



informe

Cribado prenatal de la toxoplasmosis

Mejora de la adecuación de la práctica
asistencial y clínica (MAPAC)



2024

Vol. 5

NÚM. 2

Autores:

Leire Leache
Marta Gutiérrez
Luis Carlos Saiz
Juan Erviti

*Los autores declaran no
tener conflictos de interés
en relación con el tema
objeto del informe*

19 de febrero de 2024

Introducción

**Situación epidemiológica de la toxoplasmosis
congénita en Europa y España**

**Consideraciones sobre el diagnóstico serológico
de la toxoplasmosis**

Objetivo

Pregunta de investigación

Criterios para la selección de la evidencia

Estrategia de búsqueda y fuentes de evidencia

Resultados de la búsqueda

Revisión de la evidencia

**Criterios para la toma de decisiones estratégicas
respecto al programa de cribado estacional de la
toxoplasmosis**

Conclusiones generales

Recomendaciones y propuesta

Bibliografía



Cribado prenatal de la toxoplasmosis

GLOSARIO

AVAC:	años de vida ajustados por calidad
ECDC:	<i>European Centre for Disease Prevention and Control</i>
EDO:	Enfermedad de Declaración Obligatoria
G6PD:	glucosa -6- fosfato deshidrogenasa
HUN:	Hospital Universitario de Navarra
ICr:	intervalo de credibilidad
IC95%:	Intervalo de confianza del 95%
NHS:	National Health Service
NNT:	número necesario a tratar
OMS:	Organización Mundial de la Salud
OR:	Odds ratio
PCR:	<i>polymerase chain reaction</i>
RCEI:	ratio de coste-efectividad incremental
REIV-TOXO:	Red Estatal de Investigación en Toxoplasmosis Congénita
RENAVE:	Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica
SESCS:	Servicio de Evaluación y Planificación del Servicio Canario de la Salud
SEGO:	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SEIP:	Sociedad Española de Infectología Pediátrica
UE/EEE:	Unión Europea/Espacio Económico Europeo
USD:	dólares estadounidenses
VPN:	valor predictivo negativo
VPP:	valor predictivo positivo

1. Introducción

La toxoplasmosis es una zoonosis sistémica ocasionada por el protozoo *Toxoplasma gondii* (en adelante: *T. gondii*). Este parásito se encuentra distribuido por todo el mundo y, aunque se estima que en torno al 25% de la población mundial es portadora, se ha detectado una distribución de tipos o genotipos diferentes según áreas o continentes, con diferencias en la virulencia que afectan a la gravedad en la sintomatología o probabilidad de infectarse¹. La prevalencia de *Toxoplasma*, la seroprevalencia de la población, y la distribución de los linajes altamente patógenos es muy variable entre diferentes regiones geográficas. Los genotipos más patogénicos de *T. gondii* se encuentran en América y África². Por todo ello, los hallazgos de los estudios realizados en una región geográfica concreta no son directamente extrapolables a otra.

El ser humano contrae la enfermedad por la ingestión de quistes de *T. gondii* presentes, generalmente, en carne cruda, vegetales o agua contaminados con heces de felinos. En personas inmunocompetentes la infección puede ser subclínica o manifestarse con síntomas leves. En la mayoría de los casos, la toxoplasmosis se presenta como una linfadenopatía cervical asintomática, con síntomas en sólo el 10-20% de los adultos infectados. Otros síntomas incluyen fiebre, malestar, sudores nocturnos, mialgias y hepatoesplenomegalia³. Sin embargo, adquiere gran importancia en personas inmunocomprometidas o, si se infecta por primera vez una mujer embarazada, con la consiguiente posible transmisión vertical, lo que da lugar a la toxoplasmosis congénita¹. La toxoplasmosis congénita ocurre cuando la infección materna se adquiere por primera vez durante el embarazo⁴. Se estima que las primo-

infecciones maternas durante la gestación en Europa se darían en un 0,2% de las gestaciones aproximadamente⁵.

Durante la fase de parasitemia, *T. gondii* atraviesa la placenta y accede a la circulación fetal⁴. Sin embargo, no todas las madres transmiten la infección al feto⁶. La transmisión transplacentaria de la toxoplasmosis puede ocurrir durante toda la gestación, siendo más frecuente durante el tercer trimestre y más grave durante el primero, pudiendo producirse muerte fetal o manifestaciones graves⁷.

La toxoplasmosis congénita es una enfermedad grave debido a las importantes secuelas que puede provocar en un feto infectado durante la gestación. Puede ser grave y provocar un aborto o causar daños en el sistema nervioso central con importantes secuelas neurológicas, psicomotoras u oculares que pueden empezar a manifestarse meses o incluso, años después del nacimiento¹. Entre las consecuencias de la toxoplasmosis congénita se incluyen la coriorretinitis, calcificaciones intracraneales, hidrocefalia, microcefalia, convulsiones, nistagmo, deterioro neurocognitivo, ictericia, petequias, anemia, agrandamiento del hígado y bazo, prematuridad y retraso grave del crecimiento intrauterino con un peso al nacer anormalmente bajo. Sin embargo, ninguna de estas manifestaciones es patognomónica de toxoplasmosis, y pueden a su vez ser sugestivas de otras infecciones congénitas como la infección por Citomegalovirus, Herpes simplex, rubeola o sífilis⁴. La mayoría de los niños con toxoplasmosis congénita son asintomáticos al nacimiento. Las infecciones sintomáticas al nacimiento provienen sobre todo de infecciones adquiridas antes de las 24 semanas de gestación, excepto la afectación ocular, que también se puede producir en infecciones adquiridas durante el tercer trimestre⁸.

Tabla 1. Riesgo de transmisión vertical y afectación fetal en función de la edad gestacional de la infección materna⁸

Edad gestacional	Transmisión vertical	Afectación fetal	Tipo de afectación
< 14 semanas	<10%	60%	Puede ser grave. Lesiones intracraneales y oculares
14 a 28 semanas	15-55%	25%	En general, no es grave. Sobre todo lesiones oculares
> 28 semanas	55-80%	15%	Excepcional afectación intracraneal. Lesiones oculares

En España la toxoplasmosis congénita es una Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO) desde 2015. Existen estudios que reflejan un descenso progresivo de la enfermedad en Europa en los últimos años, aun así, su presencia es muy variable dependiendo de los territorios, incluidas las diferentes regiones de España. En otros continentes, la toxoplasmosis continúa siendo un grave problema de salud pública que exige un abordaje complejo para su prevención, tratamiento y control¹.

La toxoplasmosis congénita se puede prevenir mediante medidas de **prevención primaria**, evitando la infección materna a través de medidas dietéticas e higiénicas; o,

una vez producida la infección materna, mediante la **prevención secundaria**, evitando la transmisión de la madre al feto, o, si ésta se produce, minimizando el impacto de la infección sobre el neonato mediante el cribado gestacional y la instauración de tratamiento farmacológico en los casos de primoinfección materna. La **prevención terciaria** consiste en evitar la progresión de la enfermedad en los recién nacidos infectados mediante el cribado en recién nacidos y el establecimiento de tratamiento en los niños infectados^{5,7}.

Entre las estrategias preventivas se encuentran las prenatales y las neonatales. Las estrategias prenatales combinan la educación sanitaria y la realización de pruebas serológicas

cas de cribado a las mujeres embarazadas susceptibles (mujeres no inmunes a la toxoplasmosis), y tienen los siguientes objetivos: evitar la infección materna, reconocer la infección de manera temprana, detectar y tratar cualquier infección congénita antes del nacimiento, y proporcionar a la gestante la oportunidad de tomar decisiones informadas a propósito de su gestación^{6,9}. La estrategia de cribado prenatal se fundamenta sobre la base de que el tratamiento materno temprano reduce el riesgo de transmisión de madre a hijo, y que la infección congénita tratada prenatalmente se asocia a un menor riesgo de lesiones graves⁹.

Sin embargo, a día de hoy existe incertidumbre sobre la eficacia del tratamiento antiparasitario prenatal para reducir el riesgo de transmisión vertical y disminuir las secuelas de los fetos infectados. Además, es difícil de determinar debido a que depende de las semanas de gestación en el momento de la infección materna, y de si el feto ya está infectado al iniciar el tratamiento⁸.

En relación al tratamiento antiparasitario, también se debe tener en cuenta la potencial toxicidad de estos fármacos. La pirimetamina ha demostrado ser teratogénico en estudios con animales, por lo que no debe administrarse antes de las 18 semanas de gestación; la pirimetamina y la sulfadiazina pueden producir depresión de la médula ósea, y la sulfadiazina a su vez puede causar fallo renal agudo reversible, entre otras reacciones⁸.

La estrategia neonatal solo prevendría las secuelas de la toxoplasmosis congénita mediante la realización de pruebas serológicas de cribado al nacer y el tratamiento de los lactantes infectados (prevención terciaria). El cribado neonatal se asocia a un menor coste directo en comparación con el cribado prenatal, debido a que este último requiere realizar pruebas serológicas en diferentes momentos temporales a lo largo del embarazo a todas las gestantes seronegativas⁹. Sin embargo, el cribado neonatal no evita la posibilidad de transmisión materno-fetal de la infección, ni el posible daño para el niño que pudiera darse antes del nacimiento, el cual puede llegar a ser permanente^{5,6}.

Otro posible abordaje es el tratamiento de sólo los niños que presentan síntomas de infección aguda. Sin embargo, en la mayoría de los casos, la infección congénita es subclínica al nacer y sus secuelas pueden desarrollarse con el tiempo y causar daño posterior⁶. Esto, unido a que la interpretación de los niveles serológicos no siempre es sencilla, hace que la toxoplasmosis congénita sea una enfermedad de difícil diagnóstico¹.

La primoinfección materna se manifiesta como un cuadro gripal leve, o en la mayoría de los casos de manera asintomática, por lo que el diagnóstico de infección materna se realiza mediante la demostración de la seroconversión de anticuerpos, aumento de los títulos de IgG o ante la presencia de IgM positiva con anticuerpos IgG de baja avidéz. En caso de detectarse una primoinfección en una mujer embarazada, para determinar si ha habido transmisión al feto y poder establecer el diagnóstico prenatal de la toxoplasmosis congénita, se recomienda la realización de una amniocentesis después de la semana 18 de gestación¹⁰. Esta prueba consiste en la detección del ADN de *T. gondii* en el líquido amniótico (amniocentesis) mediante

una prueba de PCR (*polymerase chain reaction*)^{4,7}. La PCR tiene una especificidad y valor predictivo positivo (VPP) de un 100%, aunque un resultado negativo no excluye totalmente la presencia de toxoplasmosis congénita, dado que la prueba tiene un valor predictivo negativo (VPN) de un 98,1%⁴. En cualquier caso, hay que tener en cuenta que la detección del parásito en el líquido amniótico confirma la transmisión de la infección, pero no es sinónimo de afectación fetal⁸.

Existe una gran variabilidad en cuanto a la realización del cribado de toxoplasmosis congénita entre los distintos países de la Unión Europea¹⁰. En España, el cribado prenatal de toxoplasmosis no está incluido en la cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud, aunque en algunas Comunidades Autónomas y en algunos centros hospitalarios se realiza a día de hoy, generalmente de manera trimestral⁷.

En las últimas décadas la seroprevalencia de toxoplasmosis ha disminuido en muchos países, aumentando el número de mujeres embarazadas susceptibles (es decir, no inmunes). La seroprevalencia de toxoplasmosis en mujeres embarazadas en los últimos años en España se sitúa entre un 11-28%, y la incidencia de toxoplasmosis gestacional en un 0,19% del total de gestaciones. Esto, unido a la complejidad de la interpretación de los resultados de las pruebas serológicas en determinados casos, a la disminución en el número de recién nacidos con toxoplasmosis congénita, y a la incertidumbre sobre la efectividad del tratamiento prenatal, plantea dudas sobre la relación coste-efectividad de los programas de cribado prenatal de toxoplasmosis^{7,8,10,11}.

2. Situación epidemiológica de la toxoplasmosis congénita en Europa y España

Europa

Según el *European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC), en 2020 hubo 133 casos confirmados de toxoplasmosis congénita según datos de 20 países de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo (UE/EEE), de los cuáles un 83% procedían de Francia. La tasa global de toxoplasmosis congénita en 2020 fue de 5,08 casos por cada 100.000 nacidos vivos en la UE/EEE. La mayor tasa se registró en Francia (14,95 casos por 100.000 nacidos vivos), seguido de Polonia y Alemania (2,53 y 1,81 casos por 100.000 nacidos vivos, respectivamente). Los 17 países restantes no registraron ningún caso de toxoplasmosis congénita en 2020. De los 109 casos con desenlace conocido, 5 fallecieron, lo que supone una tasa de letalidad del 3,8% en la UE/EEE¹¹.

