

E. Fabre
J.L. Bartha
J.R. de Miguel
J. Rodríguez-Alarcón
E. Dulín
I. Farrán
A. González

Fecha de recepción: 1/4/02
Aceptado para su publicación: 1/4/02

Grupo de consenso sobre toxoplasmosis*

319

*Consensus group
on toxoplasmosis*

*Coordinadora: Nieves Luisa González

RESUMEN

El objetivo de este grupo de trabajo ha sido conseguir un consenso sobre qué debe o no debe hacerse frente a la toxoplasmosis congénita. Según los conocimientos actuales, que a continuación se resumen, se ha podido llegar a las siguientes conclusiones:

- Las medidas higiénicas y los hábitos culinarios que forman parte de la prevención primaria de la toxoplasmosis están recomendados en todo embarazo, son de aplicación muy simple y su beneficio es indudable.
- Los programas de prevención secundaria de la toxoplasmosis congénita (cribado sistemático en la población gestante y prevención, diagnóstico y tratamiento de la infección fetal) no cumplen, en el momento actual, los criterios fundamentales para que se realicen como medida de salud pública en España. Se desconoce el impacto poblacional de este tipo de programas.
- Debe considerarse la oportunidad de implantar programas de prevención terciaria mediante cribado neonatal de la toxoplasmosis.

INTRODUCCIÓN

La toxoplasmosis es una zoonosis y una de las infecciones más frecuentes en los seres humanos en

todo el mundo, y cuando una gestante sufre una infección aguda existe la posibilidad de que se transmita verticalmente al feto. Si esto ocurre, la enfermedad puede causar la muerte al feto o producir graves alteraciones en la vida posnatal, o bien cursar como una infección subclínica.

El ciclo vital de *Toxoplasma* es bien conocido. La multiplicación sexual del parásito tiene lugar en el intestino del gato, que es el huésped definitivo; los demás animales en que parasita son huéspedes intermedios, incluidos los humanos. Una vez que se completa el ciclo reproductivo en las vellosidades del íleo del gato, se inicia la eliminación masiva de ooquistas con las heces, que contaminarán la tierra, las frutas y las verduras a través de las que se infectarán, por ingestión directa, tanto animales como humanos, que formarán en sus tejidos quistes con bradizoitos. La ingesta de carnes crudas o poco cocinadas infectadas por estos quistes constituye, a su vez, una vía de infección para los humanos. También es posible que la infección se produzca a través de alimentos contaminados por vectores de transmisión de los ooquistas (moscas, cucarachas, etc.) o por el contacto entre la mano contaminada por la manipulación de carnes, alimentos o tierra con ooquistas, y la mucosa bucal. Además, existe un mecanismo de transmisión vertical entre la madre que sufre una primoinfección por *Toxoplasma* durante el embarazo y el producto de la gestación, con la posibilidad de obtener un recién nacido con toxoplasmosis congénita.

Salvo en casos de grave depresión inmunológica, únicamente existe riesgo de transmisión vertical du-

320 rante la primoinfección materna. La infección aguda cursa, en la mayoría de los casos, de forma asintomática, y ocasionalmente puede presentarse un cuadro inespecífico con fiebre, malestar general y linfadenopatías, de forma que en la gestante pasará inadvertida.

Para que el feto se infecte es necesario que el parásito infecte primero la placenta y la atraviese. Así, el riesgo de afección fetal está en relación directa con el momento en que la madre contrae la enfermedad. Si la infección ocurre en el primer trimestre, las lesiones serán mucho más graves en el feto, aunque en este caso el riesgo de transmisión es bajo. Por el contrario, en la última etapa de la gestación la primoinfección materna por *Toxoplasma* conlleva un alto riesgo de transmisión fetal, si bien la gravedad de las lesiones en el feto será mucho menor¹.

En los años setenta y ochenta del siglo pasado se pusieron en marcha, en algunos países de Europa (Francia en 1978, Bélgica en 1985), programas de prevención primaria y secundaria de la toxoplasmosis congénita.

No existen dudas en cuanto a la conveniencia de recomendar las medidas higiénicas y las normas culinarias² que permiten prevenir la infección de la gestante no inmune por *Toxoplasma*; en cambio, existen grandes controversias sobre la oportunidad de implantar programas de prevención secundaria de la toxoplasmosis como medida de salud pública. Distintos gobiernos han revisado muy recientemente este problema, como por ejemplo los del Reino Unido³, Dinamarca⁴ y Suecia⁵, y después de estudiar las características de la enfermedad y de su población han desestimado la realización de los mismos, optando, en el caso de Dinamarca⁴, por la posibilidad, surgida recientemente, de llevar a cabo prevención terciaria mediante el análisis de las muestras de talón obtenidas en papel secante de forma sistemática en todos los recién nacidos para el cribado de metabolopatías. En los EE.UU. no se lleva a cabo el cribado sistemático de la toxoplasmosis⁶, pero ante la inexistencia de una política nacional algunos Estados han optado también por la realización del cribado sistemático de esta infección en los neonatos.

En España no se ha adoptado una política sanitaria concreta frente a este problema. En 1993, la Sociedad Española para el Estudio de las Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica⁷

recomendó realizar únicamente la determinación de IgG específica frente a *Toxoplasma* para el cribado de esta infección en el embarazo, sin añadir ninguna otra especificación al respecto. La Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología, Sección Española de Medicina Perinatal, no ha llegado a un acuerdo sobre las medidas que se deben adoptar para prevenir la toxoplasmosis congénita en el embarazo⁸ ni en la consulta preconcepcional⁹⁻¹¹. Únicamente se ha aceptado la utilidad de los programas de prevención primaria de esta infección congénita⁹.

PREVENCIÓN PRIMARIA

Se ratifica el consenso adoptado por el Grupo de Trabajo de la Sección Española de Medicina Perinatal para el Estudio de la Patología Médica y Embarazo reunido en Santander en 2000, sobre la utilidad de recomendar medidas de prevención primaria de la toxoplasmosis, destinadas a evitar la primoinfección de las gestantes no inmunes frente a esta enfermedad⁹ (tabla 1).

Tabla 1 Prevención primaria de la toxoplasmosis. Recomendaciones para evitar la infección durante el embarazo

Gatos

Las embarazadas deben evitar el contacto con los gatos y los materiales que puedan estar contaminados con sus heces. Si no es posible debe utilizar guantes

Carne

No se debe ingerir carne cruda o poco cocinada
Utilizar guantes cuando se manipule carne cruda, o lavarse las manos después de hacerlo
Evitar durante la manipulación de la carne cruda el contacto de las manos con la mucosa de la boca o los ojos
Mantener perfectamente limpios los utensilios que se utilicen para preparar la carne

Vegetales

Usar guantes siempre que se tenga contacto con tierra, en el campo, el huerto, el jardín, etc.
Lavar muy bien las verduras y frutas que se consuman crudas
Utilizar guantes para manipular frutas y verduras crudas o lavarse las manos después de hacerlo
Evitar durante la manipulación de las frutas y verduras el contacto de las manos con la mucosa de la boca o los ojos

PREVENCIÓN SECUNDARIA

La prevención secundaria en salud pública tiene como fin detener la evolución de la enfermedad una vez que ha comenzado. Los programas de cribado constituyen el elemento más importante de la prevención secundaria.

