

PROFILAXIS DE LA TOXOPLASMOSIS PRENATAL

MARIA CRISTINA FUENTE, NORA S. BOVONE, GRACIELA E. CABRAL

Servicio de Bioquímica, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Haedo, Provincia de Buenos Aires

Resumen La toxoplasmosis prenatal está vinculada sólo a la primoinfección materna acaecida en el embarazo. A fin de detectar precozmente a estas mujeres e implementar el tratamiento se efectúa el «screening» serológico sistemático durante la gesta. Así pues, fue estudiada retrospectivamente una población de 3049 embarazadas, habitantes del Gran Buenos Aires, controladas en nuestro servicio desde el 05/92 al 03/94 con el objeto de: a) establecer seroprevalencia de la infección y b) evaluar la eficiencia de nuestro protocolo de control. Se empleó inmunofluorescencia indirecta para dosar los anticuerpos específicos y ELISA para la detección de IgM específica. La seroprevalencia global hallada fue del 58,9% con un 41,1% de mujeres seronegativas y por lo tanto susceptibles de primoinfección. La prevalencia por grupos de edad fue: menores de 19 años: 58,8%, 20-29 años: 56,9%, 30-39 años: 64,2%. El 8,5% de la población total presentó títulos altos en su primer control, de las cuales, el 55% fueron correctamente recontroladas según nuestro protocolo, hallándose dos primoinfecciones. En cambio, sólo el 5% de las que fueron negativas en su primer control, fueron debidamente recontroladas durante la gesta. Se concluye que a) el grupo de susceptibles es grande reafirmando la necesidad del control serológico; b) la detección de IgM específica resultó de suma utilidad pues en la mayoría de los casos evitó la toma de una segunda muestra; c) el control de las negativas fue pobre indicando un subregistro de primoinfecciones.

Palabras clave: toxoplasmosis, serología, embarazo.

El «screening» serológico sistemático para la detección de anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii* en la mujer embarazada se basa en tres pilares fundamentales: 1) La toxoplasmosis prenatal es prevenible. La finalidad de estos controles es detectar lo más precozmente posible a la embarazada que está cursando una primoinfección, circunstancia asociada a la transmisión congénita, para implementar el tratamiento temprano. Se puede prevenir la infección fetal en el 70% de los casos tomados a tiempo¹. 2) El grupo de riesgo en esta población está representado por mujeres en edad de procrear que carecen de anticuerpos anti-*Toxoplasma* y por lo tanto son susceptibles de padecer primoinfección. Esta población de ries-

go, según estadística publicada para la ciudad de Bs. As.² es importante, pues un 45% de mujeres en edad fértil son seronegativas. 3) En el 75% de los casos una toxoplasmosis primaria en el adulto inmunocompetente cursa en forma asintomática^{3,4}, y en los casos restantes, los hallazgos clínicos no son patognomónicos. Así pues, la metodología de elección para el diagnóstico es, hasta el presente, la detección de anticuerpos específicos⁵.

Son numerosas las pruebas desarrolladas para tal fin⁶⁻⁹ por lo tanto cada laboratorio deberá seleccionar el o los métodos que juzgue más efectivos y convenientes.

En nuestro laboratorio, este control serológico se efectúa mediante dos metodologías:

a) Inmunofluorescencia indirecta para la titulación de anticuerpos anti-*Toxoplasma* específicos mediante el empleo de un antisuero anti Ig G,A,M humana¹⁰⁻¹³.

Recibido: 19-IX-1995

Aceptado: 3-X-1996

Dirección postal: Dra. María Cristina Fuente, Angela Dorrego 2236, 1706 Haedo, Pcia. Buenos Aires, Argentina

b) Detección cualitativa de IgM específica¹⁴⁻¹⁸ por enzimoimmunoanálisis con micropartículas automatizado¹⁹.

Los resultados obtenidos se procesan según un algoritmo (ver protocolo de control) que permitirá arribar a un diagnóstico de infección reciente, a veces presuntivo y, por lo tanto, a la necesidad o no de implementar el tratamiento. Este esquema se basa en el ya propuesto por Thalhmer²⁰ al cual le hemos incorporado un segundo marcador, la detección de IgM específica según la metodología disponible en la actualidad. Así pues, el presente estudio tiene la finalidad de:

a) Estimar seroprevalencia y grupo de riesgo en nuestra población de trabajo, constituida por mujeres en edad de procrear residentes en Gran Buenos Aires y zonas aledañas.

b) Verificar la eficiencia y factibilidad de los controles según nuestro protocolo de trabajo.