En general, el número de casos de toxoplasmosis congénita notificados en la UE/EEE ha disminuido entre 2016 y 2020 (Figura 1). En 2016 hubo un total de 242 casos (6,71 casos por 100.000 nacidos vivos), en 2017 hubo 195 casos (5,34 casos por 100.000 nacidos vivos), en 2018 hubo 208 casos (5,82 casos por 100.000 nacidos vivos), en 2019 hubo 176 casos (5,07 casos por 100.000 nacidos vivos), y en 2020 hubo 133 casos (5,08 casos por 100.000 nacidos vivos):

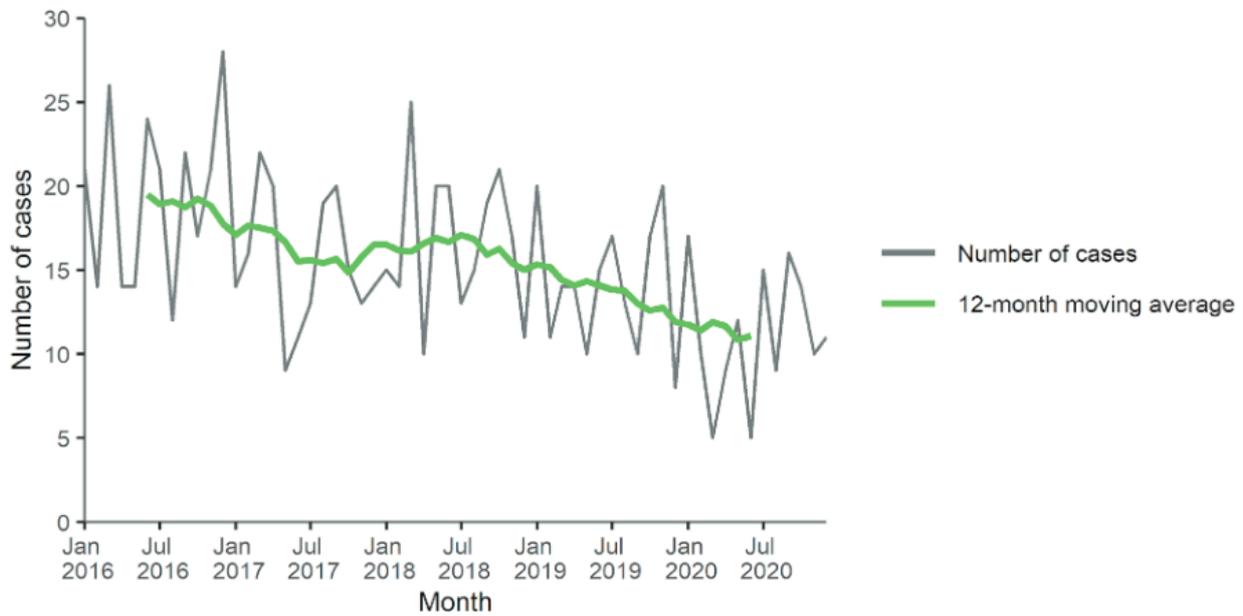


Figura 1. Evolución del número de casos confirmados de toxoplasmosis congénita por mes en la UE/EEE. Periodo 2016-2020¹¹

Source: Country reports from Cyprus, Czechia, Estonia, Finland, France, Germany, Hungary, Iceland, Ireland, Latvia, Lithuania, Luxembourg, Malta, Poland, Romania, Slovakia, Slovenia, and Spain.

El descenso observado en el número de casos de toxoplasmosis congénita se debe principalmente al descenso en el número de casos notificado por Francia, que representó la mayoría (78%) del total de casos notificados durante el periodo 2016-2020. El elevado número de casos notificados en Francia puede explicarse por el riguroso sistema de vigilancia y de cribado implantado en dicho país, que incluye el cribado activo de las mujeres embarazadas, el seguimiento de las mujeres embarazadas seronegativas, y la notificación de los casos de toxoplasmosis congénita detectados durante el cribado. Por otro lado, la reducción de la seroprevalencia en mujeres embarazadas en Francia y el descenso de la seroconversión, puede reflejar una disminución de las infecciones en Francia, lo que explicaría la reducción del número de casos de toxoplasmosis congénita observada entre 2016-2020. El descenso en la seroprevalencia se ha atribuido en gran medida a una menor exposición a carne contaminada debido a la mejora de las prácticas ganaderas y a cambios en los métodos de almacenamiento y preparación de los alimentos¹¹.

España

Información de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE)

La notificación de casos de toxoplasmosis congénita desde que esta enfermedad se cataloga como EDO se ha mantenido en torno a los 2-5 casos/año, excepto en los años 2019-2020 que no se registraron casos, hecho que pudo verse afectado por la situación de pandemia. Las Comunidades Autónomas que han notificado casos en el periodo 2016-2021 son: Comunidad Valenciana (5 casos), Cataluña y Castilla y León (4 casos cada una), Galicia (2 casos) y Aragón (1 caso). En el año 2022 se han notificado un total de 3 casos de toxoplasmosis congénita en España (2 en la Comunidad Valenciana y 1 caso en Cataluña), siendo todos casos confirmados. La evolución en la notificación de casos de toxoplasmosis congénita desde 2016 en España se muestra en la Figura 2¹.

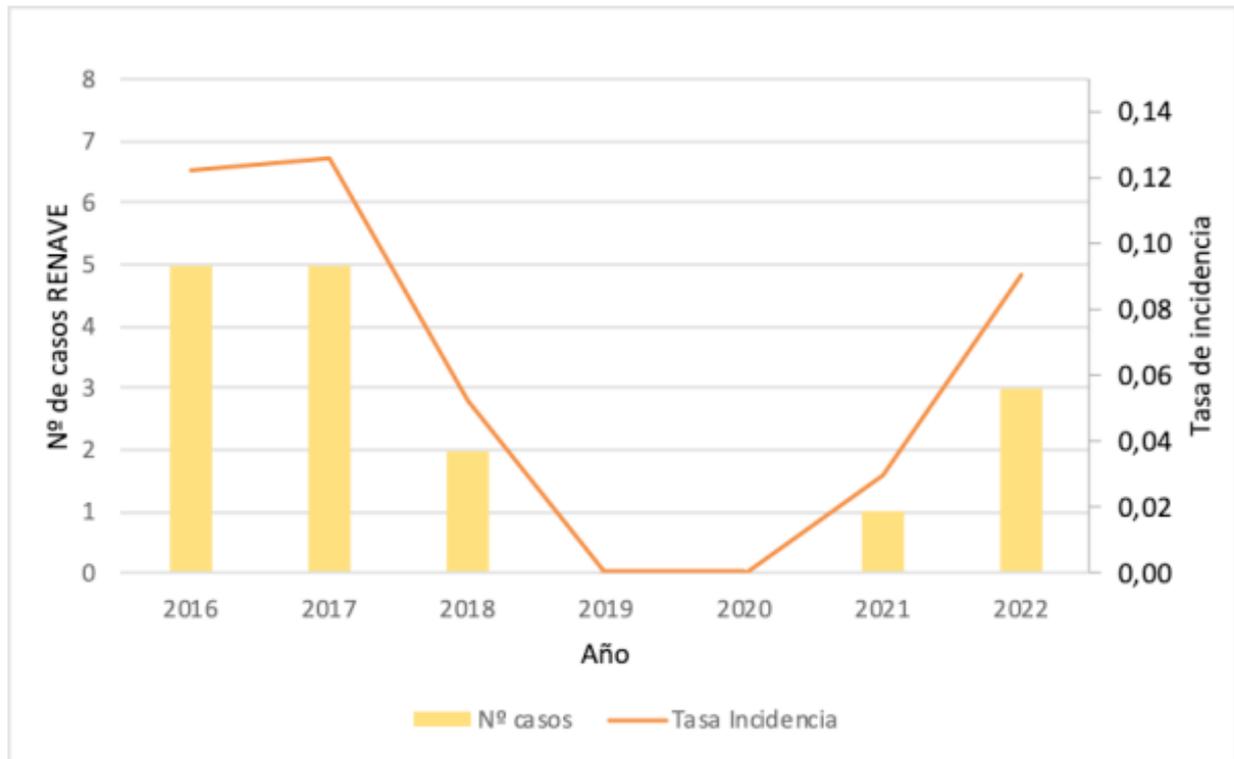


Figura 2. Evolución del número de casos de toxoplasmosis congénita notificados a la RENAVE y tasa de notificación (tasa de incidencia) por 10.000 nacidos vivos en España. Período 2016-2022¹

Fuente: Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE).

Sin embargo, estos datos se deberían interpretar con cautela, dado que es posible que haya habido un infrarregistro en RENAVE de los casos de toxoplasmosis congénita.

Información de la encuesta nacional de Red Estatal de Investigación en Toxoplasmosis Congénita (REIV-TOXO)

Entre 2015 y 2021 se registraron 66 recién nacidos afectados de toxoplasmosis congénita registrados en REIV-TOXO¹⁰.

Navarra

Desde 2014 hasta la actualidad, en Navarra se han diagnosticado 6 niños con toxoplasmosis congénita. Todos ellos han realizado tratamiento antiparasitario. Entre ellos, un caso presenta lesión retiniana y el resto no tienen secuelas.

3. Consideraciones sobre el diagnóstico serológico de la toxoplasmosis

Se dispone de un informe sobre toxoplasmosis congénita en España publicado por el Centro Nacional de Microbiología del Instituto de Salud Carlos III en 2022¹².

En el diagnóstico de toxoplasmosis se emplean técnicas para la detección de distintos isotipos de anticuerpos (principalmente IgG e IgM) frente a *Toxoplasma*, así como ensayos de avidez de IgG.

Las **IgMs** son los primeros anticuerpos que aparecen, generalmente 1-2 semanas después de la infección (Figura 3). Sus niveles aumentan hasta alcanzar su punto máximo aproximadamente después de 1 mes y generalmente disminuyen de forma más o menos rápida hasta desaparecer en los próximos 6 a 9 meses. Sin embargo, un estudio prospectivo encuentra que la disminución de estos anticuerpos es muy variable. Solo un 25% negativizan IgM en menos de 7 meses y en una parte importante de las gestantes (9-27%) persisten detectables durante 2 o más años. De éste y otros estudios se puede concluir que la detección de IgM no siempre significa una infección aguda y únicamente debe condicionar la realización de pruebas adicionales para concretar la fecha de infección. La IgM es especialmente útil para descartar infección reciente, ya que cuando está ausente es extremadamente improbable que se haya adquirido la toxoplasmosis recientemente.

La **IgA** presenta una dinámica similar a la IgM, apareciendo algo más tarde y desapareciendo antes que ésta, pero puede detectarse con elevada frecuencia durante períodos prolongados (hasta 9 meses). Por lo tanto, no puede ser un marcador subrogado de infección reciente.

La **IgG** aparece entre la 1ª y 3ª semana tras la infección, alcanza los niveles más elevados en 2 o 3 meses y luego disminuye de forma gradual durante toda la vida detectándose títulos residuales debido a la existencia de un estímulo antigénico continuado. La cantidad de IgG anti-Toxoplasma es un indicador poco fiable de una infección reciente. Los estudios basados en la determinación de la IgG informan de la susceptibilidad a una infección primaria (cuando no se detecta), o de la exposición previa a una infección por *Toxoplasma* (cuando está presente). En el diagnóstico de infecciones agudas, demostrar la seroconversión de IgG proporciona el diagnóstico definitivo, aunque retrasa el diagnóstico en el tiempo, al requerir el estudio en paralelo de muestras obtenidas de 2 a 3 semanas después.

Avidéz de los anticuerpos IgG. En la fase inicial de la infección (3-5 meses) predominan los anticuerpos IgG de

baja avidéz y, con el paso del tiempo, va madurando la respuesta inmune y predominan los anticuerpos de alta avidéz. Los ensayos que detectan avidéz se han utilizado para fechar la evolución de una infección cuando se dispone de una sola muestra del paciente, pero los anticuerpos de baja avidéz pueden persistir más de 5 meses y hasta un año tras la infección, por lo que su predominio (avidéz baja o indeterminada) no debe utilizarse para datar una infección. En estos casos se suele realizar un estudio de la dinámica de IgG en una segunda muestra posterior. Sin embargo, la detección de anticuerpos IgG de alta avidéz en una proporción elevada (varía según la técnica empleada) excluye con bastante seguridad la infección aguda (> 4 meses). Un estudio realizado en España muestra que, entre los casos con IgG e IgM positiva en el primer trimestre, la avidéz fue débil en el 32%, tuvo valores intermedios en el 17%, y fue fuerte en el 50% de los casos¹³.

