mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017

	Nº Total	%	IgG (+)	%	IgG (-)	%
Presento Aborto	34	26.6%	28	82.4%	6	17.6%
No Presento Aborto	94	73.4%	86	91.5%	8	8.5%
MULTIGESTA	**128**	**100.0%**	**114**	**89.1%**	**14**	**10.9%**

De la misma forma fue considerado los abortos previos para lo cual se tomó solo el grupo de las multigestas (más de un embarazo), tomando en cuenta que la toxoplasmosis puede generar abortos espontáneos, el 26.6 % de las mujeres del estudio presento abortos previos, de las misma el 82.4% presento serología positiva para anticuerpos IgG específicos para *Toxoplasma gondii,* y el 17.6% presento serología negativa, el grupo de mujeres que no presento abortos previos represento 73.4% de las cuales el 91.5% dio serología positiva para toxoplasmosis y el 8.5% serología negativa, se pudo evidenciar que un porcentaje significativo de las mujeres que multigestas presento aborto previos de cada 10 mujeres del estudio alrededor 3 presentaron bortos previos.

Tabla 16: Nivel de instrucción de las mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017

	Nº Total	%	IgG (+)	%	IgG (-)	%
Primaria	73	34,0%	60	82,2%	13	17,8%
Secundaria	94	43,7%	77	81,9%	17	18,1%
Universidad	43	20,0%	37	86,0%	6	14,0%
Ninguno	5	2,3%	5	100,0%	0	0,0%
TOTAL	**215**	**100.0%**	**179**	**83,3%**	**36**	**16,7%**

En cuanto al nivel de instrucción el estudio determino que 43.7% de las mujeres gestantes curso el nivel secundario, de las cuales 81.9% presento serología positiva para anticuerpos IgG específicos para *Toxoplasma gondii* y el 18.9% serología negativa, el 34,0% curso el nivel primario, y el 82.2 % de las mismas dieron serología positivas para toxoplasma y el 17.8% serología negativa, el 20% curso el nivel universitario o superior, de las cuales el 86,0% presento serología positivas para toxoplasmosis y 14,0 % serología negativas, un porcentaje bajo el 2.3%, refirió no tener ningún grado de Instrucción, y el 100% de las mismas presentaron serología positiva para toxoplasmosis.

Tabla 17: Convivencia con animales en las mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017

	Nº Total	%	IgG (+)	%	IgG (-)	%
Gato	13	6.0%	8	61.5%	5	38.5%
Perro	57	26.5%	51	89.5%	6	10.5%
Ave	7	3.3%	6	85.7%	1	14.3%
Perro/Gato	97	45.1%	78	80.4%	19	19.6%
Otros/Ninguno	41	19.1%	36	87.8%	5	12.2%
TOTAL	**215**	**100.0%**	**179**	**83.3%**	**36**	**16.7%**

De la misma forma se consideró el tipo de animal con el cual convivían las mujeres del estudio, observando que solo el 6 % del total de las mujeres del estudio convivían solo con gatos sin otros animales, de estas 61.5% presento serología positiva para anticuerpos IgG y el 38.5% presento serología negativa. El 45.1% de las mujeres convivían con gatos y perros de las cuales el 80.4% dio serología positiva para toxoplasmosis y el 19.6% serología negativa, el 26.5% convivían solo con perros de las cuales el 89.5% dio serología positiva para toxoplasmosis y el 10.5% serología negativa, mientras que el 3.3% lo hacían solo con aves de estas el 85.7% dio serología positiva para toxoplasmosis y el 14.3% serología negativa, Finalmente del total de las mujeres del estudio 51.2% convivían con gatos, de las cuales 78.2% dieron serología positiva para toxoplasmosis y el 21.8% serología negativa. La mayor prevalencia de toxoplasmosis se observó en el grupo que convivían solo con perros 89,5%, seguido del grupo que convivían con otros animales que no eran ni gatos, perros ni aves un 87.8%. Por otro lado el grupo que convivían solo con gatos presento la menor prevalencia de toxoplasmosis solo 61.5%.

Tabla 18: Grado de cocción de la carne ingerida por las mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017

	Nº Total	%	IgG (+)	%	IgG (-)	%
Poco Cocida	19	8,8%	18	94,7%	1	5,3%
Bien Cocida	196	91,2%	161	82,1%	35	21,7%
TOTAL	**215**	**100.0%**	**179**	**83,3%**	**36**	**16,7%**

Con respecto a la variable correspondiente al grado de cocción de la carne ingerida por la población de estudio, el 91,2% de las mujeres ingerían carne bien cocida y de éstas el 82,1% presentaron serología positiva para anticuerpos IgG y 21,7% serología negativa, el 8,8% de las mujeres ingerían carne poco cocida de las cuales el 94.7% dieron serología positiva y el 5.3% serología negativas para toxoplasmosis. Se pudo evidenciar que existió una diferencia mayor al 12% en cuanto a la prevalencia de toxoplasmosis en el grupo de mujeres que consumía carne poco cocida en relación al grupo que consumían carne bien cocida.

Tabla 19: Procedencia de la carne ingerida por las mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017

	Nº Total	%	IgG (+)	%	IgG (-)	%
Res	72	33,5%	57	79,2%	15	20,8%
Ave	17	7,9%	15	88,2%	2	11,8%
Ovino/Caprino	2	0,9%	2	100,0%	0	0,0%
Variada	124	57,7%	105	84,7%	19	15,3%
TOTAL	**215**	**100.0%**	**179**	**83,3%**	**36**	**16,7%**

De total de las mujeres del estudio el 57.7% ingerían regularmente carne variada y de estas el 84.7% dieron serología positiva para toxoplasmosis y el 15,3% serología negativa, el 33,5% de las mujeres ingerían regularmente carne de res, de las mismas el 79,2 dieron serología positiva y el 20,8% serología negativa para toxoplasmosis, el 7,9% de las mujeres consumían regularmente carne de ave (gallina, otros) de las cuales el 88.2% dieron serología positiva y el 11,8% serología negativa para toxoplasmosis, finalmente el 0.9% consumían regularmente carne de ovino/caprino de estas el 100% dieron serología positiva para toxoplasmosis.

Tabla 20: Procedencia del agua consumida por las mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017

	Nº Total	%	IgG (+)	%	IgG (-)	%
Potable	66	30,7%	50	75,8%	16	24,2%
Cañería	124	57,7%	107	86,3%	17	13,7%
Pozo	15	7,0%	13	86,7%	2	13,3%
Vertiente	10	4,7%	9	90,0%	1	10,0%
TOTAL	**215**	**100.0%**	**179**	**83,3%**	**36**	**16,7%**

En cuanto a la variable origen del agua consumida se evidencio que el 57.7% de las mujeres del estudio hacían uso del agua proveniente de cañerías (agua que no proviene de en una planta potabilizadora) de las cuales 86.3% dieron serología positiva para toxoplasmosis, y 13.7% serología negativas, por otro lado el 30.7% de las mujeres hacían uso de agua potable, de las mismas el 75.8% dieron serología positiva para toxoplasmosis y el 24.2% serología negativa, finalmente el 7% de las mujeres hacían uso de agua de pozo de las cuales 86.7% dieron serología positiva para toxoplasmosis y el 13. 3% serología negativa, finalmente solo el 4,7% hacían uso de agua proveniente de vertientes y de estas el 90% dieron serología positiva para toxoplasmosis y el 10% serología negativa.

5.2 FACTORES DE ASOCIACIÓN

Tabla 21: Asociación del Grupo etario – Prevalencia de toxoplasmosis crónica en mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017

	Enfermos	Sanos	
15 a 29 años (Expuestos)	128	28	156
30 años y más (No Expuestos)	51	8	59
TOTAL	**179**	**36**	**215**

Si existe asociación entre la variable edad y la prevalencia de toxoplasmosis crónica con un **OR=** 0.72 con un **(IC 95%** 0.30 a 1.67) con un **X^2 =** 0.5917 y un valor **p chi ^{2} =** 0.4418.

- La probabilidad de no tener toxoplasmosis es de 0.72 veces en las mujeres gestantes comprendidas en el grupo etario de 15-29 años, en relación a las mujeres gestantes comprendidas el grupo etario de 30 años o más. Por los cual el tener una edad comprendida entre 15 a 29 años constituye un factor de protección para no adquirir la infección por toxoplasmosis.
- Dado que el intervalo de confianza al 95% incluye la unidad y el valor de **p chi ^{2} es mayor a 0.05** la asociación entre la edad de las mujeres gestantes y la prevalencia de toxoplasmosis crónica no es estadísticamente significativa.

Tabla 22: Asociación del área de residencia – Prevalencia de toxoplasmosis crónica en mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017

	Enfermos	Sanos	
Rural (Expuestos)	90	14	104
Urbano (No Expuestos)	89	22	111
TOTAL	**179**	**36**	**215**

Si existe asociación entre la variable área de residencia y la prevalencia de toxoplasmosis crónica con un **OR=** 1.59 con un **(IC 95%** 0.76 a 3.30**)** con un **X^2 =** 1.5571 y un valor **p chi ^{2} =** 0.2121

La probabilidad de tener toxoplasmosis es de 1.59 veces en las mujeres gestantes que residen en el área rural, en relación a las mujeres gestantes que residen en el área urbana. Por los cual el residir en el área rural constituye un factor de riesgo para adquirir la infección por toxoplasmosis

- Dado que el intervalo de confianza al 95% incluye la unidad y el valor de **p chi ^{2} es mayor a 0.05** la asociación entre el área de residencia de las mujeres gestantes y la prevalencia de toxoplasmosis crónica no es estadísticamente significativa.

Tabla 23: Asociación del nivel de Instrucción – Prevalencia de toxoplasmosis crónica en mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017

	Enfermos	Sanos	
Primaria/Ninguno (Expuestos)	65	13	78
Secundaria/Univ (No Expuestos)	114	23	137
TOTAL	**179**	**36**	**215**

No existe asociación entre la variable nivel de instrucción y la prevalencia de toxoplasmosis con un **OR=** 1.01 que es indiferente con un **(IC 95%** 0.47 a 2.12) con un **X^2 =** 0.0005 y un valor **p chi ^{2} =** 0.9817.

- Por lo cual el grado de instrucción no influye en prevalencia de toxoplasmosis crónica.

Tabla 24: Asociación de la convivencia con gatos – Prevalencia de toxoplasmosis crónica en mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017

	Enfermos	Sanos	
Gato (Expuestos)	86	24	110
Perro , ave otros (No Expuestos)	93	12	105
TOTAL	**179**	**36**	**215**

Si existe asociación entre la variable convivencia con gatos y la prevalencia de toxoplasmosis crónica con un **OR=** 0.46 con un **(IC 95%** 0.21 a 0.98**)** con un **X^2 =** 4.1597 y un valor **p chi ^{2} =** 0.0414

La probabilidad de no infectarse con toxoplasmosis es de 0.46 veces en las mujeres gestantes que conviven con gatos, en relación a las mujeres gestantes que conviven con otros animales. Por los cual el convivir con gatos constituye en un factor de protección para no adquirir la infección por toxoplasmosis.