El cribado (*screening*) busca la detección temprana de la enfermedad, de precursores de la enfermedad o de la susceptibilidad a padecerla, en personas que no presentan ningún signo de dicha enfermedad. El objetivo es hacer una selección, separando a los individuos que pueden estar enfermos o en riesgo de padecer una enfermedad, de los que no lo están. Si una persona tiene una prueba de cribado positiva se deben llevar a cabo nuevas exploraciones para confirmar o rechazar el diagnóstico y, si procede, iniciar el tratamiento de la enfermedad¹².

Criterios para aplicar un programa de cribado

Los requisitos para considerar si un programa de cribado es útil y aplicable a la población han sido expuestos y aceptados desde hace varias décadas¹³.

En relación con la enfermedad, es necesario que sea posible identificarla en su etapa presintomática o sintomática temprana, y debe conocerse su historia natural, especialmente su evolución. Además, debe ser un problema importante para la salud pública. Aunque la prevalencia de la enfermedad es un criterio crucial, también lo es su gravedad.

En relación con la prueba, ésta debe tener una sensibilidad y una especificidad adecuadas, ser aceptable para la población, tanto para los pacientes como para quienes la aplican, ser simple, segura y barata. Debe existir un procedimiento que garantice el seguimiento de los casos ocasionales encontrados al aplicar el programa de cribado.

En relación con el diagnóstico y el tratamiento, deben existir medios disponibles para lograr su objetivo, debe existir un tratamiento eficaz para las personas en que se identifique la enfermedad y debe haber un acuerdo sobre el tratamiento adecuado.

En relación con el coste económico, el gasto que supone la identificación, el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes debe ser equilibrado en re-

lación con el coste de la asistencia médica completa de la enfermedad en su evolución natural.

¿Se cumplen los criterios necesarios para recomendar el cribado prenatal de la toxoplasmosis congénita?

1. El proceso que se pretende diagnosticar tiene que constituir un problema sanitario importante. ¿Lo es la toxoplasmosis congénita en España?

Se desconoce la prevalencia de la toxoplasmosis congénita en España. No se cuenta con datos sobre la incidencia de primoinfecciones en la población gestante y son muy pocas las referencias existentes en cuanto a la prevalencia de la infección en el embarazo.

Para determinar el impacto poblacional de esta enfermedad congénita es fundamental conocer la incidencia de recién infectados. Este parámetro es muy difícil de establecer porque en la mayoría de los casos la infección es subclínica; además, la respuesta inmunitaria es en algunos casos tardía, y las pruebas que se realizan podrían resultar falsamente negativas. Se puede recurrir a estimaciones indirectas a partir de la prevalencia de la infección en la población gestante o en la femenina en edad fértil, o bien de la incidencia de infecciones maternas agudas durante el embarazo.

1. a. Prevalencia de la enfermedad: varía muchísimo, dada la biología del parásito, en función del clima del área geográfica que se considere, de los hábitos culinarios e higiénicos de la población, del medio, urbano o rural, etc. Así, por ejemplo, se estima que en Francia, donde esta infección es especialmente frecuente, pueden alcanzarse cifras de prevalencia en torno al 70%, mientras que en países más fríos, como Noruega, ésta es sólo del 13%.

En España se desconoce la prevalencia de la enfermedad, aunque existen algunos datos aislados, como los referidos en Cataluña, en los que se observa una tendencia decreciente (el 50% en 1989¹⁴, el 45% en 1990¹⁵ y por debajo del 40% en 2000^{16,17}). En Andalucía la prevalencia parece ser más baja (en Málaga en torno al 25%¹⁸ y en Jaén sólo el 13%¹⁹). En un área del País Vasco se han comunicado cifras de prevalencia del 35%²⁰. Por otro lado, en el área noreste de Madrid el 25,4% de las gestantes fueron

322 seropositivas frente a *Toxoplasma*²¹ y en una muestra obtenida Zaragoza capital se halló una cifra del 40,8% (datos no publicados).

1. b. *Incidencia de la enfermedad en el embarazo:* ha de tenerse en cuenta que una prevalencia alta de la infección en la población gestante se asocia con un mayor riesgo de primoinfección en las gestantes seronegativas porque es indicativa de que el parásito está muy presente —circulando— en ese medio.

En España no existen datos objetivos. Se calcula teóricamente que la frecuencia de primoinfecciones maternas durante la gestación debe ser semejante a la de otros países europeos, donde se estima un promedio en las gestaciones en torno al 2%. La única referencia concreta valorable informa de los resultados obtenidos en una serie de 9.846 gestantes pertenecientes al área norte de Madrid, en la que se detectó una incidencia de primoinfecciones maternas del 1,4%²².

1. c. *Incidencia de infección en los recién nacidos:* existen muchos problemas para calcular el valor real de este parámetro, que puede ser estimado de diferentes formas:

— Indirectamente, a partir de la prevalencia de la infección materna: cálculo del riesgo de infecciones por *Toxoplasma* que se producirían durante el embarazo y de la frecuencia de transmisión a los fetos.

— Directamente, del estudio de los recién nacidos. En este caso las cifras variarán en función de:

- El área geográfica en que se lleve a cabo el estudio.

- La población en la que se valore (recién nacidos de madres infectadas, niños con sintomatología clínica sugestiva de infección o población general).

- El momento cronológico (la incidencia ha disminuido sensible y espontáneamente en los últimos años, probablemente en relación con los mejores hábitos higiénicos y con la congelación de las carnes).

- El método diagnóstico utilizado. Teniendo en cuenta que en la gran mayoría de los casos, en el período neonatal, la toxoplasmosis congénita cursa de manera subclínica, las posibilidades diagnósticas estarán en relación con la sensibilidad y la especificidad de la pruebas diagnósticas utilizadas y con los

parámetros cuantificados (la determinación de anticuerpos específicos tipo IgM siempre supone una infravaloración, ya que éstos no siempre están presentes en el período neonatal inmediato).

- El tipo de muestra en el que se lleven a cabo las pruebas. Los resultados son más fiables cuando las determinaciones para el diagnóstico de la enfermedad se llevan a cabo en sangre de recién nacido que en sangre de cordón.

- La cronología con la que se lleva a cabo el diagnóstico y la duración del seguimiento de los recién nacidos, ya que en el período neonatal inmediato pueden existir infecciones subclínicas y ausencia de respuesta inmunitaria.

- Ha de tenerse en cuenta si la incidencia se calcula en una población en la que se ha realizado prevención secundaria de la enfermedad, porque entonces las cifras estarán en relación con las medidas terapéuticas adoptadas con las gestantes infectadas (abortos y tratamientos farmacológicos).

