

11237

2ej

156



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO
'FEDERICO GOMEZ'
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

TOXOPLASMOSIS CONGENITA:
EXPERIENCIA DE 10 AÑOS EN EL
HOSPITAL INFANTIL 'FEDERICO GOMEZ'



TESIS DE POSTGRADO
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA PARA OBTENER EL TITULO DE:

1998 P E D I A T R A
P R E S E N T A :
ROBERTO MENDOZA VILABOA



TUTOR: DR. JOSE DOMINGO GAMBOA MARRUFO

MEXICO D. F.

JULIO 1998

[Handwritten signature]

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

268095



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*Gracias a mis padres por su amor,
su apoyo y su ejemplo, por siempre.*

*Gracias a mi hermana por poder contar
con su cariño, antes y ahora.*

*Gracias a Issaias por estar conmigo siempre
en las buenas y en las malas
con su mano en mi hombro.*

*Gracias al Dr. José D. Gamboa por sus
enseñanzas inapreciables y sus ánimos
para realizar este trabajo.*

*Gracias a todos mis amigos del Departamento
de Medicinas, porque directa o indirectamente
han contribuido con este trabajo.*

*Gracias al Hospital Infantil de México y
a sus niños por darme algo invaluable que
me permite seguir tratando de ser el
Pediatra que quiero ser.*

INDICE

Introducción.....	1
Etiología.....	2
Ciclo vital y transmisión.....	3
Patogénesis.....	4
Epidemiología.....	5
Manifestaciones clínicas.....	7
Diagnóstico.....	9
Diagnóstico diferencial.....	11
Tratamiento.....	11
Secuelas y pronóstico.....	13
Prevención.....	14
Objetivo general del estudio.....	15
Objetivos específicos.....	15
Justificación.....	16
Material y métodos.....	16
Tipo de estudio.....	16
Población de estudio.....	16
Criterios de inclusión.....	17
Criterios de exclusión.....	17
Variables.....	17
Resultados.....	19
Discusión.....	22
Conclusiones.....	27
Tablas.....	28
Bibliografía.....	32

INTRODUCCION

La toxoplasmosis es una antrozoosis que afecta tanto al ser humano como a numerosos mamíferos y cuyo agente causal, *Toxoplasma gondii*, es un parásito intracelular obligado.

La forma adquirida de la enfermedad es generalmente asintomática en niños y adultos, pero la forma congénita puede ocasionar una enfermedad grave y/o secuelas importantes en los niños infectados de esta manera. La infección congénita ocurre durante la infección aguda en la madre durante el embarazo por el paso transplacentario del organismo de la madre hacia el feto en la gran mayoría de los casos (1).

La incidencia de la toxoplasmosis varía de acuerdo al área geográfica que se trate y la gravedad de la enfermedad en el feto varía de acuerdo a la edad gestacional en la cual la madre haya padecido la infección aguda; las manifestaciones clínicas son muchas y variadas, aunque por lo general la enfermedad cursa asintomática. Se han desarrollado diversos métodos de laboratorio que ayudan a establecer el diagnóstico, lo cual resulta importante ya que se sabe que mientras más temprano se haga el diagnóstico y se inicie el tratamiento, la gravedad de la enfermedad será menor. Está obligado realizar un seguimiento a largo plazo en estos pacientes debido a la posibilidad que tienen de presentar secuelas principalmente a nivel oftalmológico, aún habiendo recibido un tratamiento adecuado e incluso años después de haberse diagnosticado la enfermedad.

Es mucho lo que se puede hacer en materia de salud pública en cuanto a este padecimiento, incluyendo educación a la población en riesgo hasta instituir programas nacionales de tamizaje neonatal.

ETIOLOGIA

El *Toxoplasma gondii* es un protozoo intracelular obligado perteneciente al grupo de los Coccidios. Tiene forma de media luna en estado libre y activo. Inicialmente fue descrito por Nicolle y Manceaux en 1908 al observar al parásito en la sangre, bazo e hígado de una especie de roedor del norte de Africa, *Ctenodactylus gondii*. Su nombre se deriva de la palabra griega toxon, que significa arco y de la palabra gondii, derivada de la especie del roedor mencionado (1). Desarrolla su actividad patógena en el interior de las células, se multiplica por fisión primaria y gemación interna, se tiñe bien con los métodos de Giemsa y Wright y tiene unas dimensiones de 4 a 7 micras de largo por 2 a 4 micras de ancho. Sólo se conoce una especie de toxoplasma (2).

El toxoplasma existe en 3 etapas evolutivas: taquizoítos, quistes tisulares y oocistos (3). El taquizoíto es la forma que se encuentra durante la infección aguda. Después de penetrar en la célula huésped, se aloja en el citoplasma dentro de una vacuola y se multiplica cada 5 a 7 horas. La célula infectada eventualmente se lisa y libera a los parásitos que continúan infectando más células o son fagocitados. Los quistes tisulares pueden estar presentes en cualquier órgano, aunque el cerebro, los ojos, el miocardio y el músculo esquelético parecen ser órganos con mayor predilección. Dentro de los

quistes se pueden encontrar un número variable de bradizoítos los cuales son parásitos de crecimiento lento. Los quistes pueden permanecer viables en los tejidos del huésped durante toda su vida y pueden resistir las enzimas digestivas hasta por 6 horas permitiendo así, invadir la mucosa gástrica y diseminarse al resto del organismo. El oocisto es una forma que se encuentra sólo en el tracto digestivo de los gatos y otros felinos. La excreción fecal de los oocistos puede ocurrir después que el gato haya ingerido cualquiera de las 3 formas evolutivas del toxoplasma, especialmente quistes conteniendo bradizoítos. Algunos de los bradizoítos liberados a la luz intestinal, invaden a las células del epitelio intestinal y sufren una diferenciación sexual hacia micro y macrogametos. Estos gametocitos se fusionan para formar un cigoto el cual sintetiza para él mismo una cápsula rígida, excretándose subsecuentemente en las heces como un oocisto no infeccioso y no esporulado. Estos oocistos maduran en la tierra en donde ocurre la esporulación en un promedio de 1 a 21 días dependiendo de las condiciones de calor y humedad del medio ambiente. El oocisto esporulado contiene 8 esporozoítos y es infeccioso hasta por periodos de 12 a 18 meses (1,2,3).