- Dado que el intervalo de confianza al 95% no incluye la unidad y el valor de **p chi ^{2} es menor a 0.05** la asociación de convivencia con gatos y la prevalencia de toxoplasmosis crónica es estadísticamente significativa.

Tabla 25: Asociación de Grado de cocción de la carne ingerida – Prevalencia de toxoplasmosis crónica en mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017

	Enfermos	Sanos	
Poco Cocida (Expuestos)	18	1	19
Bien Cocida (No Expuestos)	161	35	196
TOTAL	**179**	**36**	**215**

Si existe asociación entre la variable grado de cocción de la carne ingerida y la prevalencia de toxoplasmosis con **OR=** 3.91 con un **(IC 95% =** 0.50 a 30.29**)** con un **p valor de test Fisher =** 0.2105**.**

- La probabilidad de tener toxoplasmosis es de 3.91 veces en las mujeres gestantes que ingieren habitualmente carne poco cocida, en relación a las mujeres gestantes que consumen habitualmente carne bien cocida.

Por lo cual el consumir habitualmente carne poco cocida constituye un factor de riesgo para adquirir la infección por toxoplasmosis.

- Sin embargo dado que el intervalo de confianza al 95% incluye la unidad y el **valor p de test Fisher es mayor a 0.05** la asociación del grado de cocción de la carne habitualmente consumida por las mujeres gestantes y la prevalencia de toxoplasmosis crónica no es estadísticamente significativa.

Tabla 26: Asociación de la fuente de consumo de agua – Prevalencia de toxoplasmosis crónica en mujeres gestantes de los municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo del departamento de Chuquisaca mayo a agosto de la gestión 2017

	Enfermos	Sanos	
Agua de pozo, vertiente (Expuestos)	22	3	25
Agua de cañería, potable (No Expuestos)	157	33	190
TOTAL	**179**	**36**	**215**

Si existe asociación entre la variable fuente de consumo de agua y la prevalencia de toxoplasmosis con **OR=** 1.51 con un **(IC 95% =** 0.43 a 5.45**)** con un **p valor de test Fisher =** 0.7753**.**

- La probabilidad de tener toxoplasmosis es de 1.51 veces en las mujeres gestantes que hacen uso de agua proveniente de pozo o vertiente, en relación a las mujeres gestantes que hacen uso de agua proveniente de cañería o potable. Por lo cual el hacer usos de agua proveniente de pozo o vertiente constituye un factor de riesgo para la infección por toxoplasmosis.
- Sin embargo dado que el intervalo de confianza al 95% incluye la unidad y el **Valor p de test Fisher es mayor a 0.05** la asociación de la procedencia del consumo de agua consumida por las mujeres gestantes y la prevalencia de toxoplasmosis crónica no es estadísticamente significativa

6 DISCUSIÓN

El presente estudio realizado mostro una prevalencia elevada de toxoplasmosis crónica en mujeres gestantes (83.3%) y una prevalencia del (0%) de toxoplasmosis aguda, observándose una asociación con la mayoría de los factores de riesgo tomados en cuenta (variables edad, área de residencia, grado de cocción de la carne ingerida y fuente de consumo de agua), sin embargo ninguna de estas variables presento asociación estadísticamente significativa pero si ciertas tendencia., Por otro lado la asociación de la variable convivencia con gatos, fue la única que mostro una asociación estadísticamente significativa pero no de la forma espera , finalmente la variable nivel de instrucción no presentó ninguna asociación

La seroprevalencia encontrada para anticuerpos IgG fue del 83.3%, una prevalencia elevada en relación a la reportada en otros países con 0.8% en Corea hasta un 75.2% en Sao Tomé y Príncipe y en América un 22,5 %, en Estados Unidos hasta 75 %, un El Salvador.[5]

Realizando una comparación con los estudios realizados en Argentina donde la seroprevalencia en embarazadas fue de 47.3%, y en el Perú de interés significativo por la cercanía geográfica, además de la similitud de costumbres, se halló positividad para IgG en el 54.9% [10] (contra el 83.03% del presente estudio)

Con relación a los estudios realizados en el país, se observó que el estudio realizado por Angélica Guzmán et al, en Santa Cruz de la Sierra, mostro una prevalencia de toxoplasmosis en mujeres gestantes del 70.4%,[8] una prevalencia inferior a la hallada en el estudio, con un número muy similar de población estudiada 213. El estudio realizado por Maria Luz Soto et al, en Riberalta Beni con una muestra de 222, mostro una prevalencia para IgG 86.04% muy similar a la encontrada en el presente estudio.[10]

En cuanto a los factores asociados a la prevalencia de toxoplasmosis estudiados en el presente estudio, este mostro que la presencia de anticuerpo IgG y el convivir con gatos tiene asociación con OR**=** 0.46 con un **(IC 95%** 0.21 a 0.98) pero este constituiría en un factor de protección, contrario a lo esperado

y lo señalado en otros estudio que señalan que el convivir o estar en contacto con gatos constituye un factor de riesgo, tal cual lo señala el estudio realizado en Riberalta - Beni con **O.R.** = 2,57 **(IC 95** 1.19 – 5.55). [8] Probablemente el resultado que se obtuvo se deba a que esta variable mostro la convivencia actual con gatos y no así la convivencia o el contacto anterior que existió. En cambio el estudio realizado de Santa Cruz mostro que no existe asociación con la variable convivencia con gatos y prevalencia de toxoplasmosis, pero si se observaron ciertas tendencias en grupos que tienen gato.[7] A sí mismo un estudio realizado en Armenia-Colombia el 2005 mostro que por lo menos el 42 % de los casos de toxoplasmosis gestacional estuvieron asociados a factores de riesgo conocidos tales como el contacto con gatos entre otros.[8]

Con respecto a la edad de las mujeres del estudio, se encontró que la media de edad fue de 25.6 muy similar a la media que se obtuvo en el estudio en Santa Cruz de la Sierra, donde fue de 26 años, y en Riberalta 23.7 Siendo la población de estudio, mujeres gestantes entre los 16 años a los 43 en Santa Cruz y en Riberalta entre los 13 a 44 años, datos similares a los de la presente estudio, mujeres entre 15 a 45 años.

En cuanto a la variable lugar de procedencia, el estudio realizado en Santa Cruz mostro que hubo mayor prevalencia de toxoplasmosis en el grupo de mujeres que reside en zona rural, 76,5 % respecto a las que residen en zona urbana, 69,5 %, [6] el precedente estudio mostro una prevalencia del 86.5% en las mujeres que provenían del área rural y un 80,2% en las del área urbana.

En relación al nivel de instrucción se encontró similitudes con el estudio realizados en Riberalta donde 33.45 % de las mujeres del estudio tenía un nivel de educación primaria y en el presente estudio el 34%, el nivel de instrucción secundario en Riberalta fue del 54.4% en el nuestro 43,7% finalmente el nivel de instrucción superior o universitaria fue el 12.1% en Riberalta y en el presente estudio 20%.[10]

Finalmente respecto a la variable fuente de consumos de agua, el estudio realizado en Riberalta mostro que el 80,6% consumían agua proveniente de pozos y/ vertientes un porcentaje bastante elevado en comparación al estudio

realizado que mostro que solo el 11.6% consumían agua provenientes de estas fuentes, el 88.4% consumen agua por cañería o potable en relación al estudio de Riberalta que mostro un porcentaje bajo sólo un 19.4%.[10.] Probablemente estas diferencias marcadas se deban a las características particulares de ambos departamentos tanto en lo geográfico como en lo cultural.

CONCLUSIONES

- Los resultados obtenidos en el presente estudio, mostraron que existe una serología positiva elevada para anticuerpos IgG específicos para *Toxoplasma gondii* 83. 3% para el período de tiempo estudiado, una prevalencia mayor a la esperada, Por otro lado el 16.7% de las mujeres gestantes del estudio dieron serología negativa para anticuerpos IgG específicos para *Toxoplasma gondii* y probablemente es te grupo se encuentre en riesgo de adquirir la infección a futuro, al no haber tenido contacto con el parásito y el riesgo es mayor si estas adquieren la infección en el periodo de embarazo.
- De igual forma se evidencio que ninguna de las mujeres gestantes del estudio presento serología positiva para anticuerpos IgM específicos para *Toxoplasma gondii* es decir que la prevalencia para toxoplasmosis aguda fue del 0% lo que señala que la infección probablemente fue adquirida antes del embarazo (etapa crónica).
- Por otra parte la mayor parte de la población estudiada: el 72.6%, se encontraba entre las edades comprendidas 15 a 29 años, el 52.6% se encontraba cursando el primer trimestre de gestación, el 51.6% residían en el área urbana, el 43. 7% cursaron hasta el nivel secundario y sólo el 2.3% no tienen ningún estudio. En cuanto a la fuente de consumo de agua el 88.4% de las mujeres del estudio consumían agua potable o por cañería y solo el 11.6% agua proveniente de vertientes, el 91.2% consumen carne bien cosida, finalmente el 51.2% convivían con gatos.
- Respecto a los factores asociados a la prevalencia de toxoplasmosis, se encontró asociación con las variables: edad con un **(OR=** 0.72 con un **IC 95%** 0.30 a 1.67, un **X^2 =** 0.59 y un valor **p chi ^{2} =** 0.44**)** , área de residencia con un **(OR=** 1.59 con un, **IC 95%** 0.76 a 3.30**,** un **X^2 =** 1.56 y un valor **p chi ^{2} =** 0.21), grado de cocción de la carne ingerida con un **(OR=** 3.91**,** con un **IC 95% =** 0.50 a 30.29, un **p valor de test Fisher =** 0.21) y fuente de consumo de agua con un **(OR=** 1.51, con un **IC 95% =** 0.43 a 5.45**,** un **p valor de test Fisher =** 0.77)**.** Sin embargo dado que en estas variables el intervalo de confianza al 95% incluye la unidad

estas no son estadísticamente significativas. Por otro lado la variable convivencia con gatos mostro un **(OR=** 0.46, con un **IC 95%** 0.21 a 0.98**,** un **X^2 =** 4.16 y un valor **p chi ^{2} =** 0.04**)**, y al no incluir el intervalo de confianza al 95% la unidad, esta variable es estadísticamente significativa, sin embargo esta variable constituiría un factor de protección contrario a lo esperado. Probablemente debido a que la variable muestra la convivencia actual con gatos y no así la convivencia o el contacto que existió antes de los embarazos.