Con todos estos inconvenientes, Hohfeld²² calcula que la incidencia de toxoplasmosis congénita en Europa puede estimarse entre el 1 y el 5%. En Noruega, Bélgica y Francia la prevalencia entre los nacimientos es del 1-3%. En la mayor parte de los EE.UU. se ha determinado que este valor entre los recién nacidos está por debajo de uno de cada 10.000²³. En Suecia, en un estudio reciente, bien diseñado, se ha encontrado una prevalencia de toxoplasmosis congénita de 0,73 por 10.000 neonatos, una incidencia de primoinfecciones en el embarazo de 5,1 por 10.000 y una prevalencia que oscila entre el 14 y el 26% según el área del país considerada⁵. En España no conocemos la incidencia de toxoplasmosis congénita; aunque, según cálculos puramente teóricos para el conjunto del país, la proporción de niños que nacerían con toxoplasmosis congénita debería situarse en torno al 0,1%²⁴.

2. *Debe conocerse de forma correcta la historia natural de la enfermedad. ¿Se conoce el curso que sigue la toxoplasmosis a lo largo del tiempo en ausencia de tratamiento?*

Existen datos sobre el riesgo de transmisión materno-fetal de la infección en ausencia de tratamiento, pero se desconoce la evolución a largo plazo de la toxoplasmosis congénita subclínica, que es la forma en la que se presenta la mayoría de los casos.

Para que se produzca la transmisión maternofetal de la toxoplasmosis, la madre tiene que sufrir una primoinfección, salvo en los casos de grave inmunosupresión que condicione la infección de la placenta, paso obligatorio para que *Toxoplasma* alcance el feto por vía sanguínea. Existe una correlación virtualmente perfecta entre la infección placentaria y la presencia de infección en el recién nacido.

La frecuencia con la que puede demostrarse la presencia del parásito en la placenta depende del trimestre del embarazo en que ocurre la infección en la gestante. La posibilidad de que se produzca una toxoplasmosis congénita se incrementa al avanzar la edad gestacional. Se estima un riesgo del 15% en el primer trimestre, del 25% en el segundo y del 60% en el tercero. Sin embargo, el grado de afectación del feto y del recién nacido evolucionan de forma inversa. La enfermedad es más grave si el feto se infecta en etapas tempranas de la gestación, produciéndose abortos, muertes fetales o cuadros con graves secuelas neonatales, mientras que la infección cursa, en muchos casos, de forma subclínica cuando se produce en gestaciones avanzadas²⁵.

El número de neonatos infectados congénitamente que nacen asintomáticos o con síntomas inespecíficos constituyen la gran mayoría de los casos, en torno al 87%²⁶. Está aún por dilucidar en qué proporción posteriormente estos niños presentarán secuelas. En este sentido, ha de tenerse en cuenta que la coriorretinitis por toxoplasmosis congénita puede manifestarse tardíamente, incluso en la vida adulta.

3. Debe existir un estadio temprano detectable. ¿Es detectable la toxoplasmosis congénita en una fase asintomática de la enfermedad?

La infección materna puede diagnosticarse antes de que se produzca la infección fetal. Se desconoce con qué periodicidad deberían realizarse las pruebas de cribado en las gestantes no inmunes para que el diagnóstico se pueda llevar a cabo en un estadio temprano de la enfermedad.

Para llevar a cabo el diagnóstico en estadio temprano es necesario identificar a las embarazadas seronegativas con riesgo de primoinfección que serán posteriormente controladas periódicamente, en intervalos que no han sido todavía bien establecidos, para detectar la infección aguda e instaurar tratamiento temprano.

4. Tiene que existir una prueba de detección eficaz de la enfermedad, aceptable para la población. ¿Existe una prueba para el cribado que permita el diagnóstico de la primoinfección materna por Toxoplasma de forma sencilla y segura?

La prueba de cribado prenatal de la toxoplasmosis congénita es la determinación serológica del estado de inmunidad materna frente a *Toxoplasma*, bien aceptada por la población. La sensibilidad y la especificidad de la misma están en relación con la incidencia de la enfermedad. El diagnóstico de las seroconversiones es sencillo. Más complejo resulta establecer la cronología de la infección cuando se ignora la situación inmunológica previa de la madre.

Para que el cribado de la toxoplasmosis resulte eficaz, las pruebas diagnósticas de infección materna tienen que ser sencillas y seguras. Es necesario que las pruebas sean muy sensibles (capacidad de la prueba para efectuar diagnósticos correctos de la enfermedad cuando ésta está presente), dada la baja incidencia de la enfermedad, y específicas (capacidad de la prueba para efectuar diagnósticos correctos de ausencia de enfermedad cuando está ausente), por las implicaciones que conlleva la puesta en marcha de procedimientos diagnósticos y terapéuticos de la infección fetal.

El diagnóstico de toxoplasmosis durante el embarazo se basa en la realización del cribado sistemático de la infección materna mediante pruebas serológicas que determinen su situación inmunitaria frente al parásito. La presencia de IgG específica se considera indicativa de que existe inmunidad frente a *Toxoplasma*. La determinación de la IgM específica en estos casos no se considera útil, salvo para descartar infección reciente en los casos en que esta resulta negativa. Si no existe inmunidad la gestante tiene riesgo de contraer la infección y debe valorarse periódicamente para detectar posibles seroconversiones indicativas de infección aguda.

En los casos en que en la primera determinación los títulos de IgG obtenidos resultan muy elevados es necesario repetir la determinación llevando a cabo pruebas paralelas con el suero original y el obtenido 15-30 días más tarde. En estos casos la determinación de IgM e IgA puede aportar información complementaria. Recientemente, la Red Europea para la Investigación de la Toxoplasmosis Congénita²⁷ ha comunicado que el grupo de trabajo encargado

324 de la valoración de las pruebas serológicas que determinan IgG, IgM e IgA específicas frente a *Toxoplasma* tiene en marcha un ambicioso proyecto en el que participan 17 laboratorios de referencia, analizando simultáneamente muestras correspondientes a seroconversiones probadas con cronología conocida. Los resultados obtenidos hasta la fecha indican que ningún método, único o combinado, permite establecer con seguridad el momento en que se ha producido la infección, si ésta ocurrió en el último año. El estudio continúa en marcha.

Las pruebas de avidez de los anticuerpos IgG frente a *Toxoplasma* ofrecen una nueva posibilidad diagnóstica y, al parecer, permiten determinar la cronología de la infección con un margen de error aceptable. Si la avidez de la IgG es baja significa que hay una infección reciente, y si es alta, una inmunidad antigua²⁸⁻³⁰.

Las determinaciones serológicas son bien aceptadas por la población, pero el valor predictivo positivo (VPP) de las pruebas que se utilizan es bajo; el VPP es la probabilidad que tiene un individuo de estar enfermo cuando el resultado de la prueba es positivo. Aun aceptando que la sensibilidad y la especificidad de las determinaciones que han de llevarse a cabo para detectar la primoinfección materna por *Toxoplasma* sean altas, el VPP de éstas será escaso en función de la baja incidencia de la primoinfección en la población gestante³¹, ya que para cualquier sensibilidad y especificidad dadas, según aumenta la prevalencia de la enfermedad también lo hace el VPP y disminuye el valor predictivo negativo (VPN). Por el contrario, conforme la prevalencia disminuye, el VPN aumenta y el VPP disminuye. Por otro lado, la sensibilidad y la especificidad no se modifican con los cambios en la prevalencia³².