CICLO VITAL Y TRASMISION

El toxoplasma tiene un ciclo sexual y otro asexual (1). El ciclo asexual puede ocurrir en la mayoría de los animales, pero el ciclo sexual ocurre exclusivamente en los gatos. Los gatos susceptibles pueden adquirir la infección aguda por toxoplasma ingiriendo ya sea oocistos o quistes tisulares de otros animales. Los gatos infectados excretan

millones de oocistos en sus heces por períodos de 1 a 3 semanas. Los humanos y otros animales generalmente se infectan incidentalmente al ingerir agua o alimentos contaminados por oocistos o al consumir carne cruda o mal cocida, especialmente de res, cerdo o cordero y que contiene quistes. La transmisión de taquizoitos al feto puede ocurrir a través de la placenta después de una infección aguda en la madre (1). Más raramente la infección por taquizoitos ocurre por ingestión de leche no pasteurizada o por la entrada directa a la circulación sanguínea mediante transfusión o algún accidente de laboratorio o por el transplante de algún órgano conteniendo quistes (1,3).

PATOGENESIS

Los taquizoitos pueden viajar a través de la circulación sanguínea y del sistema linfático e infectar cualquier órgano; posteriormente se multiplican y eventualmente matan a la célula huésped. El daño tisular se perpetúa cuando los parásitos liberados continúan invadiendo a las células vecinas; esto conduce a la formación de áreas de necrosis rodeadas de una reacción celular inflamatoria. El proceso se detiene solamente después de que el huésped desarrolla una respuesta inmune celular y humoral específica en contra del toxoplasma. El más importante de los mediadores inmunes parece ser el interferón gamma, el cual tiene la capacidad de activar a los macrófagos tanto in vitro como in vivo para destruir a los parásitos. En pacientes inmunocomprometidos, la infección aguda puede progresar y volverse grave o mortal. El parásito puede persistir en los órganos en forma de quiste asintóticamente, pero viable, una vez que la respuesta inmune se ha desarrollado. Si posteriormente se

desarrolla alguna inmunodeficiencia, tal como SIDA o bien secundaria al tratamiento con esteroides o medicamentos citotóxicos, los organismos enquistados se pueden reactivar y provocar enfermedades serias tal como encefalitis o neumonía (2,3).

EPIDEMIOLOGIA

El toxoplasma es un organismo diseminado de manera universal. La prevalencia de positividad contra toxoplasma varía de acuerdo a la edad, medio socioeconómico y al área geográfica (1,4); los promedios de seroprevalencia pueden variar dramáticamente dentro de una misma región o entre regiones vecinas. Los más altos promedios se han reportado en algunas regiones de América Central, África Central, Tahiti y Francia (1). Ya que la IgG materna contra toxoplasma fácilmente atraviesa la placenta y se encuentra presente en el recién nacido en niveles comparables a los de la madre, la prevalencia de anticuerpos IgG específicos en el recién nacido refleja la seroprevalencia general de mujeres embarazadas. De esta manera diversos estudios han encontrado una frecuencia de positividad de IgG para toxoplasma muy variable (6). En París se encontró una seroprevalencia del 71% en mujeres nativas y del 51% en mujeres no francesas; en Estocolmo se reportó el 18% de seroprevalencia en mujeres nativas embarazadas y del 47% en mujeres inmigrantes. En Nueva York se encontró el 16% de seroprevalencia entre mujeres de 15 a 19 años y aproximadamente del 50% en mujeres de más de 35 años. En otro estudio realizado en Dinamarca, la seroprevalencia reportada en mujeres embarazadas durante 1990 fue del 27% (4, 5,6).

Las estimaciones de incidencia para toxoplasmosis congénita en los E.U. varían desde 0.1/1000 nacimientos hasta 2/1000 nacimientos. En 1971 un estudio llevado a cabo en Nueva York reportó una incidencia de 1.3/1000 nacimientos y en Massachusetts se reportó una incidencia de 0.1/1000 nacimientos. En algunos países europeos la incidencia se reporta hasta de 4/1000 nacimientos (6).

Se han establecido algunos puntos importantes en la transmisión materno-fetal:

1) Riesgo de infección fetal. El promedio en general de transmisión fetal durante la infección aguda materna varía del 30% al 40%, pero esto puede cambiar de acuerdo a la edad gestacional en la cual ocurra la infección materna. El riesgo de transmisión parece correlacionarse con el flujo sanguíneo placentario. El riesgo puede ser tan bajo como del 1% o menos cuando la infección ocurre en el periodo periconcepcional o tan alto como el 90% o más cuando ocurre cerca del término de la gestación. El promedio de infección por trimestre es del 15% en el primero, del 30% en el segundo y del 60% en el tercero (1,6).

2) Oportunidad de infección fetal. La mayoría de las infecciones fetales ocurren varias semanas después de la infección materna, pero el tiempo para la transmisión puede prolongarse en algunos casos lo cual también parece correlacionarse con el flujo sanguíneo placentario; mientras más tardíamente ocurra la infección durante la gestación, más corto es el período para que se infecte el feto (1,6).

3) Gravedad de la enfermedad. La gravedad de la enfermedad fetal es proporcionalmente inversa a la edad gestacional en la cual ocurre la infección materna. Sin tratamiento específico para toxoplasmosis, la mayoría de los fetos infectados en

etapas tempranas de la gestación, mueren in útero o en el período neonatal o desarrollan una enfermedad grave a nivel neurológico y oftalmológico. A la inversa, casi todos los fetos infectados en el segundo o tercer trimestre tienen la enfermedad de moderada a subclínica en la etapa neonatal (1,6).

MANIFESTACIONES CLINICAS

Se han reportado 4 formas de toxoplasmosis congénita: 1) enfermedad neonatal sintomática, 2) enfermedad sintomática que se presenta en los primeros meses de vida, 3) secuelas o recaídas de una infección previamente no diagnosticada y 4) infección subclínica.

Cerca del 90% de los niños infectados por toxoplasma de manera congénita tienen la enfermedad subclínica sin manifestaciones evidentes al momento de su nacimiento; sin embargo evaluaciones específicas posteriores pueden revelar anomalías neurológicas y oftalmológicas (1).

El programa de Tamizaje Neonatal Regional de Nueva Inglaterra evalúa muestras de sangre en papel filtro en busca de IgM específica para toxoplasma. Entre enero de 1986 y junio de 1992, en 52 de 635,000 niños tamizados se encontró infección congénita por toxoplasma y 50 de esos 52 niños tuvieron una exploración física rutinaria normal en el período neonatal y el diagnóstico sólo se pudo confirmar por serología. Una vez que se identificó la infección congénita, pruebas específicas revelaron alteraciones a nivel de sistema nervioso central o de la retina en 19 de 48 pacientes examinados (40%) (7).

