

Toxoplasma y embarazo

¿Tamizaje universal?

Guillermo Prada

La mayoría de las infecciones primarias que afectan a la mujer embarazada, llaman la atención del médico por la aparición de claros síntomas y signos. Por el contrario, la infección por toxoplasma usualmente pasa desapercibida; el médico debe trabajar de forma retrospectiva ante la aparición de una prueba de laboratorio inesperada en una mujer asintomática, con el fin de determinar el tiempo de comienzo de la infección con respecto al embarazo, y descartar así, el posible compromiso del feto.

La infección por toxoplasma es una zoonosis que afecta todas las regiones del mundo. En los Estados Unidos se estima que 10 a 40% de los adultos tiene infección latente; en Colombia, la Encuesta Nacional de Morbilidad de 1988 reveló una tasa de prevalencia de 41.7% y en Santafé de Bogotá de 47.7% (A. Corredor, comunicación personal). El microorganismo infecta animales herbívoros, omnívoros y carnívoros e incluye todos los órdenes de los mamíferos. La prevalencia de quistes tisulares en la carne usada para consumo humano es alta. De otro lado, se sabe que 1% de los gatos excretan ooquistes; además, los invertebrados coprófagos como las cucarachas, moscas, gusanos de tierra, caracoles y otros similares sirven de medio de transporte a los ooquistes. Aunque es posible que la infección por toxoplasma pueda perpetuarse en ausencia de gatos, la presencia de

estos parece ser de primordial importancia en muchas partes del mundo (1). Las dos ratas principales de infección en los humanos son la oral y la congénita; en la primera, la vía de transmisión la constituye la ingestión de carnes que contienen el quiste tisular y de vegetales u otros productos alimenticios contaminados con ooquistes. La transmisión vertical ocurre casi exclusivamente en mujeres que adquieren la infección durante la gestación: raramente puede ocurrir en una mujer inmunocompetente que adquirió la infección 6 a 8 semanas antes de la concepción (2). El riesgo de una nueva infección por toxoplasma en una población de mujeres embarazadas depende de la tasa de infección primaria en esa área geográfica específica y del número de personas que no se han infectado previamente. En Latinoamérica la seroprevalencia en mujeres embarazadas es superior a 50% y en Colombia se ha estimado que se presentan 3.000 casos nuevos de toxoplasmosis congénita cada año (3). La toxoplasmosis congénita puede causar ceguera, retardo mental y muerte; cuando la madre adquiere la infección en el primer trimestre del embarazo la incidencia de infección congénita es 10 a 25% de los casos; la mayoría de éstos tero inan en aborto, parto prematuro o infección severa del recién

Dr. Guillermo Prada Trujillo: Jefe Unidad de Infectología, Universidad Javeriana. Expresidente de la Asociación Panamericana de Infectología. Santa Fe de Bogotá.

nacido. La incidencia de infección fetal varía entre 30 y 54% cuando ésta ocurre en el segundo trimestre y entre 60 y 65% en el tercer trimestre; sin embargo, la mayoría de los bebés que se infectan en el segundo y tercer trimestre (72 a 79% y 89 a 100% respectivamente) no muestran signos de la enfermedad (4). La posibilidad de que una mujer transmita la toxoplasmosis durante el embarazo y dé a luz a un niño severamente afectado en ningún caso supera el 10% (5). Cerca de 90% de los neonatos infectados son asintomáticos en el momento del nacimiento, pero si no se diagnostican o tratan a tiempo, muchos desarrollarán posteriormente coriorretinitis y trastornos visuales (6,7); otros tendrán problemas de aprendizaje (2). Un diagnóstico temprano y el inicio de tratamiento antibiótico apropiado pueden prevenir muchos de los serios efectos del toxoplasma en el feto. En la última década se han publicado varios informes que destacan el éxito del tamizaje prenatal y de los programas de tratamiento de la toxoplasmosis en Francia, diseñados con el fin de reducir la frecuencia y la severidad de la infección congénita (9,10). A pesar del entusiasmo suscitado por estos programas, la controversia sobre la realización de estudios de tamizaje se había acentuado, básicamente por la complejidad que presentaban los procesos diagnósticos y terapéuticos. Sin embargo, los avances recientes en las pruebas serológicas de toxoplasma para el diagnóstico de la infección fetal y en las opciones terapéuticas disponibles han mejorado la precisión diagnóstica, simplificado la evaluación y el tratamiento y estimulado de nuevo la discusión sobre los méritos

de los programas de tamizaje masivo (11,12).