- En cuanto a la variable nivel de instrucción no se encontró asociación estadística con un **(OR=** 1.01 que es indiferente con un **IC 95%** 0.47 a 2.12, un **X^2 =** 0.0005 y un valor **p chi ^{2} =** 0.9817) por lo cual el grado de instrucción no influye en la prevalencia de toxoplasmosis crónica.
- Es importante señalar que el 84.4% de las mujeres del estudio hacían uso del agua proveniente de cañería y fuente potable, en el primero de los casos el agua es almacenada en tanques y clorada con hipoclorito de calcio de forma discontinua, similar al tratamiento que recibe la fuente de agua potable en estos municipios. A si mismo de los tres municipios solo el centro poblado del municipio de Monteagudo cuenta con una planta de tratamiento de agua de uso humano, el resto de los municipios cuentan con tanques de almacenamiento tanto en los centros poblados como en gran parte de sus comunidades. Sin embargo en ambas fuentes de consumos de agua los controles relizados son los básicos, por lo cual considerando estos aspectos existe la `posibilidad que la variable agua tenga una importancia significativa como factor para la prevalencia de toxoplasmosis, tomando en cuenta que estos tanques de almacenamiento de agua pueden llegar a contaminarse con agentes externos de forma accidental o casual, y el mismo amerita ser objeto de estudios profundos que determinar ello.
- Finalmente dada la alta prevalencia encontrada en el presente estudio (una de las mayores a nivel mundial), es de interés el estudio y las medidas de diagnóstico y prevención en el grupo de inmunodeprimidos,

por la reactivación que puede existir y la sintomatología severa que puede presentar en este grupo en particular.

RECOMENDACIONES

- Tomando en cuenta la elevada prevalencia de toxoplasmosis reportada en el presente estudio (una de las mayores a nivel mundial), es indispensable fortalecer a través de los diferentes niveles de competencia (Nacional, Departamental y Municipal) la vigilancia y el manejo integral de la toxoplasmosis
- Resulta primordial el promover la prevención de la toxoplasmosis con participación activa y permanente de todos los actores e instancias competentes.
- Se debe continuar con nuevas investigaciones que abarquen una mayor población de estudio, que profundice en ciertos factores que pueden ser determinantes para la prevalencia de toxoplasmosis (fuente de agua), se analice otros nuevos factores de riesgo, que permitan generar un mayor conocimiento de la prevalencia de toxoplasmosis en nuestro contextos y a partir de ello desarrollar mecanismo de prevención.
- Se debe normar a la brevedad posible la vigilancia epidemiológica y el manejo integral de la toxoplasmosis, y esta bebe ser una tarea prioritaria de todos los niveles de competencia, principalmente el nivel nacional garantizando los insumos y recursos necesarios para hacer frente a esta problemática que constituye un verdadero problema de salud pública.
- Finalmente resulta necesario, el fortalecer el diagnostico, manejo y la prevención de la toxoplasmosis en el grupo de paciente inmunodeprimidos por la posible reactivación de la infección como tal, sobre todo tomando en cuenta la sintomatología severa que pueden desarrollarla este grupo en particular.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFÍA

1. Palmezano JM, Plazas LK, Rojas D. Infección por toxoplasma panorama actual. Spei Domus [Internet]. 2015 [Consultado 20 de Dic 2018]; 11(22):47-56. Disponible en: https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:PVI4u9pHVcoJ:https://pdfs.semanticscholar.org/ad3c/f170e0d548fce8085b7207ba8082bf2abd24.pdf+&cd=9&hl=es&ct=clnk&gl=bo.
2. Garcia P, Chavia L, Uribarren T. Toxoplasmosis. Parast [Internet]. 2019 [Consultado 17 de Feb 2019]; Disponible en: http://microypara.facmed.unam.mx/?page_id=1573
3. Atias A, Thiermann E. Toxoplasmosis. En: Atias A, editor. Parasitología Medica 3 ª ed. Santiago Chile: Publicaciones Técnicas Mediterráneo Ltda; 2001; p. 265-279
4. Rosso F, Agudelo A, Isaza A, Montoya JG. Toxoplasmosis congénita aspectos clínicos y epidemiológicos de la infección durante el embarazo. Colmb Med [Internet]. 2007 [Consultado 20 de Dic 2018]; 38(3):316-337. Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/cm/v38n3/v38n3a14.pdf.
5. Díaz L, Zambrano B, Chacón G, Rocha A, Díaz S. Toxoplasmosis y embarazo Rev Obstet Ginecol Venez [Internet]. 2010. [Consultado 20 de Dic 2018]; 70(3): [aprox. 10 p.] Disponible en: http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322010000300006
6. Grover P. Norma nacional de diagnóstico manejo vigilancia epidemiológica, prevención y control de la toxoplasmosis aguda y toxoplasmosis congénita. 1 ª ed. La Paz: Ministerio de Salud y Deportes; 2015
7. Nash JQ, Chissel S, Jones J, et al. Factores de riesgo para la toxoplasmosis en las mujeres embarazadas de Kent Reino Unido. SIIC [Internet]. 2002. [Consultado 15 Dic 2018]; [aprox. 11 p.]; Disponible en: http://www.bago.com/BagoArg/Biblio/infectoweb384.htm
8. Christian A. López-C, Julieth D, Jorge E. Gómez-M, et al. Factores de Riesgo en mujeres embarazadas, infectadas por Toxoplasma gondii en

Armenia Colombia. Rev. Salud pública. [Internet]. 2005. [Consultado 20 Dic. 2018]; 7(2): 180-190. Disponible en: http://www.scielosp.org/pdf/rsap/v7n2/v7n2a06.pdf

9. Angélica G, Luis E, José L, Melania M, Elthy G, Yelin R, et al. Seroprevalencia de toxoplasmosis y factores asociados a su transmisión en gestantes. Centro de investigación educación y servicios de salud, Santa Cruz de la Sierra. Rev. enferm. infecc. trop. [Internet].2016.[Consultado 20 Dic. 2018]; 1(1): [aprox. 5 p.]; Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?pid=S2074-46252009000100011&script=sci_arttext
10. Soto S, María Luz S, Perez P,Tomas et al. Seroprevalencia de la toxoplasmosis y factores relacionados con la transmisión de la enfermedad en mujeres gestantes que acuden al Hospital Materno Infantil y centros de salud de primer nivel de Riberalta Beni Bolivia. [tesis] 2014 Universidad de San Andres; 2014. Disponible en: https://pdfs.semanticscholar.org/7fb4/bee1a41f09cf0be976ffab522b003f539284.pdf
11. Torgerson PR, Pierpaolo MC. La carga global de la toxoplasmosis congénita una revisión sistemática recopilación de artículos. Boletín OMS [internet]. 2013 [Consultado 17 Sep. 2016]; 91 (7): 465-544. Disponible en: http://www.who.int/bulletin/volumes/91/7/12-111732-ab/es/
12. Botero D, Restrepo M. Toxoplasmosis. En: Botero D, Restrepo M, editores. Parasitosis Humanas. 6ª ed. Medellín Colombia: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2012; p. 351-374.
13. Eberhad M, Jones J, Meslin H, Nielsen V, Knapen F. Toxoplasmosis En: David L, Heymann, editores. El control de las enfermedades trasmisibles. 19ª ed.Whashinton: Organización Panamericana de la Salud-Organización Mundial de la Salud; 2011; p.722-727.
14. Kami K, Lloyd HK. Dan LL. Infección por *Toxoplasma gondii*. En: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson L, Loscalzo, editores.

Harrison Principios de Medicina Interna 18ª ed. McGRAW-HILL/ INTERAMERICANA EDITORES, S. A. de C. V; 2012; p. 1722-1729.

15. Glavan R, Mondragón F. Toxoplasmosis Humana 1ª ed. Guadalajara Mexico: ECORFAN 2017.
16. Sánchez R, Couret MP, Ginorio D, Nodarse A, Sánchez N, Soler I, et al. Toxoplasmosis y embarazo. rev. cubana obstet. ginecol La habana [Internet]. 2012 [Consultado 22 Ene. 2019]; 38 (1): [aprox. 6 p.]; Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2012000100012
17. Baquero F, Del Castillo F , Fuentes I , Goncé A , Fortuny C , de la Calle M, et al. Guía de la Sociedad Espanola de infectología pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita Madrid [Internet]. 2013 [Consultado 22 Ene. 2019]; 79(2): 65-132 Diponible en: https://www.analesdepediatria.org/es-guia-sociedad-espanola-infectologia-pediatrica-articulo-S1695403312005413
18. Saavedra R. Toxoplasmosis. En: Becerril MA, editor. Parasitología Medica 4ª ed. Mexico: McGRAW-HILL/INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V; 2014 p. 139-145.
19. Martinez ME, Palomeque KI. Seroprevalencia anti toxoplasma gondii y factores de riesgo asociados en embarazadas atendidas en el centro de salud pumapungo cuenca. [tesis] 2015 Universidad de cuenca Facultad de ciencias médicas Escuela de medicina 2016 Disponible http://dspace.ucuenca.edu.ec/bitstream/123456789/24225/1/TESIS.pdf.
20. Garcia JA. Toxoplasma, Pneumocystis, Isospora, Sarcocystis y Cryptosporidium. En: A. Pumarola A, Rodríguez A, García JA, Piedrola G. editores. Microbiología y Parasitología Médica. 2ª ed. Barcelona – Madrid: Salvat Editores, S. A; 1987 p. 844-852.
21. Giraldo M. Toxoplasmosis. Medicina & Laboratorio Modulo 12 Parasitología [Internet]. 2008 [25 feb. 2019]; 14 (7-8): 359-375

Disponible en; https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2008/myl087-8c.pdf

22. Carlos A, Olaya U, Diego F. Guía de práctica clínica para diagnóstico para el diagnóstico y manejo de toxoplasma gestacional Rev obstet ginecol colomb [Internet]. 2003 [Consultado 25 Feb. 2019]; 54(3): 164-170. 2003 Disponible en: http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v54n3/v54n3a04.pdf
23. Diaz Z, Maurillo L, Soto M, Zavala R, Aponte M, Escobar Y, et al. Diagnóstico de la Toxoplasmosis en la mujer embarazada y en el recién nacido. Rev trib invest [Internet]. 2010 [Consultado 25 Feb. 2019]; 11(1-2): 27-29. Disponible en: https://www.tribunadelinvestigador.com/ediciones/2010/1-2/art-8/
24. Montoya MT, Gomez JE, Castaño JC, Marx C, Aubert D, Bonhomme A, et al. Avances diagnósticos en toxoplasmosis PCR, nuevos marcadores de infección evolutiva y otras técnicas Laboratorio de Parasitología del Hospital Maison Blanche, Centro Hospitalario Universitario, Reims-Francia. Act. med colmb [Internet]. 1996 [Consultado 30 May. 2019]; 21(3): 127-137. Disponible en: http://www.actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/03-1996-05-Avances_diagnosticos.pdf
25. Durlach R, Kaufer F, Carral L, Freuler C, Ceriotto M, Rodriguez M, et al. Consenso argentino de toxoplasmosis congénita Buenos Aires Art esp. [Internet]. 2008 [Consultado 30 May. 2019]; 68(1): 75-87. Disponible en: http://fundasamin.org.ar/newsite/wp-content/uploads/2011/08/Consenso-Argentino-de-Toxoplasmosis-Congenita.pdf
26. Matas L. Toxoplasmosis diagnóstico serológico en las gestantes Badalona Barcelona. Cont calid SEIMC. [Internet]. [Consultado 30 May. 2019] 1(1) 1-6. Disponible en: https://www.seimc.org/contenidos/ccs/revisionestematicas/serologia/Toxogest.pdf.