Los principales hallazgos clínicos en niños con toxoplasmosis congénita y sintomática fueron descritos inicialmente por Eichenwald en 1960. Invariablemente tenían algún grado de afección neurológica y a menudo enfermedad retiniana. Aproximadamente 2/3 partes de ellos tenían la enfermedad limitada al sistema nervioso central y a los ojos y la otra 1/3 parte tenían además alteraciones generalizadas. Los niños con enfermedad neurológica tenían típicamente calcificaciones intracraneanas, alteraciones en el líquido cefalorraquídeo, coriorretinitis y crisis convulsivas. Los niños con alteraciones generalizadas tenían hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, hiperbilirrubinemia y anemia, además de las alteraciones neurológicas (1).

Las manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis congénita son múltiples y variadas. A continuación se mencionan los signos y síntomas más frecuentemente reportados en la literatura:

Fiebre, esplenomegalia, hepatomegalia, ictericia, trombocitopenia, calcificaciones intracraneanas, alteraciones en el líquido céfalorraquídeo, hidrocefalia, convulsiones, microcefalia, lesiones en la mácula y en la retina periférica, enfermedad pulmonar, estrabismo, hemorragias retinianas, desprendimiento de retina, turbidez del vítreo, prematuridad, retraso en el crecimiento intrauterino, apatía letargia, llanto débil, microftalmia, cataratas, dificultad para la alimentación, apneas, cianosis, cardiomegalia, edema, síndrome nefrótico, Hidrops fetal, exantema máculopapular, púrpura, encefalitis y meningitis eosinofílica (1,2,3,6,8,9).

Toxoplasmosis ocular. El toxoplasma es la causa más común de coriorretinitis infecciosa en adultos y niños inmunocompetentes; también es causa importante de

enfermedad ocular en pacientes inmunocomprometidos (1). La mayoría de los casos se creen que resultan de reactivaciones locales de una infección congénita, pero se han descrito un gran número de casos de toxoplasmosis ocular adquirida postnatalmente en Brasil. La coriorretinitis aguda por toxoplasma generalmente es subclínica en niños y adultos sanos, pero en algunos casos se pueden presentar complicaciones importantes incluyendo déficit visual o glaucoma (10). Se han propuesto algunos mecanismos mediante los cuales se puede presentar enfermedad retiniana nueva en la infección congénita, que incluyen invasión al ojo por parasitemia recurrente, la presentación de una reacción inflamatoria a un quiste antiguo en el tejido retiniano y una reacción de hipersensibilidad hacia antígenos de toxoplasma. La mayor incidencia de recaídas de coriorretinitis después de una infección congénita es en la segunda y la tercera décadas de la vida (1,10).

DIAGNOSTICO

Se han desarrollado diversos exámenes para establecer el diagnóstico de toxoplasmosis congénita y adquirida. Estos incluyen el aislamiento o la demostración histológica del organismo, la detección de antígenos del toxoplasma en tejidos y fluidos corporales, detección del ácido nucleico del toxoplasma mediante PCR y medición de anticuerpos específicos contra el parásito (1). De todos estos, los más empleados son los métodos serológicos para identificar anticuerpos, ya que éstos son sensibles y específicos y con frecuencia son decisivos para establecer el diagnóstico de infecciones congénitas y adquiridas (12,13). En los casos de infección congénita, la

respuesta de los anticuerpos se puede retrasar en algunos niños y la presencia de IgG adquirida de la madre transplacentariamente puede interferir con la confirmación serológica de la infección. Por estas razones, a todos los niños que se conocen en riesgo de adquirir la infección congénita, se deben evaluar en busca de signos clínicos de infección (lesiones coriorretinianas, calcificaciones intracraneanas o hidrocefalia) (1,6,8).

Tres de los métodos más comúnmente usados para la detección de IgG específica son la prueba de Sabin Feldman, la prueba de inmunofluorescencia indirecta y mediante ELISA (1,13). Para la detección de IgM específica se emplean ELISA de doble sandwich y la aglutinación por inmunoabsorcencia (14). Otros métodos serológicos que se han empleado recientemente son la detección de IgE y de IgA mediante ELISA (12,15). El diagnóstico de toxoplasmosis a través de su detección por PCR, identifica al toxoplasma en líquido amniótico de mujeres que han adquirido la infección durante el embarazo; también se está empleando en otros fluidos y su importancia reside en la alta especificidad y sensibilidad para el diagnóstico prenatal de toxoplasmosis congénita (16).

Una evaluación completa del recién nacido deberá incluir examen físico, pruebas de laboratorio, tomografía de cráneo, examen oftalmológico, análisis del líquido cefalorraquídeo y un examen audiológico. El examen de la placenta también puede revelar evidencia de infección (11).

Se debe hacer mención aparte del tamizaje neonatal que en forma de programas nacionales se lleva a cabo en algunos países como Francia y E. U. Generalmente éste

se realiza mediante la medición sistemática en recién nacidos de IgM específica para toxoplasma, examinando muestras de sangre en papel filtro junto con pruebas para detectar alteraciones metabólicas, endocrinas y alteraciones de la hemoglobina. La importancia de esto reside en que, por una parte, la mayoría de los casos de toxoplasmosis congénita sólo se pueden detectar mediante estos métodos ya que su presentación es subclínica, y por otra parte en el beneficio económico que se obtiene de estos programas ya demostrado por algunos estudios (7,17,18).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Muchas de las manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis congénita pueden ocurrir en otras infecciones congénitas, especialmente por citomegalovirus. Ni la coriorretinitis ni las calcificaciones intracraneanas son patognomónicas de toxoplasmosis congénita. Menos del 50% de niños menores de 5 años con coriorretinitis satisfacen los criterios serológicos para toxoplasmosis congénita; las causas de la mayoría de los otros casos son desconocidas. El cuadro clínico en el recién nacido puede confundirse también con sepsis, meningitis aséptica, sífilis congénita o enfermedad hemolítica del recién nacido (11).

TRATAMIENTO

Idealmente el diagnóstico de toxoplasmosis congénita se debe hacer in útero y por lo tanto, idealmente el tratamiento debe iniciar en esta etapa. La transmisión vertical del toxoplasma se puede reducir de manera significativa mediante el tratamiento con el

se realiza mediante la medición sistemática en recién nacidos de IgM específica para toxoplasma, examinando muestras de sangre en papel filtro junto con pruebas para detectar alteraciones metabólicas, endocrinas y alteraciones de la hemoglobina. La importancia de esto reside en que, por una parte, la mayoría de los casos de toxoplasmosis congénita sólo se pueden detectar mediante estos métodos ya que su presentación es subclínica, y por otra parte en el beneficio económico que se obtiene de estos programas ya demostrado por algunos estudios (7,17,18).