El diagnóstico serológico de la infección por toxoplasma se basa en la detección de inmunoglobulinas específicas. Además de la prueba clásica de Sabin-Feldman, se usan otras técnicas que detectan anticuerpos IgG e IgM como ELISA, ELISA-DS (doble - sándwich), ISAGA e IFA, hemaglutinación indirecta y fijación de complemento. Las últimas tres tienen problemas para su aplicación en estudios de tamizaje en mujeres embarazadas. En general, la IgM específica aparece en las primeras dos semanas de la infección. Por otra parte, la IgG se detecta un poco más tarde, su pico aparece como máximo dos meses después de la infección y luego declina gradualmente, y permanece en niveles bajos de por vida, como marca de la infección previa (13). La aparición de métodos altamente sensibles para la detección de IgM antitoxoplasma ha contribuido a crear confusión en la determinación de infección aguda, ya que algunos individuos permanecen positivos para IgM hasta por 12 años (14). La medición de anticuerpos IgM antitoxoplasma puede hacerse por IFA-IgM (detección de anticuerpos por inmunofluorescencia indirecta), pero esta prueba no es sensible y no identifica 30 a 40% de las mujeres con infección aguda. ELISA-DS IgM e ISAGA-IgM (ensayo de aglutinación inmuno"sorbente) son pruebas sensibles, pero dado que permanecen positivas por largos períodos de tiempo, no pueden usarse solas para identificar infección reciente. Los falsos positivos IgM se observan a menudo y pueden inducir abortos no indicados. Estos falsos positivos

son más frecuentes en pacientes cuyos sueros contienen anticuerpos antinucleares o factor reumatoideo (13).

La aparición de pruebas positivas IgG e IgM en el muestreo inicial no son diagnósticas "a priori" de infección reciente. Estas deben confirmarse con un nuevo examen en paralelo (comparando al mismo tiempo la muestra inicial y la segunda), con tres a cuatro semanas de diferencia; el resultado debe demostrar un incremento en cuatro diluciones o más, antes de tomar la decisión de realizar procedimientos diagnósticos invasivos o iniciar tratamiento antibiótico del feto. Recientemente han aparecido tres nuevas pruebas: anticuerpos específicos IgA, anticuerpos específicos IgE y la prueba de aglutinación diferencial (15-17). En la actualidad, el Instituto de Serología para Toxoplasma de Palo Alto (California) recomienda que si una mujer embarazada resulta positiva para IgG e IgM en su laboratorio local, se remita una segunda muestra tres a cuatro semanas más tarde (junto con la muestra restante de la primera), para la realización de un pánél que incluye ELISA IgG-IgM, ELISA IgA, IgE y prueba de aglutinación diferencial. La combinación de estas cinco pruebas puede ayudar a determinar si la infección ocurrió en los pasados cuatro meses y por tanto el riesgo de infección del feto (13). La realización e interpretación de estas pruebas posee cierta complejidad y por tanto es ideal que se realicen siempre en un laboratorio de referencia para toxoplasma.

Hace unos meses, Ashburn y cols, compararon el valor de las pruebas de IgA, IgE y avidéz por IgG para el diagnóstico de la infección por toxoplasma en el embarazo.

Toxoplasma y embarazo

Los resultados demostraron que cada una de las pruebas mejoró la sensibilidad para establecer el tiempo de la infección, pero ninguna de ellas, individualmente, se constituyó en la prueba ideal. La ISAGA IgA fue sensible y detectó seroconversión. Tanto una ISAGA IgE positiva como una baja avidéz confirmaron infección, mientras que una IgE negativa permitió excluir infección aguda. Una alta avidéz fue diagnóstica de infección pasada; sin embargo una baja avidéz persistente redujo su valor para diferenciar entre infección aguda y pasada. Los autores concluyen que se requieren nuevos estudios con mayor número de pacientes, con el fin de determinar una estrategia diagnóstica óptima y que estas pruebas constituyen una herramienta valiosa que complementan las ya existentes (18).