27. Educa [internet]. Municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo [actualizado 29 de Sep; citado 03 Oct 2016]. [Aprox 6 pantallas]. Disponible en: http://www.educa.com.bo/geografia/tarabuco-municipio-de-yamparaez
28. Fichas estadísticas municipales de información – FEMI. [internet]. Municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo [actualizado 28 de Mar 2014; 55-6: 87-6: 97-6; citado 9 Oct 2016]. [aprox 6 pantallas]. Disponible en: http://www.conexion.org.bo/uploads/CHUQUISACA.pdf
29. Climate-Data. Org. [Internet]. Municipios de Tarabuco, Padilla y Monteagudo [actualizado 20 de Mar 2014; citado 30 May. 2019]. [aprox 3 pantallas].Disponible en: https://es.climate-data.org/america-del-sur/bolivia/chuquisaca/padilla-60212/
30. Ensayo inmunoenzimático (ELISA) para la detección de anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma gondii* y avidez. Wiener Laboratorios S.A.I.C [Internet]. 2000 [Consultado 30 May. 2019]; 1-7. Disponible en: https://www.wiener-lab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/toxotest_igg_elisa_sp.pdf
31. Ensayo inmunoenzimático (ELISA) para la detecciónde anticuerpos IgM anti *Toxoplasma gondii.* Wiener Laboratorios S.A.I.C [Internet]. 2000 [Consultado 30 May. 2019]; 1-4. Disponible en: https://www.wiener-lab.com.ar/VademecumDocumentos/Vademecum%20espanol/toxotest_igm_elisa_sp.pdf

ANEXOS

Anexo 1: Ficha Individual de Vigilancia de Toxoplasmosis Mujeres Gestantes

UNIDAD DE EPIDEMIOLOGIA
ÁREA CONTROL DE BROTES Y ENFERMEDADES ZOONOTICAS
LABORATORIO DEPARTAMENTAL DE REFERENCIA
FICHA INDIVIDUAL DE VIGILANCIA DE TOXOPLASMOSIS MUJERES GESTANTES

SERVICIO DEPARTAMENTAL DE SALUD DE CHUQUISACA RED DE SALUD..... Nº

Municipio: ..... Establecimiento de salud: ..... Fecha de registro / /

Nombre de la paciente: ..... Edad: ..... Sem. Gestación: .....

Estado Civil: Casada ☐ U. Estable ☐ Soltera ☐ Viuda ☐

I. PROCEDENCIA

Urbano ☐ Rural ☐ Municipio: ..... Domicilio: ..... Teléfono: .....

II. ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA

Nº de Embarazos ☐ Nº de Partos ☐ Nº Fracasos ☐ Diag. previo de Toxoplasmosis **SI** **NO** Fecha / /

Nivel de Educación: Primaria ☐ Secundaria ☐ Técnico/Licenciatura ☐ Ninguno ☐

Animales en el Domicilio **SI** **NO** Gato ☐ Perro ☐ Aves ☐ _____ Otro ☐ _____

Grado de cocción de carne ingerida: Poco o mal cocida ☐ Bien cocida ☐ **Tipo de carne:** _____

Consumo de Agua: Potable ☐ Por Cañería ☐ Pozo ☐ Vertiente ☐

III. SOLICITUD LABORATORIO MUNICIPIO	III. SOLICITUD LABORATORIO DEPTA. REFERENCIA
ELISA CONVENCIONAL ☐ Fecha / /	ELISA TERCERA GENERACION ☐ Fecha / /
..... Firma y Sello Solicitante	..... Firma y Sello Solicitante

IV. DIGNOSTICO LABORATORIAL: MUNICIPIO

Serologia: IgG Positivo ☐ IgG Negativo ☐ IgM Positivo ☐ IgM Negativo ☐ Fecha / /

SELLO FIRMA

IV. DIGNOSTICO LABORATORIAL: LOBORATORIO DEPARTAMENTAL DE REFERENCIA

Serologia: IgG Positivo ☐ IgG Negativo ☐ IgM Positivo ☐ IgM Negativo ☐ Fecha / /

SELLO FIRMA

OBSERVACIONES:

ÁREA DE CONTROL DE BROTES Y ENFERMEDADES ZOONOTICAS AVENIDA JAPON Nº 10 EDIFÍCIO DEL PAI TEL- FAX: 464- 36621

Anexo 2: Hoja de Registro

HOJA DE REGISTRO

DATOS GENERALES										ANTECEDENTES DE IMPORTANCIA					DIAGNOSTICO			
															Municipio		Lab. Ref. Dep.	
Nº	AÑO	SEDES	MUNICIPIO	ESTABLECIMIENTO DE SALUD	FECHA DE REGISTRO	APELLIDO PATERNO,APELLIDO MATERNO NOMBRES	EDAD	SEM. DE GESTACION	PROCEDENCIA	ESTADO CIVIL	NIVEL DE EDUCCION	TENENCIA DE ANIMALES	COCCION DE CARNE INGERIDA	USO DE BAÑO	IgG	IgM	IgG	IgM
1																		
2																		
3																		
4																		
5																		
6																		
7																		
8																		
9																		
10																		

Anexo 3: Toxotest IgG ELISA

Toxotest IgG

ELISA (+Avidity)

Ensayo inmunoenzimático (ELISA) para la detección de anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma gondii* y avidez

SIGNIFICACION CLINICA

La toxoplasmosis es una enfermedad infecciosa del hombre y de los animales, de distribución universal, cuyo agente etiológico es un parásito intracelular obligado, el *Toxoplasma gondii*.
Es una enfermedad generalmente benigna y asintomática en individuos inmunocompetentes, convirtiéndose en una seria complicación en pacientes inmunocomprometidos.
Cuando la infección se adquiere durante la gestación, existe un alto riesgo de infección del feto, pudiendo provocar abortos o lesiones graves en el mismo. Las lesiones provocadas en el feto son más severas cuanto más temprana en el embarazo sea la infección materna.
Si al determinar IgG e IgM anti-*Toxoplasma gondii*, ambos están aumentados, no es posible definir si se trata de una infección aguda, dado que la IgM puede resultar de una infección que transcurre desde hace meses. Como la fuerza de la unión antigeno-anticuerpo de las IgG aumenta en el curso de una infección, la determinación de este parámetro (llamado avidez) puede correlacionarse directamente con el tiempo del evento de la infección.
De todas maneras, los datos clínicos son los definitivos para diagnosticar si una infección es reciente o crónica.

FUNDAMENTOS DEL METODO

La muestra diluida se coloca en la policubeta, cuyos pocillos se encuentran sensibilizados con antigenos de *T. gondii*. Si la muestra contiene anticuerpos especificos, estos formarán complejos con los antigenos y permanecerán unidos a la fase sólida. La fracción no unida se elimina por lavado y luego se agrega el conjugado que reacciona especificamente con los anticuerpos anti-*T. gondii* inmunocapturados. El conjugado no unido se elimina por lavado. La presencia de peroxidasa unida al complejo se revela mediante el agregado del sustrato cromogénico, tetrametilbencidina. Las muestras reactivas desarrollan color celeste. La reacción enzimática se detiene mediante el agregado de ácido sulfúrico, produciendo un viraje del color celeste al amarillo. La intensidad del color medido en espectrofotómetro a 450 y 405 nm será directamente proporcional a la concentración de IgG anti-Toxoplasma gondii en calibradores y muestras.
Cuando se determina avidez, es posible distinguir los anticuerpos de baja afinidad producidos en un periodo temprano de la enfermedad de aquellos con una mayor afinidad de unión que reflejan una inmunidad preexistente. Para ello se coloca la muestra en contacto con un reactivo disociante capaz de disociar las uniones de baja avidez de los anticuerpos unidos al antígeno de la placa. Por comparación de reactividad con anticuerpos no tratados con el reactivo disociante es posible discriminar los dos tipos de anticuerpos (baja o alta avidez).

REACTIVOS PROVISTOS

Policubeta Sensibilizada: pocillos recubiertos con antigenos de *T. gondii*.
Diluyente de Muestra: buffer salino con tensioactivo. Color violeta.
Conjugado Concentrado: anticuerpo monoclonal anti-IgG humana conjugado con peroxidasa (10x). Color rojo.
Diluyente de Conjugado: buffer salino con proteinas.
Revelador: solución de tetrametilbencidina y peróxido de hidrógeno.
Stopper: ácido sulfúrico 2 N.
Buffer de Lavado Concentrado: buffer salino con tensioactivo (25x). Color verde.
Calibradores 1 a 3: IgG anti-*Toxoplasma gondii* en suero matriz con concentraciones: 15, 60 y 240 UI/ml. Los calibradores han sido ajustados según el 2º Estándar Internacional (SSI), 1980.
Control Negativo: solución proteica no reactiva para IgG anti-*Toxoplasma gondii*.
Reactivo Disociante: solución de urea 6 M.

REACTIVOS NO PROVISTOS

Agua destilada o desionizada

MATERIAL REQUERIDO (no provisto)

- Micropipetas para medir los volúmenes indicados.
- Estufa a 37ºC.
- Reloj alarma o cronómetro.
- Sistema de lavado de policubetas (manual o automático).
- Espectrofotómetro para lectura de policubetas.

PRECAUCIONES

Para obtener resultados correctos y reproducibles:

- No intercambiar reactivos de distintos lotes.
- Evitar tocar las paredes de los pocillos con los tips.
- Las policubetas deben incubarse en estufa. No usar baño de agua.
- Asegurarse que los reactivos estén perfectamente a temperatura ambiente antes de realizar la prueba.
- Usar agua destilada o desionizada, perfectamente limpia.
- Utilizar material limpio, libre de metales o agentes oxidantes.
- Evitar la contaminación del conjugado (10x y 1x) con aerosoles, saliva, etc.
- No modificar la técnica de ensayo en tiempos y temperatura del ensayo.