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Muchas de las manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis congénita pueden ocurrir en otras infecciones congénitas, especialmente por citomegalovirus. Ni la coriorretinitis ni las calcificaciones intracraneanas son patognomónicas de toxoplasmosis congénita. Menos del 50% de niños menores de 5 años con coriorretinitis satisfacen los criterios serológicos para toxoplasmosis congénita; las causas de la mayoría de los otros casos son desconocidas. El cuadro clínico en el recién nacido puede confundirse también con sepsis, meningitis aséptica, sífilis congénita o enfermedad hemolítica del recién nacido (11).

TRATAMIENTO

Idealmente el diagnóstico de toxoplasmosis congénita se debe hacer in útero y por lo tanto, idealmente el tratamiento debe iniciar en esta etapa. La transmisión vertical del toxoplasma se puede reducir de manera significativa mediante el tratamiento con el

macrólido espiramicina, disminuyendo así la incidencia general de toxoplasmosis congénita. Sin embargo, cuando se presenta la infección congénita, la gravedad de la enfermedad no se altera con la espiramicina (1). La gravedad de la enfermedad fetal se puede reducir al administrar a la madre quimioterapia combinada con pirimetamina más sulfadiazina desde el momento en que se detecte la infección hasta el término del embarazo. Mientras más largo sea el intervalo de tiempo entre el momento de la infección y el inicio del tratamiento, más grave será la enfermedad en el feto (1,6,7).

El tratamiento para un niño diagnosticado con toxoplasmosis congénita está estandarizado de la siguiente manera: 1) Pirimetamina 1mg/kg/día durante 2 a 6 meses y posteriormente cada 3er día hasta completar 1 año; 2) Sulfadiazina 100mg/kg/día dividido en 2 dosis diariamente durante 1 año y 3) Acido folínico 10 mg 3 veces a la semana, pudiéndose incrementar en caso de toxicidad secundaria a pirimetamina (1,6).

El principal efecto secundario del tratamiento (especialmente de la pirimetamina) es la neutropenia, por lo que deberá vigilarse al paciente con biometrías hemáticas seriadas durante el tratamiento (6,8).

El resto del seguimiento de estos pacientes deberá incluir determinaciones de IgM e IgG específicas para toxoplasma cada 3 meses hasta los 18 meses; evaluaciones periódicas del desarrollo psicomotor; evaluaciones oftalmológicas cada 3 meses hasta los 18 meses y después cada 6 a 12 meses y evaluaciones neurológicas cada 3 a 6 meses hasta cumplir el año de edad.

Otros medicamentos usados en el tratamiento para toxoplasmosis congénita incluyen otras sulfonamidas como sulfisoxazol o sulfadiazol y otros antibióticos como

clindamicina, azitromicina, roxotromicina; antagonistas del ácido fólico como trimetrexate y piritrexim; inmunomoduladores como interferón gamma e IL-2 recombinante; recientemente se ha empleado el antibiótico ataviquone en adultos, éste es activo contra la forma quística del toxoplasma pero no hay estudios realizados en niños, aunque parece ser una promesa como coadyuvante en el tratamiento contra la toxoplasmosis congénita (3,6).

El tratamiento para la toxoplasmosis ocular cuando existe coriorretinitis activa es con pirimetamina, sulfadiazina y ácido folínico; también se emplea clindamicina. Durante la fase inflamatoria se administra prednisona 1 mg/kg/día diariamente en 2 dosis, especialmente si la visión está alterada. La terapia deberá continuar aproximadamente por 2 semanas más después de la resolución de la fase activa (1,10).

SECUELAS Y PRONOSTICO

La coriorretinitis es la secuela más frecuente y se puede encontrar hasta en un 20% de los niños afectados diagnosticados por serología postnatal; incluso el riesgo de desarrollar nuevas lesiones en retina persiste por muchos años (6,10). Las lesiones oftalmológicas pueden ir desde asintomáticas, hasta ocasionar un déficit visual importante, incluyendo ceguera total unilateral (10,19). Con frecuencia se reportan secuelas neurológicas a largo plazo: retraso en el desarrollo psicomotor, microcefalia, hidrocefalia, crisis convulsivas, disfunción cerebral, déficit, auditivo llegando a la sordera y en general un coeficiente intelectual por debajo de lo normal (1,6,20,21,22).

El pronóstico de estos niños se modifica con la terapia que han recibido. Diversos estudios han demostrado que entre los niños que fueron tratados durante un año con quimioterapia combinada, la evolución fue más favorable comparada con controles que no recibieron ningún tratamiento o que la duración del mismo fue menor a un año (21). Según otro estudio, los factores que contribuyen para un peor pronóstico son un retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento, hipoxia neonatal concomitante, déficit visual importante y aumento persistente y no corregido de la presión intracraneana con hidrocefalia y compresión del encéfalo (8). Se calcula que cerca del 25% de los recién nacidos con toxoplasmosis congénita fallecen dentro de los primeros días de vida (2).

PREVENCION

La mejor manera de prevenir la toxoplasmosis congénita es prevenir la infección aguda en la madre durante el embarazo. Para esto se requiere de educación a la mujer embarazada con el fin de minimizar la exposición al toxoplasma. Se deben mantener a los gatos dentro de la casa, limpiar diariamente los cajones de arena y desechar las heces diariamente (la mujer embarazada deberá evitar estas maniobras o usar guantes), alimentar a los gatos sólo con comida enlatada o carne cocida. Durante el embarazo se deberá evitar comer carne cruda o mal cocida, usar guantes cuando se maneje carne cruda durante su preparación y lavarse bien las manos después de hacerlo, así como mantener los utensilios de cocina limpios. Se deberá usar guantes en trabajos de jardinería, lavar bien los vegetales antes de consumirlos y usar guantes cuando se manejen éstos (4,6).

Es importante la detección temprana de la infección mediante programas de tamizaje en mujeres embarazadas para identificar a aquellas que están en riesgo de adquirir la infección (mujeres seronegativas) (6,24,25). La profilaxis en contra de la transmisión fetal se debe de tratar de conseguir a través de la terapia con espiramicina en mujeres con diagnóstico de toxoplasmosis aguda en el embarazo (23).