5. Debe contarse con pruebas diagnósticas y tratamientos eficaces. ¿Existen pruebas diagnósticas para detectar la infección fetal por *Toxoplasma*? ¿Son eficaces los tratamientos disponibles?

La demostración de la presencia del parásito en líquido amniótico mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), asociadas con el cultivo o inoculación al ratón, son útiles para el diagnóstico de la infección fetal por *Toxoplasma*, siempre que se lleven a cabo en laboratorios con experiencia. No existe evidencia de la eficacia de los

fármacos utilizados para la prevención y el tratamiento prenatal de la toxoplasmosis congénita.

a) *Pruebas diagnósticas*: en ocasiones puede generarse cierta confusión entre lo que es una prueba de cribado y una prueba diagnóstica, ya que la misma técnica se puede utilizar para alcanzar ambos objetivos³³. En el caso de la toxoplasmosis congénita las pruebas diagnósticas que conlleva el cribado prenatal son las dirigidas a valorar la existencia de infección en el feto, una vez que se ha demostrado una infección primaria en la madre.

La ecografía no es un procedimiento eficaz para el diagnóstico, aunque es posible detectar diferentes tipos de afección; incluso las imágenes consideradas más características (hidrocefalias, calcificaciones cerebrales) no son patognomónicas, y su demostración no es suficiente para establecer un diagnóstico. Por otra parte, en la gran mayoría de los casos la toxoplasmosis congénita cursa de forma subclínica, y las lesiones detectables por ecografía se presentan únicamente en los casos más graves, que son los menos frecuentes. La presencia de anomalías en la ecografía supondría que el diagnóstico ha sido tardío y/o el tratamiento, ineficaz.

Se ha recurrido a técnicas invasoras, como la fúniculocentesis, para obtener muestras de sangre fetal en las que llevar a cabo pruebas diagnósticas (determinación de IgM, IgA o IgG, recuento de plaquetas, leucocitos o eosinófilos, pruebas de función hepática, etc.) con resultado incierto.

Por suerte, en los últimos años la incorporación de técnicas que recurren a la PCR para detectar la presencia de *Toxoplasma* en líquido amniótico ha supuesto un gran avance en el diagnóstico de la infección fetal. La amniocentesis resulta un procedimiento aceptable, y la sensibilidad y la especificidad de las determinaciones mediante PCR parecen ser elevadas, por lo que en la actualidad se considera la técnica de elección para el diagnóstico de la infección fetal por *Toxoplasma*. No obstante, es necesario señalar que:

— Para llevarlas a cabo deben transcurrir al menos 4 semanas desde el comienzo de la infección materna.

— Es fundamental que las determinaciones se lleven a cabo en un centro de referencia con amplia experiencia en técnicas de diagnóstico por PCR.

— Es recomendable, si la primera determinación es negativa, repetirla y complementar el diagnóstico con la investigación de la presencia del parásito en cultivos celulares. Y si la PCR es positiva y no existen signos ecográficos de infección fetal, antes de considerar la opción de interrumpir el embarazo se debe repetir la determinación³⁴.

— Los resultados encontrados en un estudio multicéntrico³⁵ en el que participaron 15 laboratorios de referencia de distintos países europeos indican que la sensibilidad y la especificidad de la PCR no son tan altas como inicialmente se propuso en las primeras series, en las que se rozaba el 100%³⁶. Estudios recientes han puesto de manifiesto una sensibilidad más reducida (64%), aunque con una especificidad y un VPP del test del 100%³⁷.

Se ha propuesto que, para obtener un diagnóstico fiable, la determinación de la PCR debe complementarse sistemáticamente con la demostración de la presencia del parásito en el líquido amniótico, mediante cultivo o inoculación a ratón³⁵. Incluso con la combinación de ambas técnicas la sensibilidad alcanzada es del 91%, con lo que alrededor de un 10% de los fetos puede quedar sin diagnosticar. La sensibilidad de la PCR aislada en esta serie fue del 81%.

b) *Tratamiento:* aunque existen múltiples referencias sobre la eficacia de la espiramicina para reducir el riesgo de transmisión maternofetal de la infección y de que la administración de una terapia combinada con ciclos de espiramicina y sulfadiacina más pirimetamina disminuye la gravedad de la afección en los casos de infección fetal, en la actualidad no existe evidencia científica de la eficacia de estos tratamientos.

De la revisión sistemática de los estudios que comparan el estado de los niños procedentes de gestantes con toxoplasmosis agudas, según recibieran o no tratamiento, en la que se incluyen un total de 2.591 artículos extraídos de Medline, Pascal y los Resúmenes Biológicos, así como del contacto con expertos en este campo, incluyendo la Red de Investigación Europea para el Estudio de la Toxoplasmosis, se obtiene que únicamente nueve artículos cumplieron los criterios mínimos de diseño. Cinco estudios han demostrado un descenso significativo en la transmisión de la enfermedad a los recién nacidos de madres tratadas, y en cuatro de las publicaciones seleccionadas no se ha demostrado una reducción de las infecciones en los niños de las

madres que recibieron tratamiento^{38,39}. Los resultados obtenidos en un estudio multicéntrico que se publica de forma simultánea contribuyen a incrementar las dudas existentes sobre la efectividad del tratamiento farmacológico en la disminución de la tasa de transmisión de la infección de la madre al feto, aunque sí se pudo demostrar una reducción significativa de la tasa de secuelas entre los recién nacidos infectados⁴⁰.

Cuando, asumiendo la eficacia relativa del tratamiento, se valoró de forma objetiva cuál podía ser el riesgo de infección congénita en un grupo de 554 gestantes con infección aguda probada que recibieron tratamiento intensivo, se observó un riesgo de transmisión fetal global del 29%, con un marcado aumento al avanzar la gestación, incrementándose desde un 6% a las 13 semanas a un 72% a las 36 semanas. Al compensarse este aumento del riesgo con el menor grado de afección que se produce en las gestaciones avanzadas, puede concluirse que el peligro de obtener un recién nacido infectado, con signos clínicos tempranos y posibilidad de sufrir complicaciones importantes a largo plazo, antes de los 3 años, aumenta al avanzar la gestación y luego desciende, alcanzando un máximo del 10% a las 24-30 semanas de embarazo. En el segundo y tercer trimestre este riesgo no desciende por debajo del 5%⁴¹.

En fechas recientes se ha comunicado que las concentraciones de la espiramicina administrada a la madre en el líquido amniótico no alcanzan los valores necesarios para inhibir el crecimiento del parásito, aunque no se puede asegurar un adecuado cumplimiento del tratamiento prescrito por parte de las gestantes que participan en el estudio⁴². Estos datos resultan muy inquietantes y han de ratificarse en un estudio que incluya la determinación simultánea del fármaco en sangre materna.

Por otro lado, no sólo no se ha demostrado que la espiramicina disminuye el riesgo de transmisión maternofetal de la toxoplasmosis o la eficacia de los tratamientos específicos, sino que también se desconoce si la instauración prenatal de una terapia específica en los fetos infectados conlleva un mejor pronóstico para los niños que si el tratamiento se inicia en el período neonatal.