Para impedir la contaminación personal y del medio ambiente:
- Los reactivos son para uso diagnóstico "in vitro".
- Todas las muestras de pacientes deben manipularse como si fueran capaces de transmitir infección.
- Los calibradores han sido examinados para antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) y anticuerpos contra el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) y hepatitis C (HCV), encontrándose no reactivos. Sin embargo, se recomienda manipularlos con las precauciones requeridas para muestras potencialmente infecciosas.
- Evitar contacto del ácido sulfúrico (Stopper) con piel y mucosas. Si esto ocurre enjuagar con abundante agua. H315 + H320: Provoca irritación cutánea y ocular. H314: Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares graves. P262: Evitar el contacto con los ojos, la piel o la ropa. P305 + P351 + P338: EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Enjuagar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir enjuagando. P302 + P352: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con agua y jabón abundantes. P280: Llevar guantes/prendas/gafas/máscara de protección.
- Evitar el derrame de líquidos y formación de aerosoles.
- Los líquidos de desecho pueden ser desinfectados con hipoclorito de sodio (concentración final 5%) durante por lo menos 60 minutos.
- No pipetear con la boca. Usar guantes descartables y protección en los ojos durante la manipulación de las muestras y reactivos del ensayo.
- Todos los reactivos y las muestras deben descartarse de acuerdo a la normativa vigente.

PREPARACION DE LOS REACTIVOS

Buffer de Lavado: a baja temperatura los componentes del reactivo concentrado pueden precipitar. En tal caso, llevar la solución a 37ºC hasta disolución completa. Para la obtención del buffer de lavado listo para usar, diluir una parte de Buffer de Lavado Concentrado (25x) con 24 partes de agua destilada o desionizada. Ej.: 20 ml con 480 ml para una policubeta.

Conjugado: diluir una parte de Conjugado Concentrado (10x) con 9 partes de Diluyente de Conjugado (ej.: ver tabla siguiente con volumen requerido de Conjugado Concentrado y Diluyente de Conjugado):

Nº de Pocillos	Conjugado concentrado	Diluyente de conjugado
8	100 µl	0,9 ml
16	200 µl	1,8 ml
24	300 µl	2,7 ml
32	400 µl	3,6 ml
96	1200 µl	10,8 ml

Policubeta sensibilizada, Diluyente de Muestra, Diluyente de Conjugado, Revelador, Stopper, Reactivo Disociante, Calibradores y Control Negativo: listos para usar.

ESTABILIDAD E INSTRUCCIONES DE ALMACENAMIENTO

Los Reactivos Provistos son estables en refrigerador (2-10ºC) hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja. No congelar.

Buffer de Lavado Concentrado y Stopper: se pueden conservar a temperatura entre 2 y 25ºC.

Buffer de Lavado (1x): una vez diluido es estable 3 meses a temperatura entre 2 y 25ºC.

Conjugado: una vez diluido es estable 6 horas a temperatura entre 2 y 25ºC.

Policubeta Sensibilizada: no abrir el sobre hasta el momento de usar, ni antes que haya tomado temperatura ambiente. Las tiras no utilizadas deben conservarse a 2-10ºC dentro del sobre con desecante bien cerrado. Las tiras conservadas en estas condiciones pueden ser utilizadas dentro de los 4 meses posteriores mientras no supere la fecha de vencimiento indicada en la caja.

MUESTRA

Suero o plasma

a) Recolección de muestra: obtener de la manera habitual.

b) Aditivos: no se requieren para suero. Para las muestras de plasma se puede emplear heparina, citrato o EDTA como anticoagulante.

c) Sustancias Interferentes conocidas: no se ha observado interferencia con muestras que contienen hasta 30 mg/dl de bilirrubina, 50 mg/dl de ácido ascórbico, 1500 mg/dl de triglicéridos o 300 mg/dl de hemoglobina. Muestras conteniendo partículas deberán clarificarse mediante centrifugación.

d) Estabilidad e instrucciones de almacenamiento: la muestra se debe conservar refrigerada (2-10ºC). En caso de no realizar el análisis dentro de las 72 horas se debe congelar a -20ºC. No es recomendable realizar múltiples ciclos de congelamiento y descongelamiento. En caso de utilizar muestras congeladas, éstas deben ser homogeneizadas y centrifugadas antes de su uso.

La inactivación por calor puede afectar el resultado.

No utilizar muestras con contaminación microbiana.

PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO

1- Llevar a temperatura ambiente los reactivos y las muestras antes de iniciar la prueba.

2- Colocar en el soporte de tiras, el número de pocillos requeridos para la cantidad de determinaciones a realizar

3- Diluir la muestra 1:101 con el Diluyente de Muestra, colocando 10 µl de muestra y 1000 µl de diluyente (en tubo). Los Calibradores y el Control Negativo no deben ser diluidos.

4- Pipetear 100 µl de Controles o Calibradores y de las muestras diluidas.

5- Para evitar la evaporación, cubrir la placa con la cinta autoadhesiva provista, e incubar 30 ± 2 minutos a 37ºC ± 1ºC. En forma paralela, preparar el conjugado diluido (ver tabla en PREPARACION DE LOS REACTIVOS).

6- Después de la incubación eliminar el líquido de cada pocillo por completo. Lavar 5 veces según instrucción de lavado (ver PROCEDIMIENTO DE LAVADO).
7- Agregar 100 µl de Conjugado. Homogeneizar con pequeños golpecitos laterales durante 5 segundos. Para evitar la evaporación cubrir la policubeta con cinta autoadhesiva.
8- Incubar 30 ± 2 minutos a 37ºC ± 1ºC.
9- Lavar 5 veces según instrucción de lavado.
10- Dispensar 100 µl del Revelador. Homogeneizar con pequeños golpecitos laterales durante 5 segundos
11- Incubar 30 ± 2 minutos a temperatura ambiente (18-25ºC), protegido de la luz.
12- Agregar 100 µl de Stopper
13- Leer absorbancia en espectrofotómetro en forma bicromática a 450/620-650 nm o a 450 nm.
En caso de absorbancias elevadas (por encima del valor máximo de lectura del espectrofotómetro usado) leer a 405/620-650 nm. Esto permite un mayor rango de la curva.

ESTABILIDAD DE LA MEZCLA DE REACCION FINAL
El color de la reacción es estable durante 10 minutos, por lo que los resultados deben leerse dentro de ese lapso.

PROCEDIMIENTO DE LAVADO
Eliminar el líquido de los pocillos por aspirado o volcado. Los pocillos se lavan con 350 µl de Buffer de Lavado diluido. Evitar desbordes de líquido. La solución de lavado debe estar en contacto con los pocillos entre 30 y 60 segundos. Garantizar que luego del último lavado no quede líquido residual. Realice un doble aspirado para eliminar el excedente de buffer. También se puede invertir la placa sobre papel absorbente y golpearla varias veces, de lo contrario podrán obtenerse resultados erróneos.

Nota: el procedimiento de lavado es crítico para el resultado del ensayo. Si queda Buffer de Lavado en el pocillo o si los pocillos no están completamente llenos se obtendrán resultados erróneos. No dejar que los pocillos se sequen durante el procedimiento.

RESUMEN DEL PROCEDIMIENTO

ETAPA	PROCEDIMIENTO
Dilución de la Muestra	10 µl de muestra en 1000 µl de Diluyente de Muestra
Muestras	Agregar 100 µl de Muestra diluida, CN y calibradores
Incubación	Incubar durante 30 ± 2 minutos a 37ºC ± 1ºC
Lavado	Lavar cada pocillo con 350 µl de Buffer de Lavado (5 veces)
Dilución del conjugado	Preparación del conjugado (1x)
Conjugado	Agregar 100 µl de Conjugado diluido
Incubación	Incubar durante 30 ± 2 minutos a 37ºC ± 1ºC
Lavado	Idem al lavado anterior
Revelado	Agregar 100 µl de Revelador
Incubación	Durante 30 ± 2 minutos entre 18-25ºC
Detención	Agregar 100 µl de Stopper
Lectura	Leer en espectrofotómetro

CALCULO DE RESULTADOS
Ensayo cualitativo
Se debe considerar la densidad óptica del Control Negativo y del Calibrador de 15 UI/ml (considerado cut-off). La presencia o ausencia de anticuerpos IgG de *Toxoplasma gondii* se define por comparación con la absorbancia del Calibrador Cut-off. Las muestras con una densidad óptica menor que la del Calibrador de 15 UI/ml son consideradas no reactivas para anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii*. Las muestras con una densidad óptica mayor que la del Calibrador Cut-off son consideradas reactivas para anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii*.

Ensayo cuantitativo
El Control Negativo se toma como el primer punto de la curva de calibración (0 UI/ml).

Dibujar la curva de calibración colocando la concentración del calibrador en el eje de las x y las absorbancias obtenidas para cada calibrador en el eje de las y. Las concentraciones en UI/ml correspondientes a cada muestra se obtienen por interpolación a las absorbancias de cada calibrador.
Las muestras con valores de IgG por debajo de 15 UI/ml deben considerarse no reactivas para anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma gondii*.
Las muestras con valores de IgG por encima de 15 UI/ml deben considerarse reactivas para anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma gondii*.

Ejemplo de cálculo:
Los valores siguientes deben tomarse solo como ejemplo y no ser usados en lugar de datos experimentales:

Descripción	Absorbancia (450-620 nm)	Anti-IgG anti-*Toxoplasma gondii*	Absorbancia (405-620 nm)
Control Negativo	0,010	0 UI/ml	0,011
Calibrador 1	0,325	15 UI/ml	0,108
Calibrador 2	1,502	60 UI/ml	0,445
Calibrador 3	3,351	240 UI/ml	0,982
Muestra	1,230	50 UI/ml	0,408

Al interpolar sobre la curva de calibración la muestra dosada resulta en un título de IgG anti-*Toxoplasma gondii* de 50 UI/ml.

CRITERIOS DE VALIDACION DEL ENSAYO

El ensayo se considera válido si se cumplen simultáneamente las siguientes condiciones(con lectura a 450-620 nm):

1- La absorbancia del Control Negativo debe ser ≤ 0,100.
2- La absorbancia del Calibrador 1 (15 UI/ml)/Absorbancia Control Negativo > de 6
3- La absorbancia del Calibrador 3 (240 UI/ml)/Absorbancia Calibrador 15 UI/ml > de 6

Si una de estas condiciones no se cumple, repetir el ensayo. Recordar que las lecturas obtenidas dependerán de la sensibilidad del aparato empleado.

INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

Muestras No Reactivas: son consideras negativas para anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma gondii*.

Muestras Reactivas o dudosas: son consideradas positivas para anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma gondii*.
Muestras sucesivas del mismo paciente pueden compararse solo si son testeadas en el mismo ensayo. En este caso una absorbancia aumentada en un 60% en la segunda muestra puede considerarse como una indicación significativa de infección reciente o en progreso. Si es así, se deben testear IgM especificas.