Finalmente, actualmente se está llevando a cabo una investigación intensa para lograr el desarrollo de una vacuna efectiva contra *Toxoplasma gondii* que se aplicaría a los gatos y posiblemente a huéspedes intermedios (6).

OBJETIVO GENERAL DEL ESTUDIO

Conocer las características y curso clínico en nuestro medio de la toxoplasmosis congénita, su respuesta al tratamiento y evolución natural.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Determinar las características epidemiológicas de los pacientes con toxoplasmosis congénita en nuestro medio.
- 2.- Conocer las diferentes manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis congénita.
- 3.- Identificar el sexo y la edad de presentación en los pacientes.
- 4.- Determinar la edad gestacional de los pacientes con toxoplasmosis congénita.
- 5.- Conocer las características serológicas de estos pacientes.
- 6.- Identificar la respuesta al tratamiento y las secuelas a largo plazo.

Es importante la detección temprana de la infección mediante programas de tamizaje en mujeres embarazadas para identificar a aquellas que están en riesgo de adquirir la infección (mujeres seronegativas) (6,24,25). La profilaxis en contra de la transmisión fetal se debe de tratar de conseguir a través de la terapia con espiramicina en mujeres con diagnóstico de toxoplasmosis aguda en el embarazo (23).

Finalmente, actualmente se está llevando a cabo una investigación intensa para lograr el desarrollo de una vacuna efectiva contra *Toxoplasma gondii* que se aplicaría a los gatos y posiblemente a huéspedes intermedios (6).

OBJETIVO GENERAL DEL ESTUDIO

Conocer las características y curso clínico en nuestro medio de la toxoplasmosis congénita, su respuesta al tratamiento y evolución natural.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

- 1.- Determinar las características epidemiológicas de los pacientes con toxoplasmosis congénita en nuestro medio.
- 2.- Conocer las diferentes manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis congénita.
- 3.- Identificar el sexo y la edad de presentación en los pacientes.
- 4.- Determinar la edad gestacional de los pacientes con toxoplasmosis congénita.
- 5.- Conocer las características serológicas de estos pacientes.
- 6.- Identificar la respuesta al tratamiento y las secuelas a largo plazo.

JUSTIFICACION

La toxoplasmosis congénita, aunque no es una entidad frecuente en pediatría, una vez establecida es capaz de ocasionar una morbilidad importante con una mortalidad relativamente alta, además, de ser potencialmente productora de discapacidades serias a largo plazo. Es necesario crear una mayor conciencia en nuestro país en cuanto a este problema de salud, ya que siendo potencialmente prevenible, se podría disminuir la incidencia y la gravedad de las secuelas empleando métodos usados en otros países.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes a los cuales se les diagnóstico toxoplasmosis congénita desde enero de 1986 hasta agosto de 1997.

TIPO DE ESTUDIO

Descriptivo, observacional, longitudinal y retroelectivo.

POBLACION DE ESTUDIO

La población para el estudio consistió en los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de toxoplasmosis congénita registrados en el archivo clínico del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en un periodo que abarcó enero de 1986 hasta agosto de 1997.

JUSTIFICACION

La toxoplasmosis congénita, aunque no es una entidad frecuente en pediatría, una vez establecida es capaz de ocasionar una morbilidad importante con una mortalidad relativamente alta, además, de ser potencialmente productora de discapacidades serias a largo plazo. Es necesario crear una mayor conciencia en nuestro país en cuanto a este problema de salud, ya que siendo potencialmente prevenible, se podría disminuir la incidencia y la gravedad de las secuelas empleando métodos usados en otros países.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes a los cuales se les diagnóstico toxoplasmosis congénita desde enero de 1986 hasta agosto de 1997.

TIPO DE ESTUDIO

Descriptivo, observacional, longitudinal y retroelectivo.

POBLACION DE ESTUDIO

La población para el estudio consistió en los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de toxoplasmosis congénita registrados en el archivo clínico del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en un periodo que abarcó enero de 1986 hasta agosto de 1997.

JUSTIFICACION

La toxoplasmosis congénita, aunque no es una entidad frecuente en pediatría, una vez establecida es capaz de ocasionar una morbilidad importante con una mortalidad relativamente alta, además, de ser potencialmente productora de discapacidades serias a largo plazo. Es necesario crear una mayor conciencia en nuestro país en cuanto a este problema de salud, ya que siendo potencialmente prevenible, se podría disminuir la incidencia y la gravedad de las secuelas empleando métodos usados en otros países.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes a los cuales se les diagnóstico toxoplasmosis congénita desde enero de 1986 hasta agosto de 1997.

TIPO DE ESTUDIO

Descriptivo, observacional, longitudinal y retroelectivo.

POBLACION DE ESTUDIO

La población para el estudio consistió en los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de toxoplasmosis congénita registrados en el archivo clínico del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en un periodo que abarcó enero de 1986 hasta agosto de 1997.

JUSTIFICACION

La toxoplasmosis congénita, aunque no es una entidad frecuente en pediatría, una vez establecida es capaz de ocasionar una morbilidad importante con una mortalidad relativamente alta, además, de ser potencialmente productora de discapacidades serias a largo plazo. Es necesario crear una mayor conciencia en nuestro país en cuanto a este problema de salud, ya que siendo potencialmente prevenible, se podría disminuir la incidencia y la gravedad de las secuelas empleando métodos usados en otros países.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los expedientes clínicos de todos los pacientes a los cuales se les diagnóstico toxoplasmosis congénita desde enero de 1986 hasta agosto de 1997.

TIPO DE ESTUDIO

Descriptivo, observacional, longitudinal y retroelectivo.

POBLACION DE ESTUDIO

La población para el estudio consistió en los expedientes clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de toxoplasmosis congénita registrados en el archivo clínico del Hospital Infantil de México "Federico Gómez" en un periodo que abarcó enero de 1986 hasta agosto de 1997.

CRITERIOS DE INCLUSION

Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes con diagnóstico de toxoplasmosis congénita en el expediente clínico.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Se excluyeron a todos los pacientes cuyo diagnóstico final fuera diferente al de toxoplasmosis congénita.

VARIABLES

1) SEXO:

- a) Masculino
- b) Femenino

2) Edad en la cual se inició la sintomatología: Se registraron 4 grupos:

- a) Dentro de los 30 primeros días de vida.
- b) Entre el primero y el segundo mes de vida.
- c) Entre el segundo y el sexto mes de vida.
- d) Después del sexto mes de vida.