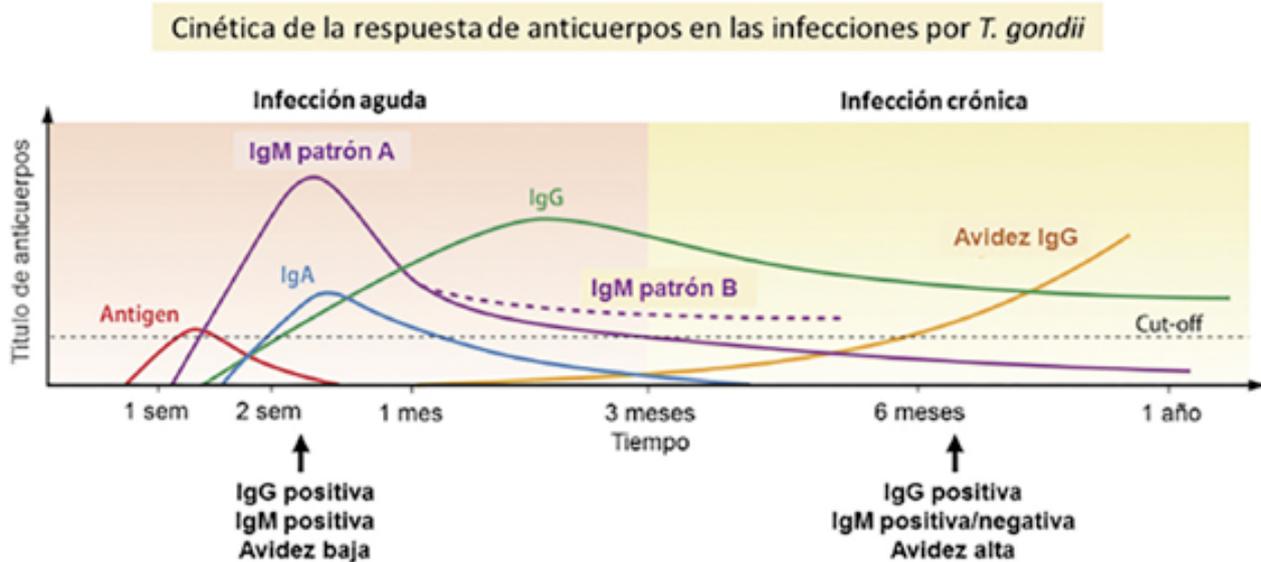


Figura 3. Cinética de la respuesta de anticuerpos en la infección por *T. gondii*, con los diferentes patrones de respuesta de IgM¹²

Se dispone de varias técnicas (CLIFA, ELISA, ELFA, etc.) para detectar los diferentes isotipos de anticuerpos (IgG, IgM, IgA) específicos de *Toxoplasma*, en plataformas comerciales totalmente automatizadas.

Existen varios **inconvenientes en la interpretación de los resultados de las pruebas serológicas**. La verdadera sensibilidad y especificidad de muchas de las técnicas disponibles no ha sido bien determinada. Esto se debe a la dificultad de obtener muestras de pacientes con toxoplasmosis aguda clínicamente bien documentada, lo que conlleva que la sensibilidad y especificidad de los ensayos comerciales se basan en los resultados obtenidos al compararse con otros ensayos patrón (validación analítica) y no se sustentan en estudios prospectivos, comparando el resultado del ensayo con el diagnóstico clínico definitivo del paciente (validación clínica).

Las pruebas serológicas se utilizan habitualmente como paso diagnóstico inicial y el objetivo diagnóstico clave en la gestante es determinar si la primoinfección aguda ocurrió durante el embarazo y, por tanto, podría transmitirse al feto.

Estas pruebas serológicas pueden usarse con fines diagnósticos en pacientes con indicaciones específicas (con signos o síntomas) o con fines de cribado. En ambos casos la validez (sensibilidad y especificidad) no cambia, pero el VPP y VPN pueden variar ampliamente al depender estos dos últimos parámetros de la prevalencia. Al aumentar la prevalencia aumenta el VPP para una misma sensibilidad y especificidad, ya que disminuye el número de falsos positivos; y viceversa¹⁴. Por ejemplo, si utilizamos una técnica "ideal" para detectar IgM (sensibilidad de 99% y especificidad de 98%) en la gestante susceptible, con una

incidencia de infección del 0,1%, un resultado positivo de esta determinación tendrá un VPP del 2,4%, es decir, el 97,6% de estos resultados serán falsos positivos.

Según datos del Hospital Universitario de Navarra (HUN) correspondientes al periodo comprendido entre 2012 y 2023, 33 gestantes presentaron serología sospechosa de toxoplasmosis, de las cuales 25 corresponden al primer trimestre. En 9 de las 25 no se pudo establecer el diagnóstico definitivo de primoinfección aguda con la primera analítica (27,3% de casos dudosos), precisando repetirla para confirmación a las 2-4 semanas. Tras la segunda analítica, en 8 de ellas se descartó infección aguda en primer trimestre, lo que supone un 24,2% de falsos positivos. En dos de ellas se pautó tratamiento hasta confirmación, siendo tratamientos innecesarios.

De los 24 casos confirmados durante el cribado, 16 (66,7%) se identificaron por la serología de la primera prueba (primer trimestre) (IgG e IGM positivas). Según un estudio realizado en Galicia entre 2004 y 2012, el 85% de las infecciones maternas detectadas se realizaron en el primer trimestre¹³.

Un problema que plantean las pruebas serológicas utilizadas en el cribado de la toxoplasmosis es la obtención de un resultado inicial IgG+/IgM+ que, en la mayoría de las ocasiones, por lo infrecuente de la primoinfección por Toxoplasma en la gestante y la imperfección de las pruebas serológicas para datar el momento en el que ocurrió la misma, corresponderán a infecciones preconcepcionales

sin riesgo de infección fetal. Esta incertidumbre genera una cascada de pruebas adicionales, un exceso de amniocentesis y tratamientos potencialmente tóxicos, ansiedad materna innecesaria y en ocasiones interrupciones del embarazo por resultados falsos positivos. Los defensores de estas estrategias argumentan a su favor que los resultados falsos positivos se minimizan prácticamente a cero, con la realización de pruebas adicionales y el soporte de un laboratorio de referencia; y que la realización de amniocentesis es segura y el riesgo de abortos inducidos por la técnica muy bajo (alrededor del 0,3% de acuerdo con una reciente revisión sistemática que presentaba heterogeneidad sustancial)¹⁵. Sin embargo, ninguna técnica serológica por separado o en combinación en una única muestra del primer trimestre, permite datar con seguridad el momento de la infección materna (pre o posconcepcional).

4. Objetivo

El objetivo consistió en analizar y sintetizar la evidencia acerca de la eficacia, seguridad y coste del cribado prenatal de la toxoplasmosis en mujeres embarazadas, y del tratamiento antiparasitario.

5. Pregunta de investigación

La pregunta de investigación se define a continuación:

Tabla 2. Pregunta de investigación:

Criterios PICO	
P (población)	Mujeres embarazadas
I (intervención)	-Cribado serológico prenatal de la toxoplasmosis +Seguimiento de las mujeres seronegativas +Tratamiento prenatal en las mujeres con primoinfección aguda
C (comparación)	-No realizar cribado y detectar la toxoplasmosis por síntomas clínicos o de forma oportunista -Realizar cribado neonatal
O (outcomes)	-Sensibilidad, especificidad y valor predictivo del cribado -Seguridad del cribado -Incidencia de toxoplasmosis congénita -Eficacia/efectividad del tratamiento prenatal de las mujeres embarazadas con infección aguda -Anomalías en el neonato -Mortalidad fetal y neonatal -Calidad de vida relacionada con la salud en mujeres embarazadas y niños

También se analizará el posible impacto de la realización de cribado gestacional a diferentes frecuencias (una única determinación, mensual, trimestral, etc.).

6. Criterios para la selección de la evidencia

Se realizó una búsqueda específica de revisiones que respondiesen a la pregunta de investigación planteada. A su vez se revisaron las referencias de las revisiones identificadas.



También se identificaron guías de práctica clínica, documentos de consenso u otros documentos e informes de posicionamiento de organizaciones e instituciones sanitarias.

7. Estrategia de búsqueda y fuentes de evidencia

En octubre de 2023 se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica de revisiones en Pubmed y Epistemonikos. Se emplearon los términos “toxoplasmosis” y “screening” y se restringió la búsqueda a revisiones sistemáticas.

8. Resultados de la búsqueda

Se identificó un Informe de Tecnologías Sanitarias sobre cribado prenatal de toxoplasmosis realizado por la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud y publicado en 2021.

A través de las búsquedas bibliográficas llevadas a cabo en Pubmed y Epistemonikos se identificaron dos revisiones de interés publicadas a partir de 2020 y no incluidas en el Informe de Tecnologías Sanitarias de 2021.

Se incluyeron guías de práctica clínica y otros documentos de consenso nacionales e internacionales.

9. Revisión de la evidencia

Evidencia procedente de informes de organizaciones e instituciones sanitarias

Informe de Tecnologías Sanitarias sobre cribado prenatal de toxoplasmosis. Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud. 2021⁷

Se dispone de un Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias sobre cribado prenatal de toxoplasmosis realizado por el Servicio de Evaluación y Planificación del Servicio Canario de la Salud (SESCS) en el marco de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del Sistema Nacional de Salud publicado en 2021.

Dicho informe tiene como objetivo general evaluar la evidencia científica sobre la utilidad del cribado gestacional de la toxoplasmosis y valorar su incorporación a la cartera común de servicios del sistema sanitario en España.

Se hizo una revisión sistemática que incluyó estudios relevantes sobre efectividad, seguridad y coste-efectividad del cribado prenatal.

Sobre la **efectividad y seguridad del cribado**, se incluyeron 11 estudios, siendo todos ellos observacionales (8 estudios tuvieron un diseño de cohorte retrospectivo, y 3 estudios de cohorte prospectivo). Estos estudios

reportaron los datos obtenidos a través de los cribados poblacionales realizados en diferentes países como: Francia, Grecia, Italia, Hungría, Austria, Eslovenia, Finlandia, Argentina y Egipto. En todos los estudios la población fueron mujeres embarazadas, y un estudio incluyó además de las mujeres a sus hijos.

Ninguno de los estudios incluidos proporcionó información específica sobre la sensibilidad y la especificidad de las pruebas serológicas usadas durante el cribado. Según la información proporcionada por los fabricantes de los kits comerciales, la determinación de IgG e IgM tiene una sensibilidad de entre un 98,4 y 100%, y una especificidad del 99,4%. Sin embargo, no se dispone de información acerca su rendimiento en la práctica clínica real.

La tasa de infección primaria durante el embarazo osciló entre el 0,13% en Austria y el 3,3% en Grecia, con escasos casos de toxoplasmosis congénita. No se identificaron problemas de seguridad relacionados con el cribado.

En cuanto a la **efectividad y seguridad del tratamiento antiparasitario**, se incluyeron 13 estudios, de los cuáles 9 eran de tipo observacional (8 cohortes retrospectivas y 1 cohorte prospectiva), 3 revisiones sistemáticas y un ensayo clínico aleatorizado.

Los tratamientos farmacológicos administrados fueron principalmente espiramicina, y pirimetamina más sulfadiazina, complementando con ácido fólico. No se identificaron ensayos clínicos aleatorizados que comparasen el tratamiento frente a la ausencia de tratamiento de las mujeres infectadas por consideraciones éticas. Los resultados sugieren que: 1) un tratamiento temprano (dentro de las 3 semanas desde la primoinfección/seroconversión materna) reduce el riesgo de transmisión al feto en comparación con hacerlo después de 8 semanas; 2) los recién nacidos sin tratamiento prenatal pueden tener más riesgo de secuelas en comparación con los tratados; 3) no habría diferencias significativas entre diferentes combinaciones y tipos de tratamientos. El nivel de evidencia de estos resultados es bajo.

En relación al **coste-efectividad del programa del cribado**, se ha adaptado un modelo económico realizado en Francia⁹ para determinar el coste-efectividad del cribado prenatal mensual de toxoplasmosis en España comparando con no realizar cribado prenatal universal. Se asumió que el cribado se ofrecería a todas las mujeres embarazadas en España a partir de las 12 semanas de la gestación, con un seguimiento mensual de las mujeres seronegativas, y tratamiento en los casos de infección aguda durante el embarazo. El análisis se hizo desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud, incluyendo los costes sanitarios que recaen en el sistema y utilizando dos horizontes temporales: de un año y de 15 años desde el nacimiento. Las medidas de efectividad fueron los eventos relacionados con toxoplasmosis y los eventos globales, que incluyen aparte de los casos de toxoplasmosis congénita, los abortos y las muertes neonatales. Los resultados fueron expresados con la ratio de coste-efectividad incremental (RCEI). También se realizó una estimación de años de vida ajustados por calidad (AVAC) con el horizonte de toda la vida del paciente.