Toda muestra inicialmente reactiva debe ser repetida por duplicado. Si una o ambas repeticiones dan positivas, la misma debe considerarse reactiva.

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

Ver Sustancias Interferentes conocidas en Muestra.

PROCEDIMIENTO PARA DETERMINAR AVIDEZ

Se debe pipetear muestras, Calibrador 2 (Control) y blanco de muestra por duplicado.

1- Llevar a temperatura ambiente los reactivos y las muestras antes de iniciar la prueba.
2- Colocar en el soporte de tiras, el número de pocillos requeridos para la cantidad de determinaciones a realizar, incluyendo dos pocillos para el Control.
3- Diluir la muestra 1:101 con el Diluyente de Muestra, colocando 10 µl de muestra y 1000 µl de diluyente (en tubo).
El Calibrador no debe ser diluido.
4- Pipetear 100 µl de Calibrador 2, de las muestras diluidas y del blanco (Diluyente de Muestra) en dos pocillos paralelos:
En los pocillos A1/A2 colocar el Calibrador 2 (Control de corrida).
En los pocillos B1/B2 colocar Diluyente de Muestra (blanco de corrida).
En los pocilos C1/C2 colocar la primera muestra diluida
En los pocillos D1/D2 colocar la segunda muestra diluida, etc
5- Para evitar la evaporación, cubrir la placa con la cinta autoadhesiva provista, e incubar 30 ± 2 minutos a 37ºC ± 1ºC.
6- Después de la incubación eliminar el liquido de cada pocillo por completo. Lavar 5 veces según instrucción de lavado (ver Procedimiento de Lavado).
7- Agregar 100 µl de Reactivo Disociante en los pocillos A1, B1, C1, D1 etc
Agregar 100 µl de Diluyente de Muestra en los pocillos A2, B2, C2, D2 etc.
Homogeneizar con pequeños golpecitos durante 5 segundos
8- Para evitar la evaporación, cubrir la placa con la cinta autoadhesiva provista, e incubar 30 ± 2 minutos a 37ºC ± 1ºC.
En forma paralela, preparar el conjugado diluido (ver tabla en PREPARACION DE LOS REACTIVOS).
9- Después de la incubación eliminar el liquido de cada pocillo por completo. Lavar 5 veces según instrucción de lavado (ver Procedimiento de Lavado).
10- Agregar 100 µl de Conjugado y homogeneizar con pequeños golpecitos laterales durante 5 segundos.
Para evitar la evaporación cubrir la policubeta con cinta autoadhesiva.
11- Incubar 30 ± 2 minutos a 37ºC ± 1ºC.
12- Lavar 5 veces según instrucción de lavado.
13- Dispensar 100 µl de Revelador.
Homogeneizar con pequeños golpecitos laterales durante 5 segundos.
14- Incubar 30 ± 2 minutos a temperatura ambiente (18-25ºC), protegido de la luz.
15- Agregar el 100 µl de Stopper
16- Leer absorbancia en espectrofotómetro en forma bicromática a 450/620-650 nm o a 450 nm.
En caso de absorbancias elevadas (por encima del valor máximo de lectura del espectrofotómetro usado) leer a 405/620-650 nm. Esto permite un mayor rango de la curva.

ESTABILIDAD DE LA MEZCLA DE REACCION FINAL

El color de la reacción es estable durante 10 minutos.

PROCEDIMIENTO DE LAVADO

Ver procedimiento de lavado anterior.

Nota: el procedimiento de lavado es crítico para el resultado del ensayo. Si queda buffer de lavado en el pocillo o si los pocillos no están completamente llenos se obtendrán resultados erróneos. No dejar que los pocillos se sequen durante el procedimiento. Los lavadores automáticos deben ser enjuagados con agua destilada o desionizada al final del día para evitar obstrucciones debido a las sales presentes en el Buffer de Lavado.

RESUMEN DEL PROCEDIMIENTO

ETAPA	PROCEDIMIENTO
Dilución de la Muestra	10 µl de muestra en 1000 µl de Diluyente de Muestra
Muestras	Agregar 100 µl de Muestra diluida por duplicado, Control, Blanco
Incubación	Incubar durante 30 ± 2 minutos a 37ºC ± 1ºC
Lavado	Lavar cada pocillo con 350 µl de Buffer de Lavado (5 veces)
Avidez	Agregar 100 µl Reactivo Disociante a 1 hilera de pocillos Agregar 100 µl de Diluyente de Muestra a la otra hilera
Incubación	Incubar durante 30 ± 2 minutos a 37ºC ± 1ºC
Lavado	Idem al lavado anterior
Dilución del conjugado	Preparación del Conjugado (1x)
Conjugado	Agregar 100 µl de Conjugado diluido
Incubación	Cubrir los pocillos e incubar durante 30 ± 2 minutos a 37ºC ± 1ºC
Lavado	Idem al lavado anterior
Revelado	Agregar 100 µl de Revelador
Incubación	Durante 30 ± 2 minutos entre 18-25ºC
Detención	Agregar 100 µl de Stopper
Lectura	Leer en espectrofotómetro

CALCULO DE RESULTADOS

Verificar para cada muestra que la densidad óptica de los pocillos incubados con el Diluyente de Muestras sea superior a 0,700 D.O. o una concentración de más de 30 UI/ml. En caso contrario, la muestra no presenta una concentración de IgG suficiente para valorar su avidez. En caso de que la lectura sea superior a 0,700 D.O. o más de 30 UI/ml proceder al cálculo de avidez. En los casos de lecturas superiores a 3,000 a 450 nm, se debe leer a 405 nm y hacer el cálculo con este dato.
Calcular para cada paciente y control la relación porcentual entre la absorbancia (D.O.) del pocillo tratado con el Reactivo Disociante con la absorbancia (D.O.) de los pocillos incubados con el Diluyente de Muestras, multiplicadas por 100.

$$\frac{\text{D.O. con Reactivo Disociante}}{\text{D.O. con Diluyente de Muestra}} \times 100 = \text{Avidez (\%)}$$

Ejemplo de cálculo:
Los valores siguientes deben tomarse solo como ejemplo y no ser usado en lugar de datos experimentales:

Descripción	Absorbancia (450- 620 nm) Con Reactivo Disociante	Absorbancia (450- 620 nm) Con Diluyente de Muestra	Avidez
Control	0,395	1,100	36%
Muestra 1	1.520	1.780	85.4%
Muestra 2	0.325	1.860	17.5%
Muestra 3	0.029	1.450	2.0%

CRITERIOS DE VALIDACION DEL ENSAYO

El ensayo se considera válido si se cumplen simultáneamente las siguientes condiciones (con lectura a 450-620 nm):

1- El Control debe tener una lectura superior a 0.700 de D.O.
2- El % de avidez del Control debe ser mayor a 15%.

Si una de estas condiciones no se cumple, repetir el ensayo. Recordar que las lecturas obtenidas dependerán de la sensibilidad del aparato empleado.

INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

Porcentaje	Avidez	Interpretación
> 30%	Presencia de IgG anti-*T gondii* de avidez alta	Infección pasada
Entre 15-30%	Presencia de IgG anti-*T gondii* de avidez media (zona gris)	No puede determinarse si se trata de una infección reciente o pasada. Tomar una nueva muestra a las 2 semanas.
< 15%	Presencia de IgG anti-*T gondii* de avidez baja	Infección reciente

Importante: los resultados obtenidos deben convalidarse con valoraciones clínicas y otras pruebas diagnósticas. Los resultados de baja avidez no pueden ser usados para diagnosticar toxoplasmosis aguda. Los resultados de alta avidez se refieren a una infección de más de 4 meses. Si

los resultados de avidez no son consistentes con la evidencia clínica, se sugiere efectuar pruebas adicionales para confirmar el resultado. Para propósitos diagnósticos, los resultados deben ser usados en conjunto con otros datos (IgG. IgM, hallazgos clínicos, etc).

CARACTERISTICAS ESPECÍFICAS DE PERFORMANCE PARA TOXOTEST IgG ELISA

Sensibilidad

Sensibilidad clínica en Paneles de Performance

En un estudio realizado sobre un panel comercial internacional, se obtuvieron los siguientes resultados:

PTT 201 (Anti-*T. gondii* Performance Panel, BBI, USA): se detectaron 22 de las 22 muestras reactivas.

PTT202 (Anti-*T. gondii* Performance Panel, BBI, USA): se detectaron 20 de las 20 muestras reactivas.

Sensibilidad clínica

En un estudio realizado sobre 202 muestras con anticuerpos IgG para *T. gondii* confirmadas por diferentes métodos, se encontraron reactivas un 98,5% con el kit Toxotest IgG ELISA (+Avidity).

Sensibilidad analítica

La sensibilidad analítica o límite de detección del sistema, es decir la mínima cantidad de analito especifico detectable por el ensayo, es de 0,6 UI/ml.

Especificidad

En un estudio realizado sobre 439 muestras con menos de 15 UI/ml de anticuerpos IgG para *T. gondii* de 3 centros de salud diferentes, se encontró una especificidad de 99,1%.

Se estudió la posible aparición de reactividades cruzadas ensayando muestras provenientes de 97 individuos negativos para anticuerpos anti Toxoplasma pero con diferentes condiciones clínicas que pueden ser causantes de reacciones inespecificas para el ensayo Toxotest IgG ELISA (+Avidity). Estas condiciones incluyen pacientes con enfermedades autoinmunes (factor reumatoideo, anticuerpos anti-núcleo, etc) o enfermedades infecciosas diferentes a Toxoplasmosis (Chagas, HIV, HTLV, hepatitis C, hepatitis B, sífilis, otras). Para esta población la especificidad fue de 100%, correspondiendo el falso positivo a una muestra con factor reumatoideo alto.

Precisión

Se evaluó la precisión del test siguiendo el protocolo EP15A recomendado por la CLSI. Los ensayos fueron realizados con muestras de diferentes niveles de reactividad. Se realizó 1 ensayo diario evaluando cada muestra por cuadruplicado por el transcurso de 5 días.

	Media UI/ml	Intra-ensayo		Total	
		S	CV	S	CV
Muestra 1	14,41	1,570	10,87%	2,543	17,61%
Muestra 2	24,68	1,144	4,64%	1,616	6,55%
Muestra 3	39,81	1,693	4,25%	3,220	8,09%
Muestra 4	109,21	8,049	7,37%	7,850	7,19%

n = 5

CARACTERISTICAS ESPECÍFICAS DE PERFORMANCE PARA AVIDEZ

Especificidad

La especificidad diagnóstica se evaluó con un panel de 100 muestras con infecciones crónica o pasada, clínicamente comprobada, resultando ser de un 97%.