6. El beneficio obtenido debe superar a los posibles daños que conlleve el cribado.

Se ignora el impacto poblacional que pueden tener los programas de cribado prenatal de la toxo-

326 plasmosis, el número de casos que se pueden prevenir o el número de abortos de fetos sanos que pueden generar. No han sido bien establecidos los efectos secundarios que pueden derivarse de los tratamientos prolongados administrados a la madre-feto y al recién nacido. El daño psicológico y la angustia que puede derivarse del cribado prenatal de la toxoplasmosis son difícilmente evaluables.

Se calcula que en Bélgica, donde la incidencia de toxoplasmosis congénita ha sido muy elevada, la instauración de programas de prevención secundaria permitió disminuir la incidencia de toxoplasmosis congénita en un 40% a principios de los años noventa⁴³.

En los EE.UU.⁴⁴ se llevó a cabo un análisis exhaustivo sobre la posibilidad de aplicar programas de prevención secundaria de la toxoplasmosis. Para ello, asumiendo un total de 4 millones de nacimientos por año, se diseñó un árbol de decisión con tres opciones diferentes y los siguientes resultados:

— Si se realizase cribado prenatal, primera opción en el árbol de decisión, 2.417 niños podrían sufrir una toxoplasmosis congénita, aunque la mayoría de ellos únicamente tendrían cuadros moderados de la enfermedad.

— Si se cribase la enfermedad únicamente cuando se detectan hallazgos ecográficos sugestivos de afección fetal, nacerían anualmente 2.358 niños afectados.

— Si se utilizasen programas de cribado universal, en los que se indicase la terminación del embarazo en los casos positivos, anualmente nacería un total de 1.983 niños afectados por toxoplasmosis.

La aplicación de programas de prevención secundaria no parece modificar de forma notable la incidencia teórica de recién nacidos con toxoplasmosis congénita en los EE.UU. Simultáneamente, el número de embarazos con un resultado diagnóstico falsamente positivo que terminarán en aborto para evitar un caso de enfermedad es muy alto: se abortarían 12,1 fetos sanos por cada feto realmente afectado por una toxoplasmosis congénita.

Estas estimaciones alarmantes refrendaron la idea de que los programas de cribado sistemático de la toxoplasmosis no están indicados en los EE.UU.

Posteriormente, se comprobó que los cálculos se habían llevado a cabo basándose en una estimación

muy baja de la incidencia de la enfermedad congénita (0,0006), y este dato influye directamente en los valores obtenidos y en el escaso VPP atribuido a los tests serológicos utilizados para el diagnóstico de la infección materna⁴⁵.

Se podría calcular numéricamente el impacto de los programas de cribado de la toxoplasmosis durante la gestación, mediante el cálculo de la magnitud de la enfermedad y las posibilidades de actuación en los casos de infección fetal probada, pero se desconoce el valor de los factores de los que dependen:

— *Magnitud* = incidencia de infecciones maternas (?) × proporción de infecciones que se trasmiten al feto × frecuencia de recién nacidos infectados (?).

— *Posibilidades de actuación* = sensibilidad de las pruebas diagnósticas × eficacia del tratamiento (?) × cumplimiento de los programas diagnosticoterapéuticos prefijados (?).

Eskild et al⁴⁶ han considerado los valores máximos, medios y mínimos de las variables que definen estos dos aspectos. Los datos correspondientes se obtuvieron de una revisión sistemática de las publicaciones más relevantes de Medline, de la Base de Datos Perinatales Cochrane, así como de otros artículos de revisión. Se llegó a la conclusión de que el número de infecciones congénitas por *Toxoplasma* que podría prevenirse con un programa de cribado prenatal oscila entre 0,2 y 39,7 por 100.000 mujeres embarazadas no inmunes, según se atribuyan a las distintas variables, valores máximos o mínimos. Estos cálculos se realizaron considerando una incidencia de toxoplasmosis entre gestantes de entre el 2 y el 7%. Asumiendo la incidencia más baja, la enfermedad podría prevenirse en 1,8 niños por 100.000 gestantes. Si se consideran las consecuencias más graves de la infección materna y el mayor impacto de la prevención, se obtiene que la enfermedad se podría prevenir en 90,7 niños por 100.000 embarazadas no inmunes. Debe resaltarse que cuando se consideran las mejores cifras se obtiene un 95% de cumplimiento del programa; un 95,5% de sensibilidad del cribado, y un 60% de eficacia del tratamiento. La proporción de casos susceptibles de prevención alcanza únicamente el 57%, que disminuiría de forma considerable si los cálculos se hicieran a partir de las cifras de incidencia, mucho más bajas, obtenidas recientemente en algunos países europeos.

7. El programa de cribado ha de ser coste/efectivo.

Es imposible calcular la relación coste/efectividad del cribado prenatal de la toxoplasmosis congénita en España, porque incluso se ignora la incidencia de la enfermedad, pero tampoco se han realizado cálculos objetivos en los países en los que sí se ha determinado y donde se lleva a cabo de forma sistemática prevención secundaria de esta infección.

Un programa de cribado suele requerir la utilización de una gran cantidad de recursos, no sólo para realizar la prueba sino también para el diagnóstico y el tratamiento de las personas positivas. Con frecuencia se afirma que los programas de cribado ahorran dinero; sin embargo, no es excepcional que los análisis económicos demuestren que el ahorro no supera el gasto, aunque muchos de ellos pueden representar una eficaz inversión de los recursos cuando se comparan con otras intervenciones médicas.

Los costes de la aplicación de un programa de cribado incluyen el generado por la prueba de cribado; el tiempo que supone para los pacientes la realización de la prueba; el de utilizar la prueba diagnóstica definitiva cuando la prueba de cribado es positiva; el derivado del tratamiento de los casos con enfermedad asintomática cuando son detectados; el que provocan las acciones en los individuos en que se establece un diagnóstico positivo falso; el de lo que ocurre a las personas falsamente negativas y que se podrían haber tratado antes sin el programa de cribado, y finalmente, la ansiedad generada por la preocupación sobre la enfermedad causada por el programa de cribado.

Los beneficios incluyen los años de vida añadidos al identificar y tratar la enfermedad durante su etapa asintomática, la tranquilidad que se proporciona a las personas con una prueba negativa y el gasto médico evitado, al no tener que tratar los casos avanzados de la enfermedad.

En consecuencia, el análisis de coste/beneficio involucra la estimación del rendimiento del programa en relación con los casos identificados precozmente o el número de casos evitados y los gastos en relación con todos los factores previamente mencionados¹².

La relación coste/beneficio del cribado prenatal de la toxoplasmosis no se ha considerado hasta la fecha de forma estricta, ni siquiera en los países que tienen implantados estos programas en función de la

incidencia de la enfermedad que padecen, porque, al igual que ocurre con los cálculos de impacto y magnitud de la enfermedad, no se conocen con exactitud los datos necesarios para llevarlo a cabo (riesgo de infección congénita clínica, efectividad del tratamiento, efectos secundarios, daño psicológico asociado, etc.). El amplio margen de variación de los parámetros en los que se fundamentan los cálculos dificulta la realización de los mismos y hace que los posibles resultados obtenidos deban interpretarse con cautela.