Los supuestos principales para la estimación del caso base del modelo fueron los siguientes: seroprevalencia 23,6%; seroconversión 0,23%; sensibilidad y especificidad del cribado prenatal 95% y 90%; adherencia de las mujeres embarazadas al cribado mensual 80%; reducción del riesgo de la transmisión materno-fetal por el tratamiento 50%. En este escenario, el programa del cribado prenatal evitaría 10 casos de secuelas de toxoplasmosis congénita y 2 muertes fetales o neonatales relacionadas con toxoplasmosis congénita al año en toda España. El coste incremental del cribado prenatal en comparación con no realizar cribado prenatal universal en España sería de 236,3 € por mujer/niño a corto plazo (1 año) y 229,34 € por mujer/año a lo largo de la vida del niño. Por lo tanto, la RCEI del cribado prenatal sería de 6,7 millones de € por cada evento adverso estrictamente relacionado con toxoplasmosis congénita evitado (secuelas o muerte fetal o neonatal) y de 484.272 € por AVAC ganado, lo que está muy por encima del umbral de coste-efectividad de España (25.000 €/AVAC).

El análisis de sensibilidad determinístico univariante demostró que estos resultados son sensibles sobre todo al coste de la prueba serológica, pero en todos los escenarios considerados el cribado mensual sigue siendo no coste-efectivo. Al simular un escenario tentativo con cribado trimestral, la RCEI sería de 213.607 €/AVAC. Este ratio sigue estando muy por encima del umbral de coste-efectividad de España, a pesar de que en el modelo se redujeron los costes relacionados con el cribado proporcionalmente y se mantuvo la efectividad del cribado mensual, aunque la efectividad real de un cribado trimestral sería más baja de lo asumido.

El impacto presupuestario de la adopción del cribado prenatal de toxoplasmosis para todas las mujeres embarazadas en España con seguimiento mensual de las seronegativas, sería de más de 64 millones de euros anuales, que a los 5 años sumaría aproximadamente 318 millones de euros. En el caso de Navarra, el impacto presupuestario del cribado prenatal de toxoplasmosis mensual sería de algo menos de 1 millón de euros anuales, y 4.877.712 € en 5 años.

En cuanto a **aspectos organizativos, éticos, de pacientes, sociales y/o legales**, sólo dos estudios evaluaron aspectos relacionados con los pacientes. Solo un 40,2% de las mujeres completó la pauta recomendada de siete o más pruebas. La ingestión de carne cruda o poco cocinada durante el embarazo fue el principal factor de riesgo para contraer la primoinfección. No se identificaron estudios que evaluaran aspectos organizativos, éticos, legales o medioambientales del cribado de toxoplasmosis.

Con todo ello se concluye lo siguiente:

- Es probable que un programa de cribado prenatal de toxoplasmosis permita detectar la gran mayoría de los casos de primoinfección materna.
- Hay evidencia débil que sugiere que el tratamiento de la primoinfección materna reduce el riesgo de transmisión al feto y el riesgo de secuelas en neonatos infectados.
- No hay evidencia concluyente sobre la mejor combinación de fármacos para el tratamiento de la primoinfección materna.
- Los escasos estudios económicos no aportan información sobre el coste-utilidad del cribado, y sus conclusiones sobre los costes no son generalizables al sistema sanitario de España.
- En España, el cribado prenatal mensual no sería coste-efectivo desde el punto de vista del Sistema Nacional de Salud. Es probable que un cribado trimestral tampoco sería una opción coste-efectiva.
- El impacto presupuestario que tendría la hipotética introducción del cribado prenatal mensual de toxoplasmosis a nivel nacional sería de 318 millones de euros en 5 años.
- Se necesitan estudios epidemiológicos para estimar la incidencia real de toxoplasmosis congénita en España y otros datos clave para poder evaluar con precisión el coste-efectividad del programa.
- Se necesita más información sobre conocimiento, percepciones, preferencias y expectativas de las mujeres embarazadas en España sobre el cribado prenatal de toxoplasmosis.

Por todo ello, no se recomendó la inclusión del cribado prenatal de toxoplasmosis en la cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud en España.

Estudios incluidos en el Informe de Tecnologías Sanitarias sobre la efectividad del tratamiento antiparasitario prenatal en el riesgo de transmisión vertical y de manifestaciones clínicas en el feto o en el niño

Solo se ha identificado una revisión y metanálisis realizada a partir de datos individuales de pacientes, y dos estudios observacionales publicados posteriormente que proporcionan una estimación del efecto del tratamiento prenatal comparando mujeres gestantes con primoinfección tratadas frente a no tratadas.

SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. Lancet. 2007;369(9556):115-2216

Se trata de una revisión publicada en 2007 que evaluó la efectividad del tratamiento prenatal para la toxoplasmosis congénita. Incluyó 26 estudios de cohortes basados en el cribado universal de la toxoplasmosis congénita. No se identificó ningún ensayo clínico aleatorizado. Se realizó un metanálisis empleando datos individuales del cribado universal de la toxoplasmosis congénita. No se identificó ningún ensayo clínico aleatorizado. Se realizó un metanálisis empleando datos individuales de pacientes para evaluar el efecto del tratamiento prenatal (no tratamiento, espiramicina en monoterapia, la combinación de pirimetamina-sulfonamida, y espiramicina seguido de pirimetamina-sulfonamida) y del intervalo temporal desde la seroconversión materna al inicio del tratamiento prenatal en la transmisión materno-fetal de la toxoplasmosis y en las manifestaciones clínicas (lesiones intracraneales y oculares) en el primer año de vida del niño.

Se realizaron metanálisis separados del efecto del tratamiento prenatal en la transmisión materno-fetal por un lado, y en las manifestaciones clínicas en la infancia por otro, debido a las diferencias en las cohortes y embarazos que podían incluirse en cada análisis.

Los análisis del **efecto del tratamiento prenatal sobre la transmisión materno-fetal** se realizaron sobre madres con seroconversión durante la gestación que fueron identificadas mediante cribado prenatal y que recibieron tratamiento durante la gestación. Se excluyó a las que no recibieron tratamiento, para evitar un sesgo de selección derivado de que estas son mayoritariamente detectadas al final del embarazo. Por lo tanto, no se comparó el riesgo de transmisión vertical entre las gestantes tratadas y las no tratadas.

Para analizar el riesgo de transmisión vertical, se incluyeron 1438 gestantes con primoinfección por *T. gondii*. La transmisión materno-fetal de la infección fue menor cuanto menos tiempo transcurrió entre la seroconversión materna y el inicio del tratamiento prenatal [Odds ratio (OR) 0,94 por semana; intervalo de confianza del 95% (IC95%) 0,90-0,98]. Se obtuvo evidencia débil de que el tratamiento iniciado en las primeras 3 semanas posteriores a la seroconversión redujo la transmisión materno-fetal en comparación con el tratamiento iniciado después de 8 o más semanas (OR ajustado 0,48; IC95% 0,28-0,80). Este resultado podría deberse a un verdadero efecto protector del tratamiento precoz, o a una posible confusión debida a diferencias de riesgos basales entre los grupos.

No se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó el tratamiento iniciado entre más de 3 semanas y menos de 8 semanas desde la seroconversión materna en comparación con el tratamiento iniciado después de 8 o más semanas.

Tampoco se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de transmisión materno-fetal al comparar espiramicina con pirimetamina-sulfonamida.

Los análisis del **efecto del tratamiento prenatal sobre las manifestaciones clínicas en los niños** se realizaron a partir de cohortes europeas de niños nacidos vivos con toxoplasmosis congénita identificados mediante cribado prenatal o neonatal. Se excluyeron los estudios realizados en Sudamérica porque la enfermedad ocular es más frecuente y más grave que en Europa. También se excluyeron los estudios de América del Norte y Sur (basados principalmente en el cribado neonatal) debido a que utilizaban la tomografía computarizada para detectar lesiones intracraneales, y este método es más sensible que la ecografía craneal para detectar dichas lesiones.

Para este análisis se incluyeron 550 niños con toxoplasmosis congénita, entre los que se identificó a 105 (19%) que presentaron al menos una manifestación clínica, 79 (14%) con lesiones oculares, y 49 (9%) con lesiones intracraneales.

No se encontraron pruebas de que el tratamiento prenatal redujera significativamente el riesgo de manifestaciones clínicas en los recién nacidos vivos infectados (OR ajustado 1,11, IC95% 0,61-2,02). Los modelos se ajustaron en función de la edad gestacional en el momento de la seroconversión materna, el periodo del estudio (<1991, 1991-1994, >1994) y la latitud del centro del que procedían los datos.

Tampoco se obtuvieron beneficios en el riesgo de cualquier manifestación clínica, retinocoroiditis o lesiones intracraneales al comparar cada uno de los distintos regímenes de tratamiento prenatal frente a la ausencia de tratamiento prenatal, ni tampoco en función del momento de inicio del tratamiento en el caso de espiramicina (Tabla 3).

Tabla 3. Efecto ajustado del tipo de tratamiento prenatal y su momento de inicio desde la seroconversión en el riesgo de manifestaciones clínicas diagnosticadas durante el primer año de vida en niños infectados identificados mediante el cribado prenatal y neonatal en Europa¹⁶

	Cualquier manifestación clínica (n=559) OR (IC95%)	Retinocoroiditis (n=524) OR (IC95%)	Lesiones intracraneales (n=494) OR (IC95%)
No tratamiento (n=164)	Referencia	Referencia	Referencia
Espiramicina iniciada en <5 semanas (n=112)	0,68 (0,31-1,52)	0,86 (0,36-2,09)	0,37 (0,09-1,54)
Espiramicina iniciada en ≥5 semanas (n=143)	0,87 (0,41-1,86)	0,98 (0,42-2,32)	0,83 (0,28-2,42)
Pirimetamina-sulfadiazina iniciada en cualquier momento (n=67)	0,66 (0,26-1,69)	0,82 (0,30-2,29)	0,73 (0,22-2,48)
Espiramicina seguido de pirimetamina-sulfadiazina (n=64)	2,41 (1,15-5,03) ^a	2,89 (1,29-6,49) ^a	1,40 (0,46-4,24)

^a Diferencias estadísticamente significativas.

Los autores de la revisión concluyen que no está claro si el tratamiento prenatal tiene algún efecto sobre la transmisión vertical y en el riesgo de aparición de manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis congénita. Sin embargo,

no se compara a las gestantes con primoinfección tratadas frente a las no tratadas para poder llegar a una conclusión sobre el impacto del tratamiento prenatal en la transmisión vertical.

Cortina-Borja M, et al.; European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis (EMSCOT). Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. PLoS Med. 2010;7(10):e1000351¹⁷

Se trata de un estudio observacional de cohorte prospectivo que **evaluó la efectividad del tratamiento prenatal para prevenir las secuelas neurológicas graves de la toxoplasmosis congénita.**

Se incluyeron fetos con toxoplasmosis congénita identificados de manera prospectiva mediante el cribado universal prenatal o cribado neonatal en 14 centros de seis países europeos (Francia, Austria, Italia, Dinamarca, Suecia y Polonia). La mediana de seguimiento fue de 4 años. Se evaluó el efecto del tratamiento sobre la muerte postnatal y las secuelas neurológicas graves definidas por una o más anomalías neurológicas funcionales, deficiencia visual bilateral grave o interrupción del embarazo por toxoplasmosis congénita confirmada.

Se incluyeron 293 fetos con toxoplasmosis congénita, de los cuáles 284 fueron nacidos vivos. De los 293 fetos con infección incluidos, 221 (75,4%) se identificaron mediante cribado prenatal y 72 (24,6%) mediante cribado neonatal. Los casos de toxoplasmosis congénita identificados con cribado neonatal no recibieron tratamiento prenatal. De las 221 gestantes con primoinfección identificadas mediante cribado prenatal, el 86% (189/221) recibieron tratamiento prenatal, la mayoría (71%, 134/189) dentro de las 5 semanas desde la fecha imputada de seroconversión materna. Los casos de toxoplasmosis congénita detectados a través del cribado prenatal no tratados tuvieron una media de edad gestacional en la seroconversión de 38,6 semanas.

Un 8% (23/293) de los fetos desarrollaron secuelas neurológicas graves o fallecieron, de los cuáles 9 fueron interrupciones del embarazo, y los 14 restantes nacidos vivos.