Sensibilidad

La sensibilidad diagnóstica se evaluó con un panel de 42 muestras con infección primaria, resultando ser igual a 100%.

Precisión

Se evaluó la precisión del test siguiendo el protocolo EP15A recomendado por la CLSI. Los ensayos fueron realizados con muestras de diferentes niveles de avidez de IgG anti-*Toxoplasma gondii*. Se realizó 1 ensayo diario evaluando cada muestra por cuadruplicado por el transcurso de 5 días.

	Media Avidez (%)	Intra-ensayo		Total	
		S	C.V.	S	C.V.
Muestra 1	6,3	0,59	9,38%	0,941	14,96%
Muestra 2	54,9	4,95	8,50%	5,033	8,65%
Muestra 3	26,5	2,257	8,71%	2,279	8,80%

n = 5

PRESENTACION

Kit para 96 determinaciones (Cód. 1743252).

BIBLIOGRAFIA

- Young, D.S. - "Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests", AACC Press, 5th ed., 2000.
- Appropriate Calibration Curve Fitting in Ligand Binding Assays. The AAPS Journal 2007; 9 (2) Article 29 (http://www.aapsj.org). John W. A. Findlay 1,2 and Robert F. Dillard 3
- Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline, EP17-A (2004).
- User Demostration of Performance for Precision and Accuracy – Approved Guideline EP15-A (2001).
- Young, D.S. - "Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests", AACC Press, 5th ed., 2000.

EXPLICACION DE LOS SIMBOLOS

Policubeta | Sensib.	Diluyente | Muestra
Policubeta sensibilizada	Diluyente de Muestra
Conjugado | Conc.	**Conjugado | Diluy.**
Conjugado Concentrado	Diluyente de Conjugado
Revelador	**Buf. Lavado | Conc.**
Revelador	Buffer de Lavado Concentrado
Calibr |	**Control | -**
Calibrador 1-3	Control Negativo
Stopper	**Reactivo | Dis.**
Stopper	Reactivo Disociante

Los siguientes simbolos se utilizan en todos los kits de reactivos para diagnóstico de Wiener lab.

CE Este producto cumple con los requerimientos previstos por la Directiva Europea 98/79 CE de productos sanitarios para el diagnóstico "in vitro"

EC REP Representante autorizado en la Comunidad Europea

IVD Uso diagnóstico "in vitro"

Contenido suficiente para <n> ensayos

Fecha de caducidad

Limite de temperatura (conservar a)

No congelar

Riesgo biológico

Volumen después de la reconstitución

Cont. Contenido

LOT Número de lote

Elaborado por:

Nocivo

Corrosivo / Caústico

Irritante

Consultar instrucciones de uso

CALIBR. Calibrador

CONTROL Control

CONTROL + Control Positivo

CONTROL - Control Negativo

REF Número de catálogo

Wiener Laboratorios S.A.I.C.
Riobamba 2944
2000 - Rosario - Argentina
http://www.wiener-lab.com.ar
Dir. Téc.: Viviana E. Cébola
Bioquímica
Producto Autorizado A.N.M.A.T.
PM-1102-100

Wiener lab.
2000 Rosario - Argentina

UR180815

Anexo 4: Toxotest IgM ELISA

Toxotest IgM

ELISA

Ensayo inmunoenzimático (ELISA) para la detección de anticuerpos IgM anti-*Toxoplasma gondii*

SIGNIFICACION CLINICA

La toxoplasmosis es una enfermedad infecciosa del hombre y de los animales, de distribución universal, cuyo agente etiológico es un parásito intracelular obligado, el *Toxoplasma gondii*.

Es una enfermedad generalmente benigna y asintomática en individuos inmunocompetentes, convirtiéndose en una seria complicación en pacientes inmunocomprometidos.

Cuando la infección se adquiere durante la gestación, existe un alto riesgo de infección del feto, pudiendo provocar abortos o lesiones graves en el mismo. Las lesiones provocadas en el feto son más severas cuanto más temprana en el embarazo sea la infección materna.

FUNDAMENTOS DEL METODO

La muestra previamente diluida se coloca en la policubeta, cuyos pocillos se encuentran sensibilizados con anticuerpos anti-IgM humanos. Las IgM de la muestra formarán complejos con los anticuerpos y permanecerán unidos a la fase sólida. La fracción no unida se elimina por lavado y luego se agrega el conjugado constituido por antígenos del parásito y anticuerpo monoclonal anti-*Toxoplasma gondii* conjugado con peroxidasa. Este complejo reacciona específicamente con las IgM anti-*T. gondii* inmunocapturados. El complejo no unido se elimina por lavado. La presencia de peroxidasa unida se revela mediante el agregado del sustrato cromogénico, tetrametilbencidina. Las muestras reactivas desarrollan color celeste. La reacción enzimática se detiene mediante el agregado de ácido sulfúrico, produciendo un viraje del color celeste al amarillo. La intensidad del color medido en espectrofotómetro a 450 y 405 nm será directamente proporcional a la concentración de IgM anti-*Toxoplasma gondii* en controles y muestras.

REACTIVOS PROVISTOS

Policubeta sensibilizada: pocillos recubiertos con anticuerpos anti-IgM humana monoclonal.

Diluyente de Muestra: buffer salino con tensioactivo. Color violeta.

Conjugado: antígenos inactivados de *Toxoplasma gondii* más anticuerpo monoclonal anti-*Toxoplasma gondii* conjugado con peroxidasa, liofilizado.

Diluyente de Conjugado: buffer salino con proteínas. Color rojo.

Revelador: solución de tetrametilbencidina y peróxido de hidrógeno.

Stopper: ácido sulfúrico 2 N.

Buffer de Lavado Concentrado: buffer salino con tensioactivo (25x). Color verde.

Control Positivo: IgM anti-*Toxoplasma gondii*.

Control Cut-off: IgM anti-*Toxoplasma.gondii* en baja concentración.

Control Negativo: dilución de suero humano inactivado no reactivo para IgM *anti-Toxoplasma gondii*.

REACTIVOS NO PROVISTOS

Agua destilada o desionizada

MATERIAL REQUERIDO (no provistos)

- Micropipetas para medir los volúmenes indicados
- Estufa a 37ºC
- Reloj alarma o cronómetro
- Sistema de lavado de policubetas (manual o automático)
- Espectrofotómetro para lectura de policubetas

PRECAUCIONES

Para obtener resultados correctos y reproducibles:

- No intercambiar reactivos de distintos lotes.
- Evitar tocar las paredes de los pocillos con los tips.
- Las policubetas deben incubarse en estufa. No usar baño de agua.
- Asegurarse que los reactivos estén perfectamente a temperatura ambiente antes de realizar la prueba.
- Usar agua destilada o desionizada perfectamente limpia.
- Utilizar material limpio, libre de metales o agentes oxidantes.
- Evitar la contaminación del conjugado con aerosoles, saliva, etc.
- No modificar la técnica de ensayo en tiempos y temperatura del ensayo.

Para impedir la contaminación personal y del medio ambiente:

- Los reactivos son para uso diagnóstico "in vitro".
- Todas las muestras de pacientes deben manipularse como si fueran capaces de transmitir infección.
- Los controles han sido examinados para antígeno de superficie de hepatitis B (HBsAg) y anticuerpos contra el virus de inmunodeficiencia humana (HIV) y hepatitis C (HCV), encontrándose no reactivos. Sin embargo, se recomienda manipularlos con las precauciones requeridas para muestras potencialmente infecciosas.
- Evitar contacto del ácido sulfúrico (Stopper) con piel y mucosas. Si esto ocurre enjuagar con abundante agua. H315 + H320: Provoca irritación cutánea y ocular. H314: Provoca quemaduras graves en la piel y lesiones oculares

graves. P262: Evitar el contacto con los ojos, la piel o la ropa. P305 + P351 + P338: EN CASO DE CONTACTO CON LOS OJOS: Enjuagar cuidadosamente con agua durante varios minutos. Quitar las lentes de contacto, si lleva y resulta fácil. Seguir enjuagando. P302 + P352: EN CASO DE CONTACTO CON LA PIEL: Lavar con agua y jabón abundantes. P280: Llevar guantes/prendas/gafas/ máscara de protección.

- Evitar el derrame de líquidos y formación de aerosoles.
- Los líquidos de desecho pueden ser desinfectados con hipoclorito de sodio (concentración final 5%) durante por lo menos 60 minutos.
- No pipetear con la boca. Usar guantes descartables y protección en los ojos durante la manipulación de las muestras y reactivos del ensayo.
- Todos los reactivos y las muestras deben descartarse de acuerdo a la normativa vigente.

PREPARACION DE LOS REACTIVOS

- **Buffer de Lavado:** a baja temperatura los componentes del reactivo concentrado pueden precipitar. En tal caso, llevar la solución a 37ºC hasta disolución completa. Para la obtención del buffer de lavado listo para usar, diluir una parte de Buffer de Lavado Concentrado (25x) con 24 partes de agua destilada o desionizada. Ej.: 20 ml con 480 ml para una policubeta.
- **Conjugado:** reconstituir el Conjugado liofilizado con el volumen de Diluyente de Conjugado indicado en el rótulo.
- **Policubeta sensibilizada, Diluyente de Muestra, Diluyente de Conjugado, Revelador, Stopper, Controles:** listos para usar.

ESTABILIDAD E INSTRUCCIONES DE ALMACENAMIENTO

Los Reactivos Provistos son estables en refrigerador (2-10ºC) hasta la fecha de vencimiento indicada en la caja. No congelar.

Buffer de Lavado Concentrado y Stopper: se pueden conservar a temperatura entre 2 y 25ºC.

Buffer de Lavado (1x): una vez diluido es estable 3 meses a temperatura entre 2 y 25ºC.

Conjugado: una vez diluido es estable 15 días en heladera (2-10ºC) o 30 días a -20ºC. En este caso no descongelar más de 1 vez.

Policubeta sensibilizada: no abrir el sobre hasta el momento de usar, ni antes que haya tomado temperatura ambiente. Las tiras no utilizadas deben conservarse a 2-10ºC dentro del sobre con desecante bien cerrado. Las tiras conservadas en estas condiciones pueden ser utilizadas dentro de los 4 meses posteriores mientras no supere la fecha de vencimiento indicada en la caja.

MUESTRA

Suero o plasma

a) Recolección de muestra: obtener de la manera habitual.

b) Aditivos: no se requieren para suero. Para las muestras de plasma se puede emplear heparina, citrato o EDTA como anticoagulante.

c) Sustancias Interferentes conocidas: no se ha observado interferencia con muestras que contienen hasta 30 mg/dl de bilirrubina, 50 mg/dl de ácido ascórbico, 1500 mg/dl de triglicéridos o 300 mg/dl de hemoglobina. Muestras conteniendo partículas deberán clarificarse mediante centrifugación.

d) Estabilidad e instrucciones de almacenamiento: la muestra se debe conservar refrigerada (2-10ºC). En caso de no realizar el análisis dentro de las 72 horas se debe congelar a -20ºC. No es recomendable realizar múltiples ciclos de congelamiento y descongelamiento. En caso de utilizar muestras congeladas, éstas deben ser homogeneizadas y centrifugadas antes de su uso.