En este número de Acta Médica Colombiana, María Teresa Montoya y colaboradores, en un estudio de la mayor importancia por su calidad y seriedad, presentan los resultados de la evaluación de dos técnicas diferentes que miden IgA antitoxoplasma para utilización como prueba de referencia en un programa de control de la toxoplasmosis materna (19). Al estudiar sueros obtenidos de madres que participaban en el programa de control prenatal del Instituto Seccional de Salud del Quindío, encontraron que la técnica ELISA-IgA (con un punto de corte a un índice de fijación de 1.1), tuvo una sensibilidad de 72% para detectar casos agudos, una especificidad de 76% en sueros con infección crónica y de 92% en sueros no reactivos. La técnica de ISAGA-IgA en el mismo grupo de pacientes, demostró una sensibilidad de 97% en sue-

ros de pacientes crónicos y de 100%) en sueros no reactivos. La clara superioridad de la técnica ISAGA-IgA frente a la de ELISA-IgA les permite a los autores recomendar esta técnica para usarla como prueba de segunda intención en un programa de tamizaje masivo para la detección de toxoplasmosis adquirida durante la gestación. Lógicamente, los casos positivos se confirmarían mediante el uso de otros isotipos de anticuerpos, considerado el hecho de que solo un pánel de diferentes isotipos específicos permite hacer el diagnóstico definitivo.

Estos mismos autores, en un par de estudios que bien vale la pena destacar (3,20), habían usado antes un novedoso modelo matemático para estimar no solo el número de casos nuevos de toxoplasmosis congénita en el Quindío (57 a 85 casos) sino en todo el país (3.000 casos). La gravedad de la situación planteada no deja dudas sobre la urgencia de realizar nuevos estudios de población en mujeres embarazadas, que refrenden los resultados obtenidos por este notable grupo de investigadores, que establezcan el costo/beneficio de un programa de esta naturaleza y que pudieran conducir a la definición y aplicación de tamizaje masivo a nivel nacional.

El beneficio potencial es obvio. Aplicado a una población con alta incidencia de la enfermedad, la evaluación serológica usualmente producirá valores predictivos positivos altos (21). Sin embargo, deberá tenerse en cuenta que un diagnóstico positivo en la madre conduce a una ecografía fetal y eventualmente a una amniocentesis para la realización de una PCR específica para toxoplasma

y los casos positivos deberán tratarse con pirimetamina/sulfa según sea el caso; por tanto los costos pueden llegar a ser enormes. Una alternativa intermedia podría consistir en el tratamiento de la infección materna con espiramicina para reducir o prevenir la infección del feto.

Antes de hablar de tamizaje universal, deberá analizarse además que los estimados de las tasas de riesgo/beneficio pueden ser especulativos, dada la complejidad y en ocasiones imprecisión de las pruebas diagnósticas, la falta de estudios controlados que determinen la eficacia de los tratamientos "in utero" y del recién nacido, el pobre cumplimiento demostrado en la terapia postnatal y la dificultad para calcular con precisión el costo de la atención médica con o sin programa de tamizaje. Otros factores que deben evaluarse con sumo cuidado incluyen la posible pérdida de fetos no infectados, o infectados pero no enfermos, la toma de decisiones difíciles sin información apropiada, la falta de infraestructura necesaria para el diagnóstico de la infección o enfermedad fetal en muchos sitios del país y las posibles complicaciones del tratamiento (13,22).

La prevención primaria puede ayudar a evitar la seroconversión materna. Un texto escrito en lenguaje sencillo, que destaque medidas preventivas prácticas es muy útil. Estas incluyen: evitar contacto con las heces de los gatos, lavar bien todas las frutas y vegetales antes de comerlas, cocinar las carnes hasta que desaparezcan los jugos sanguinolentos, evitar la contaminación de las membranas mucosas cuando se maneja carne cruda, frutas o vegetales y lavar bien las manos

posteriormente, limpiar muy bien las superficies de la cocina luego del contacto con carnes crudas, evitar la contaminación de la comida por moscas o cucarachas, evitar el consumo de huevo "crudo" o leche no pasteurizada y usar guantes cuando se trabaje en el jardín. Si bien la eficacia de estas medidas es incierta, su uso redujo la tasa de seroconversión estimada en 63%, en un grupo de mujeres belgas (23).

Por todo lo anterior, sería de la mayor conveniencia que ante la seriedad de la situación planteada se diseñaran programas dirigidos a la prevención de las secuelas de la toxoplasmosis congénita, mediante el uso de tres abordajes básicos: 1) prevención primaria, dirigida a evitar la infección de la madre; 2) prevención secundaria, que consiste en la detección y el tratamiento de las infecciones maternas para reducir o prevenir la infección del feto y 3) prevención terciaria, que involucra el diagnóstico temprano y el tratamiento de la infección del feto o del recién nacido (24). Los beneficios, las limitaciones y los costos deberán evaluarse detenidamente mediante la realización de estudios cuidadosamente diseñados, antes de implementar un

plan a nivel nacional.