Se compararon los fallecimientos y/o secuelas neurológicas graves en niños con toxoplasmosis congénita cuyas madres recibieron tratamiento prenatal (procedentes de cribado prenatal tratadas) frente a niños con toxoplasmosis congénita cuyas madres no recibieron tratamiento (procedentes de cribado neonatal y cribado prenatal no tratadas).

El tratamiento prenatal redujo sustancialmente el riesgo de secuelas neurológicas graves o muerte en los niños de madres tratadas frente a no tratadas [OR ajustado por edad gestacional en la seroconversión 0,236; intervalo de credibilidad (ICr) 0,071-0,708], y la diferencia media del riesgo en los niños de madres tratadas frente a no tratadas fue de 8,7% (2,0%-18,1%).

El efecto protector del tratamiento sobre las secuelas neurológicas graves o muerte fue mayor cuando la pri-

mo infección materna se dio en el primer trimestre, y disminuyó al aumentar la edad gestacional en el momento de la seroconversión. Por ejemplo, cuando la primoinfección se dio en la semana 10 de gestación, la diferencia del riesgo de secuelas neurológicas graves o muerte entre los niños de madres tratadas en comparación con los niños de madres no tratadas fue de 33,3% (6,9%-56,1%), y el número necesario a tratar (NNT) para prevenir un caso de secuela neurológica grave o muerte fue de 3 (2-15). Cuando la primoinfección se dio en la semana 20 de gestación, estos valores fueron 18,5% (3,6%-38,3%), y 6 (3-28) respectivamente, y en la semana 30 de gestación 5,7% (1,3%-11,5%) y 18 (9-75).

Entre las mujeres tratadas, no se obtuvo evidencia de que el retraso en el inicio del tratamiento incrementase la proporción de fetos con secuelas neurológicas graves o de muerte, ni de que el tratamiento con pirimetamina-sulfonamida fuese más beneficioso que la espiramicina en monoterapia, aunque la potencia del estudio para detectar estos efectos es limitada.

Prusa AR, et al. The Austrian Toxoplasmosis Register, 1992-2008. Clin Infect Dis. 2015;60(2):e4-e10¹⁸

Se trata de un estudio observacional retrospectivo basado en la información del registro austriaco de toxoplasmosis correspondiente al periodo 1992-2008. Se estudiaron 1173 mujeres con primoinfección durante el embarazo detectados mediante cribado prenatal. De ellas, 1007 (85,8%) fueron tratadas con el esquema austriaco (espiramicina 2,3 g/día con cambio a pirimetamina + sulfadiazina + ácido fólico si PCR positiva en líquido amniótico), 103 (8,8%) con otros esquemas de tratamiento, y 63 (5,4%) no fueron tratadas. Las causas de no ser tratadas fueron diagnóstico tardío, no prescripción de tratamiento o rechazo del tratamiento por parte de la gestante. En 24 de las 63 mujeres no tratadas (38,1%), la infección materna se detectó en el momento del nacimiento del niño, y en las 39 restantes (61,9%), la infección materna se detectó de media a las 28 semanas de gestación (desviación estándar 9). En total se registraron 141 casos de toxoplasmosis congénita.

Se comparó la tasa de transmisión vertical entre las gestantes con primoinfección tratadas y las no tratadas, ajustando por trimestre en el que ocurrió la primoinfección. Los hallazgos revelaron un efecto terapéutico significativo, con un riesgo 20 veces mayor de transmisión vertical sin tratamiento prenatal en comparación con tratamiento prenatal según el esquema austriaco con una duración media e inicio del tratamiento en las 4 semanas siguientes a la primoinfección materna (OR ajustado 22,10; IC95% 7,81-62,53). Al comparar el esquema austriaco con otros regímenes de tratamiento prenatal, el riesgo de transmisión vertical resultó 3 veces superior para los otros regímenes de tratamiento (OR 3,00; IC95% 1,13-7,94).

Existen varias fuentes de sesgo potencial en los estudios observacionales que analizan el efecto del tratamiento prenatal, pero probablemente la limitación más importante es el sesgo de tratamiento relacionado con la edad gestacional¹⁹. Esto se debe al hecho de que el riesgo de transmisión y de manifestaciones clínicas está muy asociado con el momento de la infección mientras que las prácticas de tratamiento también difieren notablemente en función de la edad gestacional en la que se diagnostica la infección materna (por ejemplo, la mayoría de mujeres no tratadas son infecciones en periodo final del embarazo).

Todos los estudios citados anteriormente ajustan los resultados por la edad gestacional en el momento de la infección materna. Sin embargo, no es fácil determinar la edad gestacional en el momento de la infección, especialmente en estudios con cribado neonatal. Es difícil predecir si la imprecisión en esta determinación podría sesgar a favor de subestimar o sobreestimar el efecto del tratamiento prenatal. Además, si todas las mujeres no tratadas han seroconvertido en el último trimestre, la generalización de los resultados puede ser limitada incluso después de ajustar este factor de confusión¹⁹.

Se incluye también en el Informe de Evaluación de Tecnologías Sanitarias un estudio²⁰ en el que, aunque no se comparan las gestantes tratadas y no tratadas, se estima el riesgo de manifestaciones clínicas en niños con toxoplasmosis congénita en función del tiempo transcurrido entre la edad gestacional en el momento de la primoinfección materna y el inicio del tratamiento prenatal.

Hotop A, et al. Efficacy of rapid treatment initiation following primary *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2012;54(11):1545-52²⁰

Se trata de un estudio retrospectivo que describe una cohorte alemana de 685 mujeres con primoinfección por toxoplasma durante el embarazo y sus hijos. Todas las mujeres fueron tratadas durante la gestación y se detectaron 33 casos de toxoplasmosis congénita, 11 de ellos (33,3%) con manifestaciones clínicas. Se estudiaron las manifestaciones clínicas de estos niños en función del tiempo entre el momento de la primoinfección materna y el inicio del tratamiento prenatal, observando que el riesgo de desarrollar manifestaciones clínicas en los niños con toxoplasmosis congénita cuyas madres iniciaron el tratamiento prenatal >8 semanas desde la primoinfección materna fue 4 veces superior en comparación con los niños infectados de madres en las que el tratamiento se inició en las primeras 4 semanas posteriores a la primoinfección (70% vs 19%; p=0,0056).

Evidencia procedente de revisiones publicadas a partir de 2020 no incluidas en el Informe de Tecnologías Sanitarias sobre cribado prenatal de toxoplasmosis

Mandelbrot L. Congenital toxoplasmosis: What is the evidence for chemoprophylaxis to prevent fetal infection? *Prenat Diagn.* 2020;40(13):1693-1702²¹

Se trata de una revisión que evalúa la efectividad del tratamiento profiláctico de la toxoplasmosis para prevenir la transmisión materno-fetal en caso de detectar una infección materna primaria durante la gestación. Se evaluó el tratamiento con espiramicina, y el tratamiento combinado de pirimetamina-sulfadiazina. Se identificaron varios estudios observacionales y un único ensayo clínico aleatorizado.

Los estudios retrospectivos no hallaron diferencias en la transmisión materno-fetal en función del tratamiento profiláctico empleado, pero la transmisión fue inferior cuando el tratamiento se inició de manera temprana tras la seroconversión materna.

En cuanto al ensayo clínico aleatorizado, fue un estudio abierto multicéntrico realizado en Francia que comparó la eficacia y seguridad de espiramicina vs pirimetamina-sulfadiazina en la transmisión materno-fetal de *T. gondii* (TOXOGEST study)²². Las mujeres eran elegibles si la seroconversión de la toxoplasmosis se diagnosticó mediante una serología positiva con IgG específica tras una prueba previa negativa, no se utilizó tratamiento antiparasitario durante más de 10 días, y si la edad gestacional era superior a 14 semanas. Las mujeres aleatorizadas al grupo pirimetamina-sulfadiazina recibieron pirimetamina (50 mg/día en dosis única) + sulfadiazina (3 g/día en 3 dosis) + ácido fólico; y las mujeres en el grupo de espiramicina recibieron espiramicina (3 g/día en 3 dosis). Se aleatorizaron 143 mujeres. El porcentaje de transmisión tras excluir a 18 niños que tuvieron seguimiento insuficiente fue de 12/65 en el brazo de pirimetamina-sulfadiazina (18,5%) frente a 18/60 en el brazo de espiramicina (30%) (OR 0,53; IC95% 0,23-1,22). Tras realizar un ajuste por la edad gestacional en el momento de la seroconversión, el resultado siguió sin mostrar diferencias estadísticamente significativas (OR ajustado 0,47; p=0,12). Los resultados sobre el porcentaje de transmisión variaron según el momento de inicio del tratamiento. Cuando el tratamiento se inició en las primeras 3 semanas desde la seroconversión, el riesgo de transmisión materno-fetal fue significativamente inferior con pirimetamina-sulfadiazina en comparación con espiramicina (OR 0,03; IC95% 0,00-1,63), pero no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de transmisión al comparar pirimetamina-sulfadiazina vs espiramicina cuando el tratamiento se inició más allá de las 3 semanas desde la detección de la infección materna (OR de 1,20; IC95% 0,35-4,14).

Se detectaron signos ecográficos cerebrales en 0/73 fetos en el grupo pirimetamina-sulfadiazina frente a 6/70 en el grupo espiramicina (p=0,01) (dos de ellos fueron graves y llevaron a la interrupción médica del embarazo). Se detectaron 26 eventos adversos graves, 14 en el grupo pirimetamina-sulfadiazina y 12 en el grupo espiramicina (evaluados de manera cegada por un comité científico),

de los cuáles 20 se consideraron no relacionados con los fármacos en estudio o la toxoplasmosis. Hubo dos terminaciones del embarazo en el grupo de espiramicina. Dos mujeres sufrieron erupción maculopapular grave, ambas del grupo de pirimetamina-sulfadiazina.

Los resultados sugieren una posible superioridad de pirimetamina-sulfadiazina frente a espiramicina, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa posiblemente debido a la falta de potencia estadística. El ensayo fue interrumpido antes de alcanzar el número de participantes planificado por razones de bajo reclutamiento y limitación de recursos económicos²².

Sobre la seguridad de los tratamientos para el feto, la revisión describe que la pirimetamina presenta potencial teratogénico, con un riesgo de defecto del tubo neural en caso de que la exposición al mismo se dé entre la concepción y las 6 semanas de edad gestacional. Aunque la suplementación con ácido fólico (no ácido fólico) debería reducir este riesgo, está contraindicado en el primer trimestre. En cohortes grandes tratadas con pirimetamina-sulfadoxina para la prevención de malaria no se ha registrado toxicidad hematológica ni un exceso de morbilidad por ictericia neonatal. La tolerancia fetal a pirimetamina-sulfadiazina y espiramicina se describe como adecuada.

En cuanto a la seguridad materna de los tratamientos, pirimetamina-sulfadiazina se asocia principalmente a reacciones alérgicas y supresión de la médula ósea, pero su tolerancia es adecuada. Esta combinación se encuentra contraindicada en caso de alergia a sulfonamidas o deficiencia de glucosa -6- fosfato deshidrogenasa (G6PD). Se debería administrar ácido fólico (ácido fólico no es efectivo) para prevenir complicaciones hematológicas.

Los autores de la revisión concluyen que el tratamiento antiparasitario iniciado de manera temprana tras la detección de infección materna primaria reduciría el riesgo de transmisión placentaria, aunque no se dispone de ningún ensayo clínico controlado con placebo o no tratamiento para confirmar este hecho.

Petersen E, Meroni V, Vasconcelos-Santos DV, Mandelbrot L, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: Should we still care about screening? Food Waterborne Parasitol. 2022;27:e00162²

Se trata de una revisión narrativa en la que se describen los programas de cribado de diferentes países y estudios que analizan el efecto del tratamiento de la toxoplasmosis. Se indica que los actuales programas de cribado prenatal de la toxoplasmosis de Austria, Francia y Eslovenia se basan en algoritmos de cribado desarrollados en los años 1950-1960, cuando la situación epidemiológica de la toxoplasmosis era muy diferente. Esta revisión no incluye ningún estudio publicado a partir de 2020 de interés para el presente informe.

Evidencia procedente de guías de práctica clínica y documentos de consenso de sociedades científicas

Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio. Grupo de trabajo de la Guía de práctica clínica de atención en el embarazo y puerperio, Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía; 2014⁶

Se trata de una guía de práctica clínica sobre atención en el embarazo y el puerperio realizada en el marco de la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias y Prestaciones del SNS publicada en 2014.

La Guía incluye la siguiente pregunta en relación a la toxoplasmosis:

¿Cuál es la utilidad del cribado universal de infecciones por toxoplasma en gestantes y en qué momento del embarazo debe realizarse?