La inactivación por calor puede afectar el resultado.

No utilizar muestras con contaminación microbiana.

PROCEDIMIENTO DEL ENSAYO

1- Llevar a temperatura ambiente los reactivos y las muestras antes de iniciar la prueba.

2- Preparar el volumen necesario de buffer de lavado (1x).

3- Colocar en el soporte de tiras, el número de pocillos requeridos para la cantidad de determinaciones a realizar, incluyendo 1 pocillo para el Control Positivo (CP), 1 pocillo para el Control Cut-off (Cco) y 1 pocillo para el Control Negativo (CN).

4- Diluir la muestra 1:101 con el Diluyente de Muestra, colocando 10 µl de muestra y 1000 µl de diluyente (en tubo). Los Controles no deben ser diluidos.

5- Pipetear 100 µl de Controles y de las muestras diluidas.

6- Para evitar la evaporación, cubrir la placa con la cinta autoadhesiva provista, e incubar 60 ± 2 minutos a 37ºC ± 1ºC. En forma paralela, preparar el conjugado.

7- Después de la incubación eliminar el líquido de cada pocillo por completo. Lavar 5 veces según instrucción de lavado (ver Procedimiento de Lavado).

8- Agregar 100 µl de Conjugado. Para evitar la evaporación cubrir la policubeta con cinta autoadhesiva.

9- Incubar 60 ± 2 minutos a 37ºC ± 1ºC.

10- Lavar 5 veces según instrucción de lavado.

11- Dispensar 100 µl del Revelador.

12- Incubar 30 ± 2 minutos a temperatura ambiente (18-25ºC), protegido de la luz.

13- Agregar 100 µl del Stopper.

14- Leer absorbancia en espectrofotómetro en forma bicromática a 450/620-650 nm o a 450 nm.

En caso de absorbancias elevadas (por encima del valor máximo de lectura del espectrofotómetro usado) leer a 405/620-650 nm. Esto permite un mayor rango de la curva.

ESTABILIDAD DE LA MEZCLA DE REACCION FINAL

El color de la reacción es estable durante 10 minutos, por lo que los resultados deben leerse dentro de ese lapso.

PROCEDIMIENTO DE LAVADO

Eliminar el líquido de los pocillos por aspirado o volcado.

Los pocillos se lavan con 350 µl de Buffer de Lavado diluido.

Evitar desbordes de líquido. La solución de lavado debe estar en contacto con los pocillos entre 30 y 60 segundos. Garantizar que luego del último lavado no quede líquido residual. Realice un doble aspirado para eliminar el excedente de buffer. También se puede invertir la placa sobre papel absorbente y golpearla varias veces, de lo contrario podrán obtenerse resultados erróneos.

Nota: el procedimiento de lavado es crítico para el resultado del ensayo. Si queda buffer de lavado en el pocillo o si los pocillos no están completamente llenos se obtendrán resultados erróneos. No dejar que los pocillos se sequen durante el procedimiento.

RESUMEN DEL PROCEDIMIENTO

ETAPA	PROCEDIMIENTO
Dilución de la Muestra	10 µl de muestra en 1000 µl de Diluyente de Muestra
Muestras	Agregar 100 µl de Muestra diluida, CN, CP y Cco
Incubación	Incubar durante 60 ± 2 minutos a 37ºC ± 1ºC
Lavado	Lavar cada pocillo con 350 µl de Buffer de Lavado (5 veces)
Reconstitución del conjugado	Reconstituir el Conjugado concentrado
Conjugado	Agregar 100 µl de Conjugado diluido
Incubación	Incubar durante 60 ± 2 minutos a 37ºC ± 1ºC
Lavado	Idem al lavado anterior
Revelado	Agregar 100 µl de Revelador
Incubación	Durante 30 ± 2 minutos entre 18-25ºC
Detención	Agregar 100 µl de Stopper
Lectura	Leer en espectrofotómetro

CALCULO DE RESULTADOS

Se debe considerar la densidad óptica del Control Negativo y del Control Cut-off. La presencia o ausencia de anticuerpos IgM de *Toxoplasma gondii* se define por comparación con la absorbancia del Control Cut-off. Las muestras con una densidad óptica menor que la del Control Cut-off son consideradas no reactivas para anticuerpos IgM anti-*Toxoplasma gondii*. Las muestras con una densidad óptica mayor que la del Control cut-off son consideradas reactivas para anticuerpos IgM anti-*Toxoplasma gondii*.
Las muestras con absorbancias dentro de un rango de ±10% Control Cut-off deben ser consideradas dudosas y ensayadas nuevamente para su confirmación.

Ejemplo de cálculo

Los valores siguientes deben tomarse solo como ejemplo y no deben ser usados en lugar de datos experimentales:

Descripción	Absorbancia (450- 620 nm)
Control Negativo	0,160
Control Cut-off	0,603
Control Positivo	1,568
Muestra	0,750

La muestra ensayada resulta positiva para IgM anti-*Toxoplasma gondii*.

CRITERIOS DE VALIDACION DEL ENSAYO

El ensayo se considera válido si se cumplen simultáneamente las siguientes condiciones (con lectura a 450-620 nm):
1- La absorbancia del Control Negativo deben ser ≤ 0,300.
2- La absorbancia del Control Positivo debe ser > 0,900.
3- La relación entre la absorbancia del Control Positivo y la absorbancia del Control Cut-off debe ser >1,5.
4- La relación entre la absorbancia del Control Negativo y la absorbancia del control Cut-off debe ser < 0,5.

Si una de estas condiciones no se cumple, repetir el ensayo. Recordar que las lecturas obtenidas dependerán de la sensibilidad del aparato empleado.

INTERPRETACION DE LOS RESULTADOS

Muestras No Reactivas: son consideras negativas para anticuerpos IgM anti-*Toxoplasma gondii*.
Muestras Reactivas: son consideradas positivas para anticuerpos IgM anti-*Toxoplasma gondii*.
Muestras dudosas: deben ser repetidas para su confirmación

Toda muestra inicialmente reactiva debe ser repetida por duplicado. Si una o ambas repeticiones dan positivas, la misma debe considerarse reactiva.

LIMITACIONES DEL PROCEDIMIENTO

Ver Sustancias Interferentes conocidas en Muestra.

CARACTERISTICAS ESPECIFICAS DE PERFORMANCE

Sensibilidad clínica

En un estudio realizado sobre 108 muestras con infección aguda de toxoplasmosis se encontraron reactivas un 99,1% con el kit Toxotest IgM ELISA.

Especificidad

En un estudio realizado sobre 276 muestras de sueros y plasmas negativos para IgM para *T. gondii* de 3 centros de salud diferentes, se encontró una especificidad de 99,61%.
En otro estudio realizado sobre 236 muestras de sueros y plasmas negativos para IgM para *T.gondii* de 2 centros de salud diferentes, se encontró una especificidad de 97,91%.
Se estudió la posible aparición de reactividades cruzadas ensayando muestras provenientes de 100 individuos negativos para anticuerpos IgM anti-*Toxoplasma gondii* pero con diferentes condiciones clínicas que pueden ser causantes de reacciones inespecificas para el ensayo Toxotest IgM ELISA.

Estas condiciones incluyen pacientes con enfermedades autoinmunes (factor reumatoideo, anticuerpos anti-núcleo, etc) o enfermedades infecciosas diferentes a Toxoplasmosis (Chagas, HIV, HTLV, hepatitis C, hepatitis B, sífilis, otras). En esta población se incluyeron 24 muestras positivas para factor reumatoideo. Para esta población la especificidad fue de 99% donde el único falso positivo fue para Factor reumatoideo.

Precisión

Se evaluó la precisión del test siguiendo el protocolo EP15A recomendado por la CLSI. Los ensayos fueron realizados con muestras de diferentes niveles de reactividad y con los controles. Se realizó 1 ensayo diario evaluando cada muestra por cuadruiplicado por el transcurso de 5 días.

	Media IP(DO/CO)	Intra-ensayo		Total	
		S	CV	S	CV
Muestra 1	2,73	0,128	4,70%	0,180	6,59%
Muestra 2	2,27	0,147	6,49%	0,197	8,68%
Muestra 3	1,40	0,079	5,61%	0,115	8,18%
Muestra 4	0,43	0,024	5,71%	0,050	11,74%

n = 20

PRESENTACION

Kit para 96 determinaciones (Cód. 1743251).

BIBLIOGRAFIA

- Protocols for Determination of Limits of Detection and Limits of Quantitation; Approved Guideline, EP17-A (2004).
- User Demostration of Performance for Precision and Accuracy – Approved Guideline EP15-A (2001).
- Young, D.S. - "Effects of Drugs on Clinical Laboratory Tests", AACC Press, 5th ed., 2000.

EXPLICACION DE LOS SIMBOLOS

Pollcubeta | Sensib. — Policubeta sensibilizada

Diluyente | Muestra — Diluyente de Muestra

Conjugado — Conjugado

Conjugado | Diluy. — Diluyente de Conjugado

Revelador — Revelador

Buf. Lavado | Conc. — Buffer de Lavado Concentrado

Control | + — Control Positivo

Control | - — Control Negativo

Stopper — Stopper

Control | cut-off — Control Cut-off

Los siguientes simbolos se utilizan en todos los kits de reactivos para diagnóstico de Wiener lab.

CE — Este producto cumple con los requerimientos previstos por la Directiva Europea 98/79 CE de productos sanitarios para el diagnóstico "in vitro"

EC REP — Representante autorizado en la Comunidad Europea

IVD — Uso diagnóstico "in vitro"

Contenido suficiente para <n> ensayos

Fecha de caducidad

Límite de temperatura (conservar a)

No congelar

Riesgo biológico

Volumen después de la reconstitución

Cont. — Contenido

LOT — Número de lote

Elaborado por:

Nocivo

Corrosivo / Cáustico

Irritante

Consultar instrucciones de uso

Calibrador

CONTROL — Control

CONTROL + — Control Positivo

CONTROL - — Control Negativo

REF — Número de catálogo

Wiener Laboratorios S.A.I.C.
Riobamba 2944
2000 - Rosario - Argentina
http://www.wiener-lab.com.ar
Dir. Téc.: Viviana E. Cétola
Bioquímica
Producto Autorizado A.N.M.A.T.
PM-1102-99

Wiener lab.
2000 Rosario - Argentina

UR180815