Referencias

1. Wallace GD. The role of the cat in the natural history of *Toxoplasma gondii*. *Am J Trop Med Hyg* 1973;22:313-22.
2. Remington J, McLeod R, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington J, Klein J, eds. Infectious Diseases of the Fetus and the New Born Infant. 4th ed. Philadelphia: WB Sanders, 1995.
3. Gómez JE, Castaño JC, Montoya MT. Toxoplasmosis congénita en Colombia: un problema subestimado de salud pública. *Colombia Médica* 1995;26:66-70.
4. Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of the offspring of 542 women who acquired toxoplasmosis during pregnancy. 6th European Congress of Perinatal Medicine. Viena, Austria. In: Thalhammer O, Pollak A, Baumgarten K, eds. Stuttgart: Georg Thieme; 1979:51-60.
5. Desmonts G, Couvreur J. Toxoplasmosis in pregnancy and its transmission to the fetus. *Bull N Y Acad Med* 1974;50:146.
6. Koppe JG, Rothova A. Congenital toxoplasmosis. A long term follow up of 20 years. *Int Ophthalmol* 1989;13:387.
7. Wilson C, Remington J, Stagno S, et al. Development of adverse sequelae in children with subclinical congenital toxoplasmosis infection. *Pediatrics* 3; : 2-66-9890
8. Hohffeld P, Daffos F, Thulliez P, et al. "Qw come of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. *J Pediatr* 1980;115:767.
9. Berrebi A, Kobuch WE, Bessieres MH, et al. Termination of pregnancy for maternal toxoplasmosis. *Lancet* 1994;344:36.
10. Foulon W, Naessens A, Derde MP. "Gxc/ luation of the possibilities for preventing congenital toxoplasmosis. *Am J Perinatol* 19; 6-11-790
11. McCabe R, Remington JS. "Vqzqr xsmosis: The time has come. *N Engl J Med* 1988-318:313.
12. Roos T, Martius J, Dross U, et al. "U{ stematic serologic screening for toxoplasmosis in pregnancy. *Obstet Gynecol* 19; 5-81-4650
13. Alger LS. Toxoplasmosis and Parvovirus B-9. *Infect Dis Clin North Am* 1997;11(1):55-75.
14. Bobic B, Sibalic D, Djurkovic-Djakovic OO High levels of IgM antibodies specific for *Toxoplasma gondii* in pregnancy 12 years after primary toxoplasma infection. *Gynecol Obstet Invest* 1; : 3-31-3: 40
15. Bessiers MH, Roques C, Berrebi A, et al. IgA antibody response during acquired and congenital toxoplasmosis. *J Clin Pathol* 1992;45:605.
16. Won S, Hadju M, Ramirez R, et al. Role of specific immunoglobulin E in diagnosis of acute toxoplasma infection and toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 3; : 5-31-4; 740
17. Dannemann BR, Vaughan WC, Thulliez P, et al. Differential agglutination test for differential diagnosis of recently acquired infection with *Toxoplasma gondii*. *J Clin Microbiol* 1990;28:1928.
18. Ashburn D, Joss AW, Pennington TH, et al. Do IgA, IgE, and IgG avidity tests have any value in the diagnosis of toxoplasma infection in pregnancy?. *J Clin Pathol* 1998;51(4):312-315.
19. Montoya MT, Gómez JE, Loango N, Castaño JC, Marx C, Foundrinier F, et al. Utilidad de dos técnicas serológicas para IgA humana antitoxoplasma como prueba de referencia para toxoplasmosis materna reciente. *Acta Med Colomb* 3; : -23-495-282.
20. Gómez JE, Montoya MT, Castaño JC. A " maternal screening program for congenital toxoplasmosis in Quindío, Colombia and application of mathematical models to estimate incidences using age-stratified data. *Am J Trop Hyg* 19; 9-57-4-: 180-186.
21. Ades AE. "Gxcwvxi the sensitivity and predictive values of tests of recent infection: Toxoplasmosis in pregnancy. *Epidemiol Infect* 3; : 3-107-727.
22. Bader TJ, Macones GA, Asch DA. "Rrenal screening for toxoplasmosis. *Obstet Gynecol* 19; 9-679/664.
23. Foulon W, Naessens A, Derde MP. "Gvaluation of the possibilities of preventing congenital toxoplasmosis. *Am J Perinatol* 1994=11:57.
24. Hall SM. Congenital toxoplasmosis. *BMJ* 1992;305:291-297.