Con una fuerza de recomendación débil se sugiere **no ofrecer el cribado de infección por toxoplasma a toda mujer gestante**. Se sugiere informar a las mujeres sobre las medidas dietéticas e higiénicas adecuadas dirigidas a reducir el riesgo de infección por *T. gondii* durante el embarazo.

Esta guía realiza una clasificación de la calidad de la evidencia y graduación de la fuerza de las recomendaciones mediante el sistema GRADE. Los aspectos que se valoraron para determinar la dirección y la fuerza de la recomendación fueron los siguientes:

1. **La baja calidad de la evidencia:** Los estudios que han aportado datos sobre la utilidad e inicio del cribado de infección por Toxoplasma en gestantes son revisiones narrativas, con descripciones de series de casos y experiencias de programas de cribado llevados en diferentes países, por lo que se considera que su calidad es muy baja. No se ha presentado ninguna ocasión en la que se haya considerado aumentar la calidad de la evidencia.
2. **Balance entre beneficios y riesgos:** La realización de un cribado de infección por toxoplasma en la gestación ayuda a la detección temprana de la infección. Aunque la detección temprana permitiría la pronta evaluación de la situación y de las opciones terapéuticas disponibles, los escasos resultados de los tratamientos disponibles y la yatrogenia de los mismos son también factores importantes a considerar.
3. **Costes y recursos:** Se identificó un estudio económico en el cual construyeron un modelo de coste-minimización de cribado de toxoplasmosis congénita en Estados Unidos²³. El objetivo era comparar el cribado serológico materno mensual para toxoplasmosis de acuerdo con el protocolo francés (tratamiento prenatal, seguimiento postnatal y tratamiento), respecto a no realizar cribado sistemático o tratamiento perinatal. La evaluación económica se realizó desde el punto de vista de la

sociedad. Entre otras variables de resultado se incluía la probabilidad de no presentar enfermedad o la pérdida fetal debida a amniocentesis y, en caso de no realizarse cribado, el no reconocimiento de la enfermedad, su mal diagnóstico, el diagnóstico y tratamiento tardíos con sus consecuentes secuelas. Los costes se basaron en las estimaciones publicadas sobre los costes sociales de vida por desarrollo de discapacidad y los costes del diagnóstico y del tratamiento. Los resultados mostraron que el cribado universal mensual de las gestantes, así como el seguimiento y tratamiento siguiendo el protocolo francés, es una estrategia que disminuía los costes respecto a no realizar cribado, estimando un ahorro de 620 dólares estadounidenses (USD) por niño examinado (390 USD con cribado mensual frente a 1.010 USD sin cribado). Tomando los parámetros del modelo planteado y con un coste de 12 USD por prueba de cribado materno, el cribado gestacional mensual sería dominante para tasas de infección congénita de 1 por 10.000 nacidos vivos. Teniendo en cuenta los 4 millones de nacimientos al año en Estados Unidos, el cribado mensual ahorraría cerca de 2,5 billones de USD al año, respecto a la no realización del cribado.

4. **Valores y preferencias de las gestantes:** En una de las revisiones narrativas identificadas se abordan los aspectos psicológicos en los/las progenitores asociados al cribado de toxoplasmosis, el cual podría estar asociado a una considerable ansiedad parental debido a la posibilidad de un falso positivo y/o a la incertidumbre relacionada al pronóstico de un diagnóstico positivo de la toxoplasmosis congénita. Un resultado inicial positivo conlleva una serie de pruebas confirmatorias, entre ellas una amniocentesis diagnóstica. En el caso de confirmación de toxoplasmosis congénita, se menciona que no existe evidencia de que la duración del tratamiento prenatal produzca un efecto positivo en la disminución de la ansiedad de los/las progenitores. Sin embargo, remarca que en cualquier evaluación psicológica de los efectos del cribado en los/las progenitores se debe también tener en cuenta sus potenciales beneficios. En particular, la tranquilidad en caso de resultados negativos y/o la posibilidad tomar decisiones informadas respecto a su gestación.

Finalmente, la dirección de las recomendaciones fue establecida considerando aspectos como la baja prevalencia de la toxoplasmosis en gestantes, la escasa eficacia de los tratamientos disponibles para esta enfermedad y la yatrogenia (amniocentesis) que podría derivarse en los casos en los que el cribado fuera positivo. La muy baja calidad de la evidencia determinó la fuerza débil de las recomendaciones.

Cribado prenatal de toxoplasmosis. Memoria técnica. Dirección General de Salud Pública, Consejería de Sanidad del Gobierno del Principado de Asturias. 2017²⁴

Dicho informe, que siguió los criterios del documento marco sobre cribado poblacional de la ponencia de cribado de la Comisión de Salud Pública del Ministerio de Sanidad²⁵, concluyó que debido a la incertidumbre acerca de la efectividad del cribado y del tratamiento prenatal, y

a la falta de información sobre la carga de la enfermedad, no procede recomendar el cribado prenatal universal de toxoplasmosis.

Grupo de consenso sobre toxoplasmosis. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). 2003²⁶

El grupo de consenso concluyó que 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 cumplían, en aquel momento, los criterios fundamentales para que se realizasen como medida de salud pública en España. Indican a su vez que se desconoce el impacto poblacional de este tipo de programas.

En el documento se citan los requisitos que se deben valorar para considerar si un programa de cribado es útil y aplicable a la población:

En relación con la **enfermedad**, es necesario que sea posible identificar la enfermedad 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. Indican que, 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, debe ser aceptable para la población, tanto para los pacientes como para quienes la aplican, 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 relación con el coste de la asistencia médica completa de la enfermedad en su evolución natural.

También se indica que debe considerarse la oportunidad de implantar programas de prevención terciaria mediante cribado neonatal de la toxoplasmosis.

Control prenatal del embarazo normal. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). 2018²⁷

Se trata de una guía de asistencia práctica sobre el control prenatal del embarazo normal elaborado por la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y publicado en 2018.

En dicho documento se establece que no es necesario realizar cribado sistemático de Toxoplasmosis (Grado de recomendación C), y que el cribado prenatal de la toxo-

plasmosis no cumple los criterios necesarios para considerarlo eficaz. A todas las gestantes se deben recomendar medidas preventivas.

Citomegalovirus, parvovirus B19, varicela zoster, y toxoplasmosis en embarazo. The American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). 2015³

La ACOG no recomienda el cribado serológico universal de la toxoplasmosis en mujeres embarazadas. Las recomendaciones y conclusiones se basan en evidencia científica limitada o inconsistente. Nivel B.

Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita. Grupo de Trabajo de Infección Congénita y Perinatal de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP). 2013⁸

Se trata de una guía sobre el diagnóstico y el tratamiento de la toxoplasmosis congénita elaborada por la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP) y publicada en 2013.

En dicha guía se indica que el cribado serológico en el embarazo es la única manera de identificar a todos los recién nacidos con infección congénita, y que las gestantes seronegativas deben adoptar medidas de profilaxis primaria para evitar la infección. También indican que el tratamiento prenatal disminuye las secuelas neurológicas graves y la muerte posnatal, aunque no se ha probado su beneficio en la prevención de coriorretinitis.

Recomendaciones sobre el programa de cribado prenatal de la toxoplasmosis. Comité nacional de cribado de Reino Unido. 2016

El comité nacional de cribado de Reino Unido, que asesora al Ministerio y al *National Health Service* (NHS), recomienda no realizar cribado universal de toxoplasmosis en el periodo prenatal o neonatal^{28,29}.

Se revisó la evidencia disponible y se analizó el cumplimiento de 5 de los criterios que deberían cumplir los cribados:

- La enfermedad debe constituir un problema sanitario importante.
- La epidemiología y la historia natural de la enfermedad, incluida su evolución de latente a declarada, deben comprenderse adecuadamente y debe existir un factor de riesgo detectable, un marcador de la enfermedad, un periodo latente o una fase sintomática temprana.
- En la medida de lo posible, deben haberse aplicado todas las intervenciones de prevención primaria coste-efectivas.
- Debe existir una prueba de cribado sencilla, segura, precisa y válida.

- Debe existir un tratamiento o intervención eficaz para los pacientes identificados mediante detección precoz, con evidencia de que el tratamiento precoz conduce a mejores resultados que el tratamiento tardío.

Indican que el cribado de la toxoplasmosis no cumple con algunos de estos criterios. En cuanto a la **epidemiología**, indican que se desconoce la carga de la toxoplasmosis congénita y la proporción de mujeres susceptibles de contraer una primoinfección en Reino Unido. En cuanto a las **pruebas de cribado**, indican que en los estudios las pruebas muestran una sensibilidad moderada y una alta especificidad, que en el periodo prenatal se han identificado altas tasas de falsos positivos, y que la adherencia de las mujeres a los protocolos de cribado que requieren la realización de pruebas en múltiples momentos en las mujeres seronegativas es limitada. En cuanto a la efectividad del **tratamiento**, indican que no se ha publicado ningún nuevo estudio que sugiera que el tratamiento en el periodo prenatal reduzca el riesgo de transmisión al feto, que no está claro si el tratamiento en el periodo prenatal o neonatal reduciría la gravedad de la infección congénita, y que algunos antiparasitarios utilizados durante la gestación se asocian a daños para la madre y el feto.

En el caso del cribado neonatal en concreto, indican que no se dispone de ensayos clínicos aleatorizados que evalúen el potencial beneficio y efectos adversos del tratamiento.

Evidencia procedente de la encuesta nacional sobre el cribado gestacional de la toxoplasmosis en España

Resultados de la encuesta nacional de REIV-TOXO sobre el cribado gestacional de la toxoplasmosis en España. 2023¹⁰

En este artículo se describen los resultados de la encuesta nacional sobre el cribado gestacional de la toxoplasmosis en España realizada entre abril-septiembre de 2021 en los 118 hospitales españoles (113 hospitales públicos o concertados y 5 hospitales privados) que componen la REIV-TOXO y que pertenecen a todas las comunidades autónomas.

Un 53,3% de los hospitales incluidos (63/118) realizaban cribado gestacional de la toxoplasmosis. De entre los 45 hospitales que informaron acerca de la frecuencia de realización del cribado, un 57,7% (26/45) realizaban el cribado de manera trimestral, un 24,4% (11/45) mediante determinación única, y el resto con otras frecuencias (8/45; 17,7%). En ningún hospital se realizaba el cribado de manera mensual.

De entre los 66 recién nacidos afectados de toxoplasmosis congénita registrados en REIV-TOXO entre 2015 y 2021, un 89,4% (59/66) se diagnosticaron a través del programa de cribado. Los casos restantes (7/66) diagnosticados fuera del periodo de cribado gestacional correspondían a 6 casos sintomáticos y a un caso cuyo estado clínico se desconoce.

10. Criterios para la toma de decisiones estratégicas respecto al programa de cribado gestacional de la toxoplasmosis

Los criterios para orientar las decisiones sobre los programas de cribado están recogidos en múltiples publicaciones, con gran concordancia entre ellos. La mayor parte de estos textos citan los criterios descritos por Wilson y Jungner en 1968 y publicados en un informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS)³⁰. Posteriormente, estos criterios se han ampliado y también se han adaptado para tener en cuenta el cribado de enfermedades con origen genético.

En el Documento marco sobre cribado poblacional aprobado por la ponencia de cribado poblacional de la Comi-

sión de Salud Pública en 2010, se revisaron estos y otros documentos, así como los criterios asumidos por diferentes instituciones de coordinación sobre cribados poblacionales. Sobre esa base seleccionaron unos criterios que son una síntesis de la aportación de las Comunidades Autónomas, junto con la información de la documentación nacional e internacional. Estos criterios se clasifican en 4 apartados: relativos al problema de salud, relativos a la prueba de cribado inicial, relativos al diagnóstico de confirmación y al tratamiento, y relativos al programa de cribado²⁵.