3) Edad en la cual se hizo el diagnóstico. Se registraron 4 grupos:

- a) Antes de los primeros 30 días de vida.
- b) Entre el primero y el sexto mes de vida.
- c) Entre el sexto y el decimosegundo mes de vida.
- d) Después del primer año de vida.

4) Peso al nacimiento y edad gestacional. Se registraron 4 grupos de peso al nacimiento:

- a) Menos de 2 kg.
- b) Entre 2 y 2.5 kg
- c) Entre 2.5 y 4 kg.
- d) Más de 4 kg.

Se registraron 2 grupos de edad gestacional:

- a) Pacientes de pretérmino
- b) Pacientes de término

5) Antecedente de toxoplasmosis aguda en la madre durante el embarazo.

Se registró si se hizo o no el diagnóstico de toxoplasmosis aguda durante el embarazo. También se registró si hubo o no cuadro clínico compatible con el mismo y si hubo o no antecedente de amenaza de aborto o de parto prematuro.

6) Antecedente de convivencia con gatos durante el embarazo.

Se registró si constaba o no en el expediente clínico el antecedente de convivencia con gatos de la madre durante el embarazo.

7) Signos, síntomas y hallazgos de laboratorio y gabinete.

Se registraron los datos clínicos que se encontraron al momento del diagnóstico y los hallazgos de laboratorio y gabinete más importantes en orden de frecuencia.

8) Serología.

Se registró si los pacientes contaban o no con serología reportada en el expediente. De las reportadas se registró si eran positivas o negativas y de las positivas se registraron

las titulaciones y el método empleado. Los mismos datos se buscaron en las madres de los pacientes.

9) Tratamiento.

Se registró el número de pacientes que recibió tratamiento y que esquema se utilizó. Se registró la duración del tratamiento y las complicaciones secundarias al mismo.

10) Seguimiento.

Se registraron a los pacientes que continuaron en seguimiento médico durante el tiempo del estudio. Se registró a los pacientes que fallecieron y a los que se les perdió seguimiento. Se registraron las secuelas más frecuentemente encontradas durante el tiempo de seguimiento.

11) Complicaciones.

Se registraron las complicaciones intrahospitalarias más frecuentemente reportadas y se registraron las causas de muerte de los pacientes fallecidos.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 30 expedientes de pacientes con diagnóstico de toxoplasmosis congénita que se hospitalizaron en el Hospital Infantil de México "Federico Gómez" de enero de 1986 a agosto de 1997.

SEXO.

Se encontraron 16 pacientes del sexo masculino y 14 del sexo femenino, con una relación M:F de 1:1.

EDAD DE INICIO DE SINTOMATOLOGIA

De los 30 pacientes, 22 iniciaron con sintomatología dentro del primer mes de vida y 19 de ellos al momento del nacimiento. Tres pacientes iniciaron con síntomas entre el primer y el segundo mes de vida y uno al cuarto mes de vida. Cuatro pacientes presentaron síntomas entre el sexto y el decimocuarto mes (Tabla 1).

EDAD EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

En quince pacientes el diagnóstico se hizo antes del primer mes de vida, en 9 el diagnóstico se hizo antes del sexto mes y en uno entre el sexto y el decimosegundo mes. En 5 pacientes se hizo después del primer año, incluyendo a 2 a los que se les hizo el diagnóstico a los 5 años de edad.

PESO AL NACER Y EDAD GESTACIONAL

De los 30 pacientes a 26 se les registró el peso al nacer. En 4 de ellos el peso fue menor de 2 kg (todos ellos pacientes de pretérmino). Cinco pesaron entre 2 y 2.5 kg, 15 pesaron entre 2.5 y 4 kg y 2 pesaron más de 4 kg, todos ellos de término. Hubo 4 pacientes de pretérmino y 26 de término.

ANTECEDENTE DE TOXOPLASMOSIS AGUDA DURANTE EL EMBARAZO

Sólo en una madre existe historia compatible con toxoplasmosis aguda en el segundo trimestre del embarazo, sin haberse corroborado el diagnóstico. En otras 5 existió amenaza de aborto durante el segundo trimestre sin una causa determinada.

ANTECEDENTE DE CONVIVENCIA CON GATOS

De los 30 casos, sólo se documentó antecedente positivo de convivencia con gatos en 14 (46.6%).

SINTOMAS Y SIGNOS MAS FRECUENTES AL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO

Todos los pacientes fueron sintomáticos. La frecuencia de síntomas y signos se muestra en las tablas 2 y 3.

SEROLOGIA

De los 30 pacientes, 28 tienen serología registrada en el expediente. De esos 28 pacientes, todas sus serologías son positivas. Las titulaciones reportadas van desde una dilución de 1:80 hasta 1:2560 por ELISA y hasta 1:1024 por inmunofluorescencia (IgM). Se llevaron a cabo 22 estudios serológicos en las madres; en 5 casos fueron negativos tanto a IgG como a IgM. En las 17 restantes fueron positivas para IgG y en 8 casos, además, para IgM.

TRATAMIENTO

Veintiocho pacientes recibieron tratamiento específico para toxoplasmosis congénita. Ocho pacientes recibieron pirimetamina más clindamicina, 8 más recibieron pirimetamina más trimetoprim/sulfametoxazol, 5 más lo hicieron con pirimetamina más sulfadiazina, 4 con pirimetamina más espiramicina y 3 recibieron pirimetamina, clindamicina y espiramicina. A todos los pacientes se les administró ácido fólico durante el tratamiento. De los 28 pacientes, 15 no completaron el tratamiento por diversas razones, 4 fallecieron y sólo 9 pacientes recibieron el tratamiento durante un año (30%). Como complicaciones secundarias al tratamiento se reportó un caso de neutropenia que remitió al discontinuar el tratamiento y otro caso que presentó anemia aplásica 2 años después de haber iniciado el tratamiento.

SEGUIMIENTO

De los 30 pacientes, 4 fallecieron y a 6 se les perdió seguimiento. De los 20 restantes, 12 se reportan con secuelas (60%) y 8 sin secuelas. Las secuelas reportadas se muestran en la tabla 4.

COMPLICACIONES

Cuatro pacientes desarrollaron enterocolitis necrozante, 5 sepsis, 5 insuficiencia renal aguda, 2 insuficiencia hepática, 5 neumonía y 2 coagulación intravascular diseminada. Todas estas complicaciones se presentaron durante su hospitalización inicial en el periodo neonatal. Cuatro de ellos fallecieron por complicaciones secundarias a infecciones y falla multiorgánica.