Durante los últimos años muchos países han esperado que los datos aportados por Francia y por otros países europeos, como Bélgica, Suiza o Austria, en que se adoptaron programas de cribado de la toxoplasmosis en sus poblaciones, demostraran la evidencia de los beneficios obtenidos. Irónicamente, ellos esperan ahora que otros, en los que no se han aplicado estos programas de forma sistematizada, demuestren que ofrecen una buena relación coste/efectividad.

Hasta el momento, únicamente puede considerarse como referencia el análisis llevado a cabo en Finlandia⁴⁷, fundamentándose en los datos obtenidos de un estudio prospectivo en que se comprobó una prevalencia frente a *Toxoplasma* en la población gestante del 20% y una incidencia de infecciones durante la gestación del 2,4%. Los cálculos, realizados mediante un análisis de decisión combinado con un análisis de sensibilidad, se basaron además en la estimación de un riesgo de transmisión maternofetal del 40%, una eficacia del tratamiento del 50% y una tasa de abandono del 4%.

Se concluye que el cribado sistemático de la toxoplasmosis reduce los gastos sanitarios originados por esta enfermedad en un 25%. El análisis de sensibilidad sugiere que los programas de cribado y de educación sanitaria, aplicados simultáneamente, son más eficaces que los programas de educación aislados, siempre que la incidencia de infección materna primaria sea superior al 1,1% y la eficacia del tratamiento esté por encima del 22,1%. En este estudio no se consideró la angustia y el daño psicológico que conlleva el cribado y tampoco el número de abortos de fetos sanos que puede generarse.

En la figura 1 se recogen los factores considerados para determinar la oportunidad de establecer un plan de prevención secundaria —cribado— de la toxoplasmosis congénita.

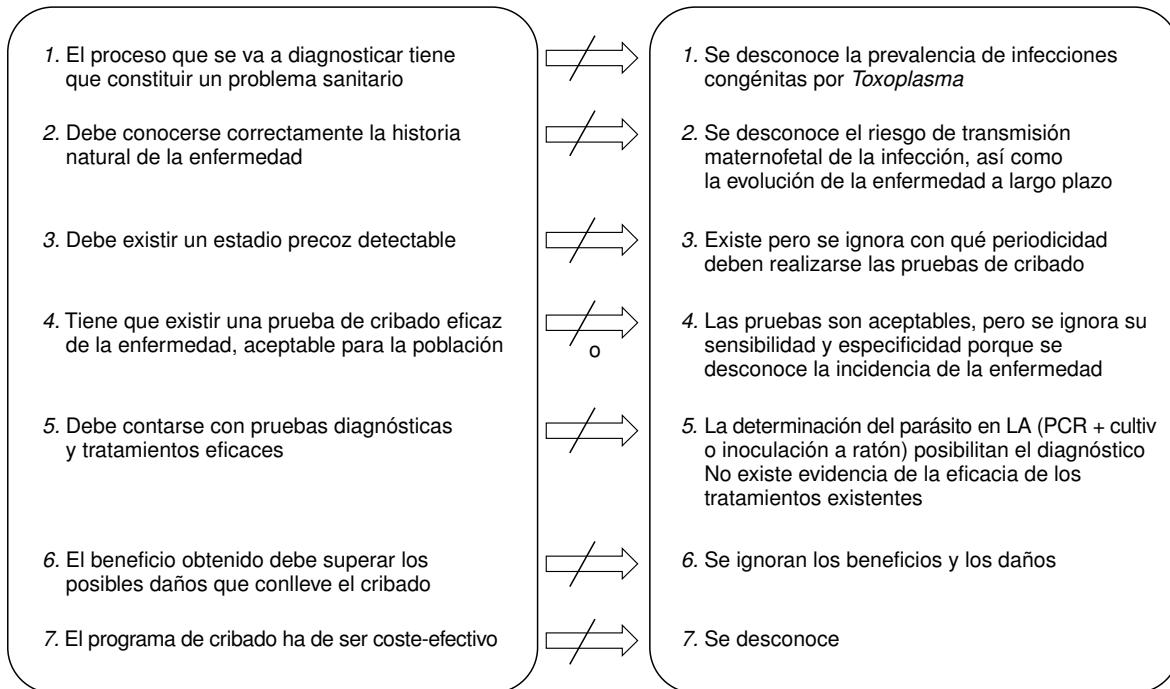


Figura 1. Criterios para la implantación del cribado prenatal de la toxoplasmosis congénita en España.

PREVENCIÓN TERCIARIA

La prevención terciaria de la toxoplasmosis congénita se lleva a cabo mediante el cribado de la existencia de infección en los recién nacidos, ya que en la gran mayoría de los casos cursan de forma asintomática, con el fin de instaurar un tratamiento que permita mejorar, o evitar, las secuelas de la infección en los niños afectados.

Esta posibilidad de abordar la prevención de la toxoplasmosis congénita fue considerada por primera vez en 1994 en Nueva Inglaterra, en una población de niños procedentes de gestantes a las que no se había realizado cribado de la toxoplasmosis durante la gestación⁴⁸. Se determinó la presencia de IgM e IgG en una serie de 635.000 muestras obtenidas en sangre de talón recogidas en papel secante, para el cribado sistemático de metabolopatías. La prueba resultó positiva en 100 niños, confirmándose la existencia de infección congénita en 52. En 2 casos existían datos clínicos sugestivos de infección, y los 50 niños restantes se identificaron únicamente por la prueba de cribado. Se pudo evaluar a un to-

tal de 48 de estos niños, demostrando la existencia de afección del sistema nervioso central o de la retina, no sospechada, en 19 de ellos (40%). Tras un año de tratamiento, únicamente un niño presentaba déficit neurológico, una hemiplejía atribuible a una lesión cerebral presente en el momento del nacimiento. Se pudo realizar el seguimiento oftalmológico de 39 niños en un período de uno a 6 años, y cuatro (10%) manifestaron lesiones oculares. Se concluye que los programas de prevención terciaria de la toxoplasmosis permitirían identificar las infecciones subclínicas y tratarlas precozmente, con reducción del grado de afección y secuelas a largo plazo.

Hasta 1999, en que Dinamarca⁴ implantó la práctica sistemática del cribado neonatal como medida gubernamental para prevenir la toxoplasmosis congénita, no se han comunicado nuevos datos en este sentido. Esta decisión se tomó basándose en los resultados obtenidos en un estudio en el que se determinó la presencia de IgM específica en las muestras de sangre seca de talón recogidas de forma sistemática para el cribado de errores innatos del metabolismo, a la vez que se detectaban las sero-

conversiones sufridas por las madres durante la gestación. En el estudio piloto se analizaron 21.163 tarjetas, determinando IgM e IgG específicas, y en el caso de que fueran positivas se identificaba el suero materno obtenido en el primer trimestre para investigar a las mujeres que habían sufrido una seroconversión.

La sensibilidad de estas pruebas de cribado neonatal alcanzó del 79% (7/9), y únicamente dos recién nacidos de madres que experimentaron seroconversión en la gestación tuvieron hijos con IgM negativa al nacer. El VPP fue del 64% (7/1), que se considera excelente para la detección de una enfermedad rara (incidencia de alrededor de uno cada 3.000). El único caso con un resultado falso positivo (0,19%) fue rápidamente identificado. Se concluye que los programas de detección neonatal basados en la detección de anticuerpos específicos IgM permiten identificar entre el 70 y el 80% de los casos de toxoplasmosis congénita.