A continuación, se resumen las conclusiones sobre los criterios para la toma de decisiones estratégicas respecto a los programas de cribado aplicados al cribado prenatal de la toxoplasmosis:

Relativos al problema de salud

<p>1. Problema importante de salud <i>La enfermedad objeto de cribado debe ser un importante problema de salud pública en cuanto a carga de enfermedad</i></p>	<p>La toxoplasmosis congénita tiene una incidencia muy baja, aunque es variable en función de la región geográfica y no está bien cuantificada en nuestro entorno. Sin embargo, puede tener un gran impacto en la salud de aquellos que la padecen. Se estima que entre un 1-2% de los casos de toxoplasmosis congénita desarrollan discapacidad intelectual o mueren, y entre un 4-27% desarrollarán coriorretinitis, lo que supone una carga de enfermedad muy baja²⁴</p>
<p>2. Enfermedad bien definida y con historia natural conocida <i>La enfermedad debe estar bien definida, con criterios diagnósticos claros, y ser explícita la frontera de lo que se clasifica como enfermedad de lo que no lo es, con un criterio diagnóstico dicotómico.</i></p>	<p>La enfermedad está bien definida y se conoce la historia natural. La infección materna es asintomática habitualmente, por ello la mayoría de las infecciones maternas solo se detectan si se hace cribado. La infección materna no siempre se transmite al feto (el riesgo de transmisión vertical es variable en función de la edad gestacional en el momento de la primoinfección materna, siendo superior a medida que aumenta la edad gestacional). Sin embargo, la gravedad de la afectación en el feto y el niño es mayor cuanto menor es la edad gestacional en el momento de la primoinfección en la madre. No siempre es fácil diferenciar entre infección aguda o activa e infección crónica en la gestante, lo que en ocasiones puede llevar a establecer tratamientos innecesarios. La infección fetal y la neonatal no tienen criterios diagnósticos bien definidos, los signos y síntomas son variados y no específicos de la toxoplasmosis congénita, lo que no permite una clasificación dicotómica de infección/ausencia de infección²⁴</p>
<p>3. Periodo de latencia detectable <i>Debe existir un periodo de latencia detectable, con una duración suficiente como para que sea factible la realización del proceso de cribado completo.</i></p>	<p>Existe un periodo de latencia detectable, pero no está claro que la periodicidad trimestral del cribado sea adecuada para evitar a tiempo la transmisión vertical o las secuelas en el niño Dado que la eficacia del tratamiento prenatal para reducir la transmisión vertical es probablemente más elevada si se inicia en las 3 primeras semanas tras la infección materna en comparación con su inicio más allá de 8 semanas, el cribado trimestral no parece adecuado para prevenir eficazmente la transmisión vertical, ya que las posibilidades de detectar la infección y establecer tratamiento en las 3 semanas siguientes serían muy limitadas con esta estrategia²⁴</p>
<p>4. Intervenciones de prevención primaria coste-efectivas implantadas <i>Siempre que sea factible, las intervenciones de prevención primaria que existan y sean coste-efectivas, deberían haberse implantado y evaluado.</i></p>	<p>Las medidas de prevención primaria tales como el lavado de manos, la manipulación higiénica de los alimentos y de su almacenamiento, el consumo de alimentos bien cocinados, y evitar el contacto con felinos pueden prevenir la infección. Se recomiendan medidas higiénicas y dietéticas a todas las mujeres embarazadas.</p>

Relativos a la prueba inicial de cribado

<p>5. Prueba simple y segura <i>La prueba con la que se inicia el proceso de cribado debe ser en principio sencilla de realizar e interpretar</i></p>	<p>La realización de pruebas serológicas es simple y segura, no entrañando riesgo para la madre ni para el feto. Sin embargo, la interpretación de los resultados plantea dificultades, especialmente para determinar el momento de la primoinfección (si la infección se ha contraído antes o después de la concepción) y por tanto si puede haber transmisión vertical. Los casos dudosos de primoinfección materna precisan pruebas de confirmación.</p>
<p>6. Prueba válida, fiable y eficiente <i>La prueba debe ser válida, incluyendo los conceptos de sensibilidad, especificidad y valor predictivo</i></p>	<p>La sensibilidad y especificidad de las pruebas serológicas en la práctica no es del todo conocida debido a la falta de una validación clínica. Pueden tener un bajo valor predictivo positivo debido a la baja incidencia, asociándose a numerosos falsos positivos. La validez de los test es discutible, ya que existe un rango de valores dudosos, que hacen disminuir su fiabilidad²⁴</p>
<p>7. Prueba aceptable <i>La prueba debe ser aceptable para la población diana, teniendo en cuenta la diversidad social y cultural, y las peculiaridades de grupos desfavorecidos o de población discapacitada</i></p>	<p>Las pruebas serológicas son aceptables. El Informe de Tecnologías Sanitarias reportó que al aplicar una estrategia de cribado mensual gestacional solo un 40,2% de las mujeres completó la pauta recomendada de siete o más pruebas. No se ha evaluado la aceptabilidad del cribado trimestral por las gestantes.</p>
<p>8. Criterios para la selección de mutaciones a incluir <i>Si el objetivo es detectar mutaciones genéticas, los criterios para seleccionar las mutaciones deben ser explícitos y claros</i></p>	<p>No aplica.</p>

Relativos al diagnóstico de confirmación y al tratamiento

<p>9. Evidencia científica sobre el proceso diagnóstico y el tratamiento <i>Debe existir un acuerdo basado en la evidencia científica sobre el proceso diagnóstico a seguir en las personas con resultado positivo en la prueba de cribado y el tratamiento de las personas con diagnóstico definitivo</i></p>	<p>El proceso diagnóstico a seguir en la mujer gestante está establecido, pero tras confirmar la primoinfección materna hay dificultades para establecer el diagnóstico de infección en el feto o en el neonato. El diagnóstico de infección en el feto requiere la realización de una prueba invasiva (amniocentesis). Un resultado negativo en esta prueba no excluye totalmente el diagnóstico en el feto. Un resultado positivo confirma la infección fetal, aunque no la afectación fetal.</p> <p>No está claro cuál es el tratamiento antiparasitario prenatal más adecuado para evitar la transmisión vertical o para evitar las secuelas en caso de toxoplasmosis congénita. Los estudios disponibles no han encontrado diferencias entre los distintos tratamientos.</p> <p>La pauta de tratamiento neonatal todavía no está clara en cuanto a fármacos, dosis y duración²⁴</p>
--	---

Relativos al diagnóstico de confirmación y al tratamiento (cont.)

<p>10. Existencia de un tratamiento más efectivo en fase presintomática <i>Debe existir evidencia científica de suficiente calidad que demuestre que la intervención terapéutica en una fase asintomática es más eficaz que la realizada en fase sintomática en cuanto a beneficio en la mortalidad prematura y/o en la calidad de vida. Esto se debe plasmar en una reducción de la gravedad de la enfermedad (letalidad, discapacidad), de la agresividad de la intervención y sus efectos adversos y/o en la incidencia de la enfermedad</i></p>	<p>La mortalidad fetal es más frecuente y las manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis son más graves cuando la primoinfección materna ocurre en las primeras etapas de la gestación. El cribado gestacional, al contrario que el cribado neonatal, haría posible detectar los casos de primoinfección materna y establecer tratamiento para evitar la transmisión vertical y las secuelas en el feto.</p> <p>Según la evidencia existente, el tratamiento prenatal podría reducir la transmisión vertical en comparación con no establecer tratamiento, aunque solo se dispone información de un estudio. No está claro si el tratamiento prenatal tiene algún efecto sobre la aparición de manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis congénita, ya que la evidencia disponible no es concordante. Una revisión publicada en 2007 no obtuvo un beneficio significativo del tratamiento prenatal en el riesgo de manifestaciones clínicas de cualquier tipo, retinocoroiditis, ni lesiones intracraneales. Un estudio observacional posterior identificó un riesgo significativamente inferior de secuelas neurológicas graves con el tratamiento prenatal en comparación con la ausencia de tratamiento prenatal (procedentes de cribado neonatal y cribado prenatal no tratadas). Evidencia débil sugiere que el riesgo de transmisión materno-fetal y de desarrollo de manifestaciones clínicas es menor cuando el tratamiento antiparasitario se inicia en las primeras semanas desde la primoinfección/ seroconversión materna en comparación con iniciarlo posteriormente.</p>
<p>11. Atención primaria habitual optimizada <i>El acceso a las pruebas diagnósticas de confirmación y al tratamiento debe estar previsto y ser posible en un tiempo corto. Las recomendaciones y las guías de práctica clínica basadas en la evidencia sobre la enfermedad deben estar implantadas y el manejo de los pacientes en los diferentes niveles asistenciales del sistema, optimizado</i></p>	<p>El cribado gestacional ya está implantado en dos centros hospitalarios del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Los centros disponen de protocolos para el manejo clínico de la enfermedad.</p>

Relativos al programa

<p>12. Evidencia de eficacia <i>La eficacia en la reducción del riesgo de mortalidad o morbilidad debe estar claramente demostrada, basado en estudios científicos de calidad.</i></p>	<p>La evidencia disponible no permite conocer el impacto del cribado universal de toxoplasmosis en embarazadas sobre la prevalencia de toxoplasmosis congénita sintomática.</p>
--	---



Relativos al programa (cont.)

<p>13. Beneficio que supere los potenciales riesgos <i>Antes de introducir un programa de cribado es necesario evaluar el impacto previsto en términos de prevención de discapacidad o muerte prematura. El beneficio se debe cuantificar no sólo en términos relativos de reducción del riesgo, sino también en cifras absolutas que permitan conocer el verdadero impacto de la intervención en la carga poblacional de enfermedad en la población concreta en la que se aplica.</i> <i>También se debe realizar una valoración de los potenciales efectos adversos del programa de cribado completo, incluidos los efectos psicológicos, efectos secundarios y complicaciones de los procedimientos, así como la cuantificación del impacto del sobrediagnóstico y sobretratamiento.</i></p>	<p>Se desconoce el verdadero impacto del cribado en la carga poblacional de enfermedad en nuestro medio.</p> <p>El cribado se acompaña, en muchas ocasiones de imperfección de las pruebas serológicas para datar el momento en el que ocurrió la primoinfección, precisa de una cascada de pruebas adicionales, amniocentesis, tratamientos potencialmente tóxicos no siempre necesarios, y puede generar ansiedad materna innecesaria debido a los falsos positivos. Existen dudas en cuanto a la eficacia del cribado trimestral para evitar la transmisión vertical.</p>
<p>14. Población diana bien definida <i>Debe existir una población diana bien definida en la que se puedan identificar e invitar a todos los individuos.</i></p>	<p>La población diana está bien definida (mujeres gestantes).</p>
<p>15. Coste equilibrado <i>Debe existir una evaluación económica completa que permita conocer el impacto económico de todo el programa de cribado, con una metodología adecuada a cada caso concreto. En los estudios económicos, deben valorarse otras alternativas de manejo del problema de salud, entre las que deben incluirse la no realización de cribado cuando esta sea una posibilidad factible.</i> <i>Sus resultados deben demostrar que el cribado es una intervención coste-efectiva en el contexto del sistema sanitario y de las otras intervenciones de control de la enfermedad</i></p>	<p>La evaluación económica más adaptada a nuestro medio, realizada por la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, concluye que, en España, el cribado prenatal mensual no sería coste-efectivo desde el punto de vista del Sistema Nacional de Salud (484.272 € por AVAC ganado) y que es probable que un cribado trimestral tampoco fuese una opción coste-efectiva (213.607 €/AVAC). Además, esta estimación del cribado trimestral asume la misma efectividad que la mensual en cuanto a la reducción de la transmisión materno-fetal y de las secuelas en el recién nacido, lo que es altamente improbable por la existencia de la ventana de oportunidad en el tratamiento. Con una menor efectividad aumentarían los casos de toxoplasmosis congénita y por tanto los gastos asociados a la enfermedad, a la vez que disminuiría la calidad de vida de esos pacientes, por lo que el ratio coste-efectividad incremental (€/AVAC) sería presumiblemente mayor al estimado.</p>

Relativos al programa (cont.)