DISCUSION

Debido a que la gran mayoría de los pacientes fueron referidos al hospital por presentar sintomatología en la etapa neonatal, este fue el período en el cual predominó el cuadro clínico. Los seis pacientes restantes iniciaron con síntomas en el período de lactancia. Lo anterior corresponde a lo previamente reportado en la literatura (7), sin embargo la edad de presentación del cuadro clínico depende de la gravedad de la enfermedad, ya que en las formas leves y en las subclínicas, los síntomas se pueden presentar de manera tardía o incluso puede ser un hallazgo en una exploración rutinaria (2,8). Por las mismas razones el diagnóstico se hizo antes de los 30 días de vida en la mayoría de los casos.

Cinco pacientes tuvieron peso bajo para su edad gestacional, lo cual además de la prematuridad en un 13% de los pacientes, son algunas de las manifestaciones clínicas encontradas en la literatura (2,10).

En ningún caso se documentó la infección aguda en la madre embarazada ya que muy probablemente la infección cursó asintomática tal y como ocurre en la mayoría de los casos. En los embarazos en donde existieron manifestaciones clínicas, incluyendo cinco casos de amenaza de aborto, probablemente se haya tratado de infección aguda no diagnosticada (5,6,11).

En poco menos de la mitad de los casos se encontró el antecedente de convivencia con gatos durante el embarazo, lo cual pudiera traducirse en la posible participación de otros mecanismos de transmisión no identificados en cada caso (1,6).

No existe una frecuencia determinada entre los signos y los síntomas de la toxoplasmosis congénita: no obstante, la frecuencia en nuestra serie coincide con los datos de series similares (7). De esta manera encontramos que la ictericia y la hepatomegalia, las cuales se presentaron como parte de un cuadro de colestasis neonatal, se reportaron hasta en un 50% de los casos: También encontramos un alto porcentaje de alteraciones craneoencefálicas con un 40% de pacientes con microcefalia, 30 % con coriorretinitis, 13% con hidrocefalia y 6% con microftalmia, aunque llama la atención el bajo porcentaje de pacientes con calcificaciones intracraneales, presentándose solo 4 de ellos. La literatura menciona que las calcificaciones intracraneales. Aunque se pueden presentar en cualquier sitio tienen una especial predilección subependimaria y a nivel de plexos coroideos (10); en nuestra serie, la localización de estas calcificaciones en todos los casos fue periventricular, hecho que también fue reportado ya en Helsinki por Virkola y cols (26). Otras alteraciones frecuentes fueron las encontradas en sangre periférica, presentándose anemia en el 43% de los casos y trombocitopenia en el 20%, descartándose otras causas posibles. En cuanto a la sintomatología, en su mayoría se trató de síntomas inespecíficos, llamando la atención el alto porcentaje de fiebre que se presentó al inicio del cuadro, lo cual contrasta con otras series cuyo porcentaje de presentación de fiebre es mucho menor (7). Sin embargo pudiera deberse esto a la presencia de patologías agregadas no identificadas en la valoración inicial.

Aunque ya mencionamos que existen muchas similitudes entre el cuadro clínico de los pacientes de nuestra serie y el de otras, también hay que mencionar que existen

grandes diferencias con otras series importantes como la del Programa de Tamizaje Neonatal Regional de Nueva Inglaterra (11). Esto se debe al método de captación de pacientes; mientras que en la primera se captaron los pacientes mediante tamizaje neonatal y por lo tanto la gran mayoría de sus pacientes tuvieron una presentación subclínica, en nuestra serie todos los pacientes llegaron al hospital por presentar cierto grado de sintomatología ya establecida.

Los resultados mostrados por las pruebas serológicas sólo nos confirman que, además de ser los más frecuentemente empleados (1,13), tienen una alta sensibilidad para establecer el diagnóstico de toxoplasmosis, encontrándose en todos los casos una IgM positiva ya fuera por ELISA o por inmunofluorescencia.

El tratamiento de elección sigue siendo la quimioterapia combinada; pirimetamina más sulfadiazina; a pesar de esto, la sulfadiazina no se encuentra disponible comercialmente en nuestro país lo cual dificulta optimizar el tratamiento. Existen medicamentos de segunda elección que han demostrado cierta utilidad en el tratamiento de la toxoplasmosis (1,2) y algunos de ellos fueron empleados en los pacientes de nuestra serie; sin embargo no podemos establecer con este estudio cual de ellos es mejor. Las alteraciones hematológicas son las complicaciones esperadas debido a la toxicidad de la pirimetamina lo cual enfatiza la importancia de la monitorización hematológica periódica durante el tratamiento.

Las secuelas más frecuentes en nuestros pacientes coinciden con las del resto de las series reportadas (1,6,7,9,19,21,22), resultando el déficit visual (generalmente secundario a lesiones cicatrizales en la retina) y un grado variable de retraso en el

desarrollo psicomotor a largo plazo las secuelas más frecuentes en nuestra serie, sin restarle importancia al déficit auditivo que también se presenta y a las crisis convulsivas incluyendo a dos pacientes con síndrome de West de lo cual no encontramos reportes previos en la literatura.

Dada la naturaleza de nuestro estudio no es posible hacer determinaciones de incidencia ni seroprevalencia en la población general, además no se cuenta en nuestro país con datos confiables acerca de la epidemiología de este problema ya que por una parte no existe la notificación obligatoria de la toxoplasmosis y por otra tampoco existe un programa nacional de tamizaje neonatal que detecte este problema al igual que en otros países. Lo anterior le da una especial importancia a las medidas preventivas, ya que son el principal medio con el que contamos actualmente para tratar de disminuir los efectos de esta enfermedad.

CONCLUSIONES

La toxoplasmosis congénita es una entidad que se presenta con poca frecuencia en nuestro medio, sin embargo no se tienen los suficientes datos para poder establecer incidencia y/o seroprevalencia confiables en nuestro país. El cuadro clínico es muy variable y depende en gran parte de la edad de presentación; aunque la literatura reporta que la mayoría de los casos cursan asintomáticos, nuestro estudio no pudo corroborar esto, ya que todos nuestros pacientes acudieron al hospital con cierto grado de sintomatología. La detección de anticuerpos específicos contra toxoplasma sigue siendo el método de laboratorio de elección para establecer el diagnóstico junto con el cuadro clínico sugestivo.