En Polonia⁴⁹ se ha llevado a cabo un programa similar en un grupo de 27.516 recién nacidos, donde se encontró una seroprevalencia de toxoplasmosis congénita del 0,55% y una sensibilidad del test diagnóstico utilizado (ELISA para anticuerpos IgM específicos frente a *Toxoplasma* en muestras de sangre seca de talón en papel de filtro) del 86,7%.

Es posible que la prevención terciaria permita un cribado eficaz de la toxoplasmosis congénita. Indudablemente, es una posibilidad que debe considerarse de forma cuidadosa, pero en el momento actual determinar su utilidad entra dentro del campo de la investigación, valorando cada criterio imprescindible para instaurar un programa de cribado en una población, tal y como se ha referido para el cribado prenatal.

A priori, los programas de cribado neonatal tendrían la ventaja sobre los de prevención secundaria de que se evitarían abortos de fetos sanos, y la necesidad de recurrir a pruebas diagnósticas invasoras y a tratamientos prolongados de eficacia incierta, que suponen una importante carga psicológica y angustia familiar.

En contra se encuentra el hecho de que el cribado neonatal conlleva asumir un retraso en el inicio del tratamiento en los niños infectados. Se desconoce en qué medida este retraso podría tener un efecto adverso sobre la evolución de las lesiones existentes o la aparición de secuelas posteriores. Otro punto ne-

Tabla 2 Ventajas e inconvenientes de los programas de prevención terciaria, cribado neonatal, de la toxoplasmosis congénita

Ventajas

- Bajo coste, prueba sencilla y aceptable
- Recogida de muestras sistematizada
- Agresividad nula
- Escasa ansiedad de la familia
- Aceptable eficacia diagnóstica de las pruebas (?)
- Tratamiento efectivo

Inconvenientes

- No realiza prevención de la transmisión maternofetal
- Instauración tardía del tratamiento (?)
- Posibilidad de diagnósticos falsamente negativos

gativo del cribado neonatal es que si se lleva a cabo determinando únicamente IgM se diagnosticarán, sin duda, casos falsamente negativos, ya que con frecuencia el sistema inmunitario del recién nacido es inmaduro. Es posible que la IgM anti-*Toxoplasma* sea inicialmente negativa en un recién nacido infectado y que resulte positiva meses más tarde⁵⁰ (tabla 2).

Recientemente se ha señalado la posibilidad de subsanar esta dificultad determinando simultáneamente IgM e IgA anti-*Toxoplasma* en las muestras de sangre seca de talón de los recién nacidos⁵¹.

En España no estamos en condiciones de valorar la utilidad de la prevención terciaria, aunque se hubiese confirmado la seguridad de las pruebas y la eficacia de los tratamientos, ya que ignoramos si la toxoplasmosis congénita constituye un problema sanitario importante. Para aclarar este aspecto, en la actualidad se está llevando a cabo, en la Comunidad Autónoma Canaria, un estudio determinando la presencia de IgM específica anti-*Toxoplasma* en 7.242 muestras útiles de sangre seca de talón de recién nacidos, seleccionadas de forma aleatoria sobre un total de 18.900 nacimientos registrados en Canarias durante un año. Se utiliza una técnica diagnóstica de enzimoinmunoensayo de doble sándwich.

Hasta el momento se han procesado las muestras correspondientes a 3.788 recién nacidos y se ha detectado y confirmado un caso IgM positivo. Con estos datos preliminares se calcula una incidencia de 1/3.788, lo que supone una tasa de recién nacidos infectados por toxoplasmosis del 0,26% (resultados

330 preliminares no publicados).

CONCLUSIÓN

Es evidente que cada país ha de determinar la política sanitaria que se debe seguir ante la toxoplasmosis congénita en función de la incidencia de la enfermedad en el área correspondiente y de la infraestructura sanitaria de que se disponga, para el correcto diagnóstico y el tratamiento de los casos detectados.

Es necesario que un órgano estatal se ocupe espe-

cíficamente de la valoración de los programas de cribado que puedan implantarse, analizando la evidencia, coordinando estudios, valorando resultados, proponiendo líneas de investigación y, en definitiva, emitiendo recomendaciones, guías clínicas y protocolos nacionales. De no hacerse así seguirán introduciéndose de forma parcial y paulatina prácticas médicas de utilidad incierta, delimitándose un mapa de servicios más en consonancia con costumbres e inclinaciones personales que con una auténtica necesidad sanitaria²⁴.

En España no existe una política sanitaria concreta frente a la toxoplasmosis congénita. En el estado actual de conocimientos el cribado prenatal de la to-

xoplasmosis no cumple los criterios necesarios para considerarlo eficaz. La utilidad de los programas de prevención terciaria debe ser evaluada en España.

BIBLIOGRAFÍA

1. González González NL, Armas H, Mederos JI. Toxoplasmosis y gestación, un mito o una realidad. En: Cabero L, editor. Infecciones de transmisión vertical durante el embarazo. Barcelona: Mayo, 1999; p. 115-52.
2. De Miguel JR, Caverio A, Montero JJ. Toxoplasmosis: principales problemas en medicina materno-fetal. Actual Obstet Ginecol 2002;14:45-51.
3. Gilbert RE, Peckham CS. Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen? J Med Screen 2002; 9:135-41.
4. Lebech M, Andersen O, Christensen NC, et al. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. Lancet 1999;353:1834-7.
5. Evengard B, Peterssonb K, Engman ML, Wiklund S, Ivarsson SA, Fahnehjelm K, et al. Low incidence of toxoplasma infection during pregnancy and newborns in Sweden. Epidemiol Infect 2001;127:121-7.
6. BaderBader TJ, Macones GA, Asch DA. Prenatal screening for toxoplasmosis. Obstet Gynecol 1997;90:457-64.
7. Echevarría JM, Delgado A, Fuentes A, Guerra L, Gutiérrez C, Prieto J. Serología de la embarazada. En: Picazo JL, editor.
8. Carrasco S, Iglesias M. Consulta prenatal (guía de asistencia prenatal). En: Fabre E, editor. Manual de asistencia al embarazo normal. Zaragoza: INO Reprod, 2001; p. 103-39.
9. Consulta Preconcepcional. Protocolos Asistenciales en Ginecología y Obstetricia. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Protocolo 2 (actualización), 1999.
10. Fabre González E. Consulta preconcepcional. Prog Obstet Ginecol 1998;41:5-28.
11. Fabre E, Fernández Sainz A, Fortuny A. Consulta preconcepcional. En: Fabre E, editor. Manual de asistencia al embarazo normal. Zaragoza: INO Reprod, 2001; p. 45-75.
12. Fabre E. Concepto de cribado. Estudios coste-efectividad. En: Cabero L, editor. Cribado en medicina materno-fetal. Barcelona: Mayo, 2000; p. 1-17.
13. Wilson JMG, Junger G. Principles and practice of screening for disease. Public Health Papers n.º 34. Geneva: WHO, 1968.
14. Pumarola A, Salleras L, Vidal J, et al. Prevalencia de anticuerpos frente a *Toxoplasma gondii*, virus de la rubéola, citome-