<p>16. Programa completo aceptable <i>El programa debe ser aceptable desde punto de vista clínico, social y ético.</i></p>	<p>El programa de cribado gestacional es aceptable desde el punto de vista clínico. No se dispone de evidencia en cuanto a aspectos sociales ni éticos.</p>
<p>17. Evaluación y calidad <i>Antes de la toma de decisiones estratégicas sobre un programa de cribado hay que asegurar que los resultados finales a medir (reducción de la carga de enfermedad) son accesibles y están acordados de antemano.</i></p>	<p>No se dispone de datos completos sobre la reducción de la carga de enfermedad. Se presume un infrarregistro de los casos de toxoplasmosis congénita.</p>
<p>18. Programa factible dentro del Sistema Nacional de Salud <i>Debe existir una valoración explícita del impacto que el programa tendrá en el sistema de salud en que se va a integrar. Precisaré una evaluación de la infraestructura y los recursos, tanto materiales como humanos, que requerirá y de la capacidad del sistema para absorber la carga de trabajo derivada del programa.</i></p>	<p>El cribado gestacional trimestral ya está implantado en dos centros hospitalarios del Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea</p>

11. Conclusiones generales

- En España la primoinfección durante el embarazo se estima en un 0,19% de todas las gestaciones.
 - La incidencia de la toxoplasmosis congénita en Europa se ha reducido en los últimos años, y la seroprevalencia también ha sufrido una tendencia descendente. Se desconoce la incidencia real de la toxoplasmosis congénita en España.
 - La probabilidad de transmisión materno-fetal de la toxoplasmosis se incrementa conforme aumenta la edad gestacional en el momento de la infección; y el riesgo de aparición de manifestaciones clínicas en el niño es mayor cuanto menor es la edad gestacional, pudiendo provocar abortos y daño neurológico, ocular y psicomotor en el feto y en los niños.
 - El cribado gestacional permitiría diagnosticar la primoinfección materna y establecer tratamiento antiparasitario temprano con el fin de reducir el riesgo de transmisión vertical de la infección y el posible riesgo de complicaciones en el feto. Permite a las mujeres gestantes poder tomar decisiones informadas sobre la gestación y el tratamiento ante un diagnóstico positivo.
- Sin embargo, conlleva una mayor utilización de recursos humanos, materiales y económicos.
- El cribado neonatal o posnatal no evitaría el riesgo de transmisión vertical ni el posible daño en el feto, estando dirigido a prevenir o mitigar las secuelas de la toxoplasmosis congénita tras al nacimiento.
 - Las pruebas serológicas que se realizan como base del cribado gestacional y neonatal no plantean problemas de seguridad para la mujer gestante ni para el neonato. Sin embargo, la confirmación del diagnóstico de toxoplasmosis congénita en el feto requiere la realización de amniocentesis.
 - Los resultados de las pruebas serológicas para el cribado de la toxoplasmosis plantean con frecuencia dificultades para la interpretación y presentan una alta proporción de falsos positivos y bajo valor predictivo positivo debido a la baja incidencia.
 - Los resultados falsamente positivos en las pruebas serológicas de la mujer gestante pueden producir ansiedad en las familias y pueden llevar a establecer tratamientos antiparasitarios innecesarios, con posibilidad de iatrogenia en el feto.

- Un estudio observacional obtuvo que la transmisión vertical de la toxoplasmosis era significativamente inferior en las mujeres gestantes con primoinfección que recibieron tratamiento prenatal frente a las que no lo recibieron
- Una revisión obtuvo que iniciar el tratamiento prenatal de la toxoplasmosis en las primeras 3 semanas tras la seroconversión materna se asocia a un menor riesgo de transmisión materno-fetal de la infección que si el tratamiento se inicia tras 8 o más semanas desde la seroconversión.
- Una revisión obtuvo que el tratamiento prenatal de la toxoplasmosis no redujo de manera estadísticamente significativa el riesgo de aparición de manifestaciones clínicas de cualquier tipo, retinocoroiditis, ni lesiones intracraneales en los niños infectados frente al no tratamiento prenatal.
- Un estudio observacional posterior concluyó que el tratamiento prenatal disminuye significativamente el riesgo de secuelas neurológicas graves en niños con toxoplasmosis congénita, al comparar niños cuyas madres recibieron tratamiento durante la gestación frente a las que no lo recibieron.
- El Informe de Tecnologías Sanitarias realizado en 2021 en el entorno español concluye que el cribado gestacional de la toxoplasmosis no sería coste-efectivo desde la perspectiva del Sistema Nacional de Salud.

12. Recomendaciones y propuesta

No se realizará cribado gestacional ni neonatal de toxoplasmosis. Se recomienda la realización de una prueba serológica preconcepcional de toxoplasmosis a las mujeres que consulten por deseo gestacional, con objeto de conocer su condición inmunitaria frente a *Toxoplasma*.

Se proporcionará información sobre las medidas higiénico-dietéticas para prevenir la infección por *Toxoplasma* a todas las mujeres embarazadas o en edad fértil que consulten por deseo gestacional que no sean inmunes a toxoplasma o en las que se desconoce inmunidad frente a toxoplasma.

Se contempla la realización de pruebas serológicas de toxoplasmosis con fines diagnósticos durante la gestación en las mujeres no inmunes con síntomas compatibles con toxoplasmosis en las que se hayan descartado otras causas, y también cuando se detecten anomalías ecográficas en el feto que sugieran toxoplasmosis congénita.

Se monitorizarán los casos de primoinfección por *Toxoplasma* en las mujeres gestantes durante el embarazo y los tratamientos antiparasitarios instaurados. Del mismo modo, se monitorizarán y notificarán los casos de toxoplasmosis congénita, y las manifestaciones clínicas.

En caso de que el Ministerio de Sanidad, en el marco de la Ponencia de Cribado Poblacional, reevalúe el programa

de cribado gestacional de la toxoplasmosis, la comisión MAPAC valorará la adecuación de sus recomendaciones a las directrices emitidas por el Ministerio y propondrá una reevaluación del proyecto si fuera procedente.

13. Bibliografía

1. Informe Epidemiológico sobre la situación de la toxoplasmosis congénita en España. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Año 2022. Madrid, 13 de junio de 2023.
2. Petersen E, Meroni V, Vasconcelos-Santos D V., Mandelbrot L, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: Should we still care about screening? *Food Waterborne Parasitol.* 2022;27(May):e00162. doi:10.1016/j.fawpar.2022.e00162
3. Practice bulletin no. 151: Cytomegalovirus, parvovirus B19, varicella zoster, and toxoplasmosis in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2015;125(6):1510-1525. doi:10.1097/01.AOG.0000466430.19823.53
4. Bollani L, Auriti C, Achille C, et al. Congenital Toxoplasmosis: The State of the Art. *Front Pediatr.* 2022;10(July):1-12. doi:10.3389/fped.2022.894573
5. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO). Grupo de consenso sobre toxoplasmosis. *Prog Obs Ginecol.* 2003;46(7):319-332.
6. Guía De Practica Clínica en embarazo y puerperio. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2014;1(1):494
7. Linertová R, Torres-Castaño A, Guirado-Fuentes C, Toledo-Chavarri A, Álvarez-De la Rosa M, Abt-Sacks A, Serrano-Aguilar P. Cribado prenatal de toxoplasmosis. Ministerio de Sanidad. Servicio de Evaluación del Servicio Canario de la Salud; 2021. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.
8. Baquero-Artigao F, del Castillo Martín F, Fuentes Corripio I, et al. Guía de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica para el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita. *An Pediatr.* 2013;79(2):116.e1-116.e16. doi:https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2012.12.001
9. Binquet C, Lejeune C, Seror V, et al. The cost-effectiveness of neonatal versus prenatal screening for congenital toxoplasmosis. *PLoS One.* 2019;14(9):1-17. doi:10.1371/journal.pone.0221709
10. Guarch-Ibáñez B, Carreras-Abad C, Frick MA, Blázquez-Gamero D, Baquero-Artigao F, Fuentes-Corripio I et al; the SRTG. Resultados de la encuesta nacional de REIV-TOXO sobre el cribado gestacional de la toxoplasmosis en España. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* Published online 2023. doi:10.1016/j.eimc.2023.08.004
11. European Centre for Disease Prevention and Control. Congenital toxoplasmosis. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2020. Stockholm: ECDC; 2023.
12. de Fuentes Corripio, Isabel (coord.). Toxoplasmosis congénita en España, presente y futuro. Madrid; Instituto de Salud Carlos III, Centro Nacional de Microbiología, 2022 Capítulo VIII. El diagnóstico microbiológico convencional de la toxoplasmosis en la embarazada y niño.
13. González Rodríguez L, Cernadas Pires SE, Cerviño Gómez E, González Boubeta R y López Ramón y Cajal CN. Resultados perinatales y manejo de las pacientes con seroconversión para *Toxoplasma* durante la gestación. *Prog Obstet Ginecol.* 2016;59(5):300-304.

14. Castán CGG y JFP. Curso de Introducción a la investigación clínica. Capítulo 8: Pruebas diagnósticas. Concordancia. *SEMERGEN*. 2007;33(10):509-519.
15. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odibo A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(4):442-451. doi:10.1002/uog.20353
16. Syrocot T, Review S, Toxoplasmosis C. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2007;369(9556):115-122. doi:10.1016/S0140-6736(07)60072-5
17. Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, et al. Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: An observational prospective cohort study. *PLoS Med*. 2010;7(10). doi:10.1371/journal.pmed.1000351
18. Prusa AR, Kasper DC, Pollak A, Gleiss A, Waldhoer T, Hayde M. The Austrian Toxoplasmosis Register, 1992-2008. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2015;60(2):e4-e10. doi:10.1093/cid/ciu724
19. Thiébaud R, Leroy V, Alioum A, et al. Biases in observational studies of the effect of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;124(1):3-9. doi:10.1016/j.ejogrb.2005.07.019
20. Hotop A, Hlobil H, Gross U. Efficacy of rapid treatment initiation following primary *Toxoplasma gondii* infection during pregnancy. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2012;54(11):1545-1552. doi:10.1093/cid/cis234
21. Mandelbrot L. Congenital toxoplasmosis: What is the evidence for chemoprophylaxis to prevent fetal infection? *Prenat Diagn*. 2020;40(13):1693-1702. doi:10.1002/pd.5758
22. Mandelbrot L, Kieffer F, Sitta R, et al. Prenatal therapy with pyrimethamine + sulfadiazine vs spiramycin to reduce placental transmission of toxoplasmosis: a multicenter, randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;219(4):386.e1-386.e9. doi:10.1016/j.ajog.2018.05.031
23. Stillwaggon E, Carrier CS, Sautter M, McLeod R. Maternal serologic screening to prevent congenital toxoplasmosis: A decision-analytic economic model. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011;5(9). doi:10.1371/journal.pntd.0001333
24. Memoria técnica Cribado prenatal de toxoplasmosis. Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad Gobierno del Principado de Asturias. Published 2017. https://www.astursalud.es/documentos/35439/39225/Cribado_prenatal_Toxoplasmosis+Memoria_técnica_2017+%282%29.pdf/3a9336f7-465e-81de-649d-cbaced564a-9f?t=1583236425640
25. Documento marco sobre cribado poblacional. Ponencia de cribado poblacional de la Comisión de Salud Pública. 2010. <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/cribado/documentoMarcoPoblacional.htm>
26. Fabre E, Grupo de consenso sobre toxoplasmosis. Documento SEGO. Grupo de consenso sobre toxoplasmosis. *Prog Obs Ginecol* 2003;46(7)319-32.
27. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Control prenatal del embarazo normal. *Prog Obstet Ginecol* 2018;61(05):510-527. DOI: 10.20960/j.pog.00141.
28. Antenatal screening programme. Toxoplasmosis. UK National Screening Committee (NSC) recommendation. 2016.
29. Antenatal screening for Toxoplasmosis. External review against criteria set by the UK National Screening Committee (UK NSC), 2015. https://legacyscreening.phe.org.uk/policydb_download.php?doc=1141
30. Wilson JMG, Jungner G. Principles and practice of screening for disease. Geneva: WHO; no 34, 1968.



Servicio Navarro de Salud Osasunbidea

Sección de Innovación y Organización

ISSN 2695-9135. **Información** Servicio Navarro de Salud-Osasunbidea. Calle Tudela 20, planta 1. 31003 Pamplona. **Teléfono** +34 848428176 **E-mail** secinnorg@navarra.es **Web** <https://sio.navarra.es>
Comité editorial **Presidente** Juan Erviti López **Vocales** Javier Agorreta Ruiz, M^a Luisa Antelo Caamaño, Jon Ariceta Iraola, M^a Carmen Bacaicoa Saralegui, Ana Barcos Urtiaga, Federico Bolado Concejo, Bernardo Abel Cedeño Veloz, M^a Concepción Celaya Lecea, Lourdes Dorronsoro Dorronsoro, Victoria Duro Suárez, Arantxa Elizondo Sotro, Susana Fernández Carrasco, Nekane García Alcalde, Inmaculada Gimena Ramos, Helena Gómez Herrero, Francisco Javier González Arteaga, Marta Gutiérrez Valencia, Ainhoa Iceta Lizarraga, Javier Lafita Tejedor, Leire Leache Alegría, Óscar Lecea Juárez, Julián Librero López, Javier Martínez de Morentin Garraza, Ana M^a Mateo Cervera, Iván Méndez López, Ana Otamendi Murillo, Luisa Pérez Ayerra, Marta Ramos Zugasti, Adriana Rivero Marcotegui, Isabel M^a Rodrigo Rincón, María Salinas Muñoz, Maite Sarobe Carricas, Eva Turumbay Ramírez, Francisco Javier Turumbay Ranz. **Editor** Luis Carlos Saiz Fernández.

Agradecimientos a los siguientes colaboradores externos:

Servicio de Ginecología y Obstetricia del HUN (M^a Izarbe Jiménez Ubieto), Servicio de Pediatría del HUN (Mercedes Herranz Aguirre), y Sección de detección precoz del Instituto de Salud Pública y Laboral de Navarra (María Ederra Sanz).