Aún no existe un tratamiento 100% eficaz contra la toxoplasmosis congénita y se deberá seguir empleando una quimioterapia combinada, además de tratar las complicaciones específicas. Las secuelas siguen siendo un problema importante de esta entidad, especialmente a nivel de sistema nervioso central, oftalmológico y auditivo. La medida más importante con la que contamos actualmente es la prevención específica de esta enfermedad. Finalmente será necesario implementar medidas en nuestro país que, al igual que en otros países, nos ayude a combatir este grave problema de salud pública.

TABLA 1
 EDAD DE INICIO DE LA SINTOMATOLOGIA EN 30 PACIENTES CON
 TOXOPLASMOSIS CONGENITA

PERIODO DE INICIO DE SINTOMATOLOGIA	No.	%
Antes de los 30 días de edad	22	73
Entre los 30 y los 60 días	3	10
Entre el 2do. mes y el 6o. mes	1	3
Después del 6o.- mes de edad	4	13

TABLA 2

SINTOMAS EN 30 PACIENTES CON TOXOPLASMOSIS CONGENITA

Sintoma	No.	%
Convulsiones	10	33
Fiebre	9	30
Diarrea	2	6
Letargia	1	3
Rechazo a vía oral	1	3
Vómito	1	3

TABLA 3

SIGNOS EN 30 PACIENTES CON TOXOPLASMOSIS CONGENITA

SIGNO	No.	%
Ictericia	15	50
Hepatomegalia	13	43
Anemia	13	43
Microcefalia	12	40
Coriorretinitis	9	30
Esplenomegalia	8	26
Trombocitopenia	6	20
Alteraciones en LCR	5	16
Calcificaciones I. C. *	4	13
Hidrocefalia	4	13
Microftalmia	2	6
Exantema	1	3

* En todos los casos su localización fué periventricular.

TABLA 4

SECUELAS EN 20 PACIENTES CON TOXOPLASMOSIS CONGENITA

Secuela	No.	%
Retraso Psicomotor	10	50
Déficit auditivo	9	45
Déficit visual	8	40
Crisis convulsivas	6	30
Sin secuelas	8	40

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Lynfield R, Guerina NG. Toxoplasmosis. *Pediatr Rev* 1997;3:75-83.
- 2.-Cruz HM, Pi F: Enfermedades por Protozoos. En : Cruz HM (Ed) *Tratado de Pediatría* 6a. Ed. Editorial Espaxs. Barcelona, España. 1994:614-618.
- 3.-Freij BJ, Sever JL. Toxoplasmosis. *Pediatr Rev* 1991; 8:227-236.
- 4.-Lynfield R, Eaton RB. Teratogen Update: Congenital Toxoplasmosis. *Teratology* 1995; 52:176-180.
- 5.-Lebech M, Olesen S, Petersen E. Prevalence, Incidence and Geographical Distribution of toxoplasma gondii Antibodies in Pregnant Women in Denmark. *Scand J Infect Dis* 1993; 25:751-6.
- 6.-Guerina NG. Congenital Infection With *Toxoplasma gondii*. *Pediatr Ann* 1994;23:138-51.
- 7.-Mc Auley J, Boyer KM, Patel D et al. Early and Longitudinal Evaluations of Treated Infants and Children and Untreated Historical Patients with Congenital Toxoplasmosis: The Chicago Collaborative Treatment Trial. *Clin Infect Dis* 1994;18:32-72.
- 8.-Woods CR, Englund J. Congenital Toxoplasmosis Presenting with Eosinophilic Meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 4:347-8.
- 9.-Nussenbaltt RB, Belfort R. Ocular Toxoplasmosis. An old Disease Revisited. *JAMA* 1994; 271:304-7.
- 10.-Mc Leod R, Remington JS: Toxoplasmosis. En: Nelson (Ed) *Tratado de Pediatría* 14a. Ed. Editorial McGraw-Hill/Interamericana. Pennsylvania, E. U. 1992:1078-1088.

- 11.-Guerina NG, Hsu HW, Meissner C et al. Neonatal Serologic Screening and Early Treatment for Congenital *Toxoplasma gondii* Infection. *N Eng J Med* 1994;26:1858-63
- 12.-Litwin CM, Hill HR. Serologic and DNA-based Testing for Congenital and Perinatal Infections. *Pediatr Infect Dis J* 1997;16:166-75.
- 13.-Stamos JK, Rowley AH. Timely Diagnosis of Congenital Infections. *Pediatr Clin North Am* 1994;41:101-33.
- 14.-Naot Y, Desmots G, Remington JS. IgM Enzyme-Linked Immunosorbent Assay Test for the Diagnosis of Congenital *Toxoplasma* Infection. *J Pediatr* 1981;98:32-6.
- 15.-Cotty F, Descamps P, Body G. Prenatal Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis: The Role of *Toxoplasma* IgA Antibodies in Amniotic Fluid. *J. Infect Dis* 1995;171:1384-5.
- 16.-Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM et al. Prenatal Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis with a Polymerase-Chain-Reaction Test on Amniotic Fluid. *N Engl J Med* 1994;331:695-9.
- 17.-Lappalainen M, Sintonen H, Koskiniemi M et al. Cost-Benefit Analysis of Screening for Toxoplasmosis During Pregnancy. *Scand J Infect Dis* 1995;27:265-72.
- 18.-Schoen EJ, Black S, Cohen D. Screening for Neonatal Toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1994;331:1458-9.
- 19.-Peyron F, Wallon M, Bernardoux C. Long-Term Follow-up of Patients with Congenital Ocular Toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1996;334:993-4.
- 20.-Hohlfeld P, Daffos F, Thulliez P et al. Fetal Toxoplasmosis: Outcome of Pregnancy and Infant Follow-up After in Utero Treatment. *J Pediatr* 1989;115:765-9.

- 21.-Wilson CB, Remington JS, Stagno S et al. Development of adverse Sequelae in Children Born with Subclinical Congenital Toxoplasma Infection. *Pediatrics* 1980;66:767-74.
- 22.-Koppe JG, Loewer-Sieger DH, De Roever-Bonnet H. Results of 20-Year Follow-up of Congenital Toxoplasmosis. *Lancet* 1986;1:254-55.
- 23.-Desmonts G. Preventing Congenital Toxoplasmosis. *Lancet* 1990;336:1017-18.
- 24.-Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M et al. Prenatal Management of 746 Pregnancies a Risk for Congenital Toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1988;318:271-2.
- 25.-Desmonts G, Forestier F, Thulliez PH et al. Prenatal Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. *Lancet* 1985;2:500-4.
- 26.-Virkola K, Lappalainen M, Valanne L et al: Radiological signs in newborns exposed to primary Toxoplasma Infection in utero. *Pediatr Radiol* 1997;27:133-8.