- galovirus y virus del herpes simple en las mujeres embarazadas de Cataluña. Enferm Infect Microbiol Clin 1989;7:93-6.
15. Xercavins J, Villanueva R, Foradada C. Screening prenatal de patología infecciosa perinatal. Libro de Ponencias. XI Reunión Nacional de Medicina Perinatal, 1990; Valencia, p. 531-42.
 16. Pujol-Rique M, Quinto L, Danes C, Valls ME, Coll O, Jiménez de Anta MT. Seroprevalence of toxoplasmosis in women of childbearing age, 1992-1999. Med Clin (Barc) 2000;115:375-6.
 17. Muñoz C, Izquierdo C, Parra J, Ginovart G, Margall N. Recomendación para prenatal screening for congenital toxoplasmosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2000;19:324-5.
 18. Guerra C, Fernández J. Seroprevalencia de *Toxoplasma gondii* en gestantes. Aten Primaria 1996;16:151-3.
 19. Ribes A, Saniger JM, Reche C, Segovia A, Peis JL, Cruz MC. Estudio serológico de las infecciones de transmisión vertical en las mujeres embarazadas controladas en tres centros de salud de Jaén. Rev Esp Salud Pública 1996;70:313-8.
 20. Rodríguez-Alarcón J. Infección perinatal por toxoplasma. Bol S Vasco-Nav Pediatr 1997;31:17-21.
 21. Fuentes Corrupio I. Memoria científica del Proyecto Estudio de la Incidencia y Valoración de las Actuales Técnicas Diagnósticas en la Toxoplasmosis Gestacional y Congénita. Anuario FIS 96/0052-01.
 22. Hohfeld P. Conséquences pédiatriques du diagnostic anténatal. La Toxoplasmose. Arch Pédiatr 1999;6;(Suppl 12):238-40.
 23. Wong SY, Remington JS. Toxoplasmosis in pregnancy. Clin Infect Dis 1994;18:853-8.
 24. Ortega-Benito JM. Cribado prenatal de la toxoplasmosis congénita. Med Clin (Barc) 2001;116:385-9.
 25. Desmonts G, Courveur J. Congenital toxoplasmosis: a prospective study of the offspring of 542 women who acquired toxoplasmosis during pregnancy. Pathophysiology of congenital disease. En: Thalhammer O, Baumgarten K, Pollak A, editors. Perinatal medicine. Sixth European Congress. Stuttgart: George Thieme Verlag, 1979; 1070: p. 51-60.
 26. Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. Am J Obstet Gynecol 1999;180:410-5.
 27. Petersen E, Pollak A, Reiter-Owona I. Recent trends in research on congenital toxoplasmosis. Int J Parasitol 2000;31:115-44.
 28. Jenum PA, Strya-Pedersen B, Gundersen AG. Improved diagnosis of primary *Toxoplasma gondii* infection in early pregnancy by determination of antitoxoplasma immunoglobulin G avidity. J Clin Microbiol 1997;35:1972-7.
 29. Logar J, Novak-Antolic Z, Zore A. Specific IgG avidity, a supplementary assay in serological screening for toxoplasma infection in pregnancy. J Infect Diseases 1999;38:61-3.
 30. Lisenfeld O, Montoya JG, Kinney S, Press C, Remington S. Effecto of testing for IgG avidity in the diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women: experience in a US reference laboratory. JID 2001;183:1248-53.
 31. Ortega-Benito JM. Diagnóstico prenatal. En: Farreras P, Rozman C, editores. Medicina interna. 14.^a ed. Barcelona: Harcourt, 2000.
 32. Fletch RH, Fletcher SW, Wagner EH. Clinical epidemiology: the essentials. Baltimore: Williams & Wilkins, 1988.
 33. Pérez-Ares CT, Carrera Maciá JM. Cómo evaluar la eficacia de un método diagnóstico. En: Fabre E, Carrera JM, Monleón J, Navarrete L, editores. Cómo diseñar, realizar y comunicar la investigación clínica en perinatología. Barcelona: Masson, 1998; p. 323-42.
 34. Foulon W, Pinon JM, Stray-Pedersen B. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: a multicenter evaluation of different diagnostic parameters. Am J Obstet Gynecol 1999;181:843-7.
 35. Pelloux H, Guy E, Angelici MC, et al. A second European collaborative study on polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii*, involving 15 teams. FEMS Microbiol Lett 1998; 165:231-7.
 36. Hohfel P, Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlosky M, Thulliez P, Chartier M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with polymerase-chain-reaction test on amniotic fluid. N Engl J Med 1994;331:695-9.
 37. Romand S, Wallon M, Franck J, Thulliez Peyron F, Dumon H. Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. Obstet Gynecol 2001; 97:296-300.
 38. Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. BMJ 1999;318:1511-4.
 39. Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy. Cochrane Library 2000; p. 2.
 40. Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, Decoster A, Lappalainen M, Pinon JM. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicentre study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. Am J Obstet Gynecol 1999;180:410-5.
 41. Dunn D, Wallon M, Peiryron F, Petersen E, et al. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis, risk estimate for clinical counselling. Lancet 1999;353:1829-33.
 42. Gratzl R, Sodeck G, Platzer P, Jager W, Graf J, Pollak A, et al. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2002;21:12-6.
 43. Foulon W, Naessens A, Derde MP. Evaluation of the possibilities for preventing congenital toxoplasmosis. Am J Perinatol 1994;11:57-62.
 44. Bader TJ, Macones GA, Asch DA. Prenatal screening for toxoplasmosis. Obstet Gynecol 1997;90:457-64.
 45. González González NL, Medina V. Utilidad de los programas de cribado de la toxoplasmosis congénita. En: Cabero L, editor. Cribado en medicina materno-fetal. Barcelona: Mayo, 2000; p. 79-99.

332

46. Eskild A, Oxman A, Magnus P. Screening for toxoplasmosis in pregnancy: what is the evidence of reducing a health problem? *J Med Screen* 1996;3:1881-94.
47. Lappalainen M, Sintonen H, Koskinen M. Cost-benefit analysis of screening for toxoplasmosis during pregnancy. *Scand J Infect Dis* 1995;27:265-72.
48. Guerina NG, Ho-Wen H, Messner HC, et al. Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. *N Engl J Med* 1994;330:1858-63.
49. Paul M, Petersen E, Pawlowski ZS, Szczapa J. Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in the Ponza region of Poland by analysis of *Toxoplasma gondii*-specific IgM antibodies eluted from filter paper blood spots. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:30-6.
50. Walloon M, Dunn D, Slimani D, Girault V, Gay-Andreu F, Payron F. Diagnosis of congenital toxoplasmosis at birth: what is the value of testing for IgM and IgA? *Eur J Pediatr* 1999; 158:645-9.
51. Sorensen T, Spenter J, Jaliashvili I, Christiansen M, Norgaard B, Petersen E. Automated time-resolved immunofluorometric assay for *Toxoplasma gondii*-specific IgM and IgA antibodies: study more than 130,000 filter-paper blood samples from newborns. *Clin Chem* 2002;48:1981-6.