Material y métodos

Población de estudio

3049 mujeres embarazadas residentes en Gran Buenos Aires y zonas aledañas que fueron controladas en nuestro laboratorio durante el período comprendido entre el 05-92 y el 03-94. Fueron excluidas aquellas cuya ficha de datos estaba incompleta o confusa (edad, historia clínica, antecedentes de embarazo, domicilio).

Inmunofluorescencia indirecta (IFI)

Se empleó IFI para la titulación en suero de Acs específicos mediante el empleo de un antisuero anti IgG,A,M humana (Sanofi Diagnostics Pasteur cod. 74511) conjugado con isotiocianato de fluoresceína e improntas de origen comercial reconocido.

Enzimoimmunoanálisis con micropartículas (MEIA)

Se empleó MEIA automatizado, sistema IMx (laboratorios Abbot) para la detección cualitativa de IgM específica en suero.

Resultados

A partir del dosaje de Acs específicos por IFI se pudo establecer la incidencia de la infección en las embarazadas bonaerenses. Los resultados aparecen resumidos en la tabla I que muestra la seroprevalencia porcentual (porcentaje de positivos con respecto a la población total) para cada grupo de edad. (Tabla I). Se obtuvo una seroprevalencia global del 58,9% y un 41,1% de mujeres seronegativas (grupo de riesgo). El índice de infección en el grupo de menor edad es elevado por lo cual el ascenso de este índice en el transcurso de la edad de procrear es de sólo un 5,4% (diferencia entre la seroprevalencia de los grupos extremos de edad).

Un total de 257 mujeres presentaron títulos mayores o iguales a 1:1024, esa cifra representa el 8,5% de la población total. Así, de acuerdo a las cifras obtenidas de seroprevalencia, la distribución de títulos que muestra la población estudiada puede apreciarse en la Figura 1.

De las 257 mujeres que presentaron títulos mayores o iguales a 1:1024, 179 tienen efectuado el estudio para IgM específica, de las cuales 115 resultaron negativas para este marcador y 64 resultaron positivas. Estos resultados se aprecian en la Figura 2. Las embarazadas que resultaron IgM negativa no volvieron a estudiarse ni fueron tratadas por considerarse infección lejana. Las mujeres que fueron IgM positiva fueron testeadas

TABLA 1.— *Seroprevalencia por grupos de edad.*

Grupo de Edad	n	IFI positiva	%	IFI negativa	%
< 19	556	327	58,8	229	41,2
20-29	1.598	909	56,9	689	43,1
30-39	760	488	64,2	272	35,8
> 40	135	72	53	63	47
Total	3.049	1.796	58,9	1.253	41,1

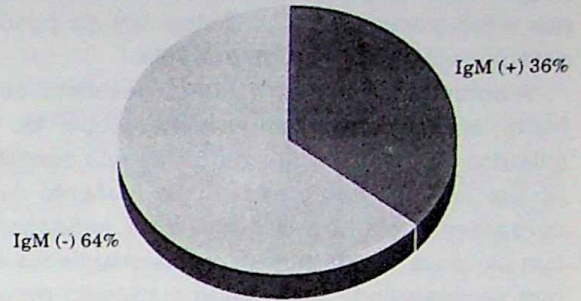
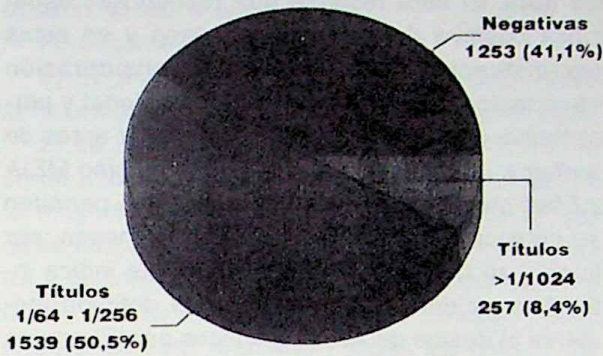
DISTRIBUCION DE TITULOS**PREVALENCIA DE Ac. ESPECIFICOS TIPO IgM**

Fig. 1.— Distribución global de títulos de Acs específicos

Fig. 2.— Prevalencia de Acs IgM específica en embarazadas con títulos mayores o iguales a 1:1024

PROTOCOLO DE CONTROL.— *Algoritmo de control serológico aplicado a la población de embarazadas concurrentes a nuestra institución*

Título del 1° control		Conducta
Negativo 1/64 - 1/256		Controlar cada 2 meses No se vuelve a controlar
> 1/1024		IgM y/o 2° muestra al mes
IgM	IFI 2° muestra	Tratamiento
-	No	No
+	Sin variación	Dependiendo del mes de gesta
+	Cuadruplicación	Sí

en una segunda muestra sérica a los 20-30 días por IFI, y en ninguna, excepto en 2 de ellas, se detectó incremento significativo de título (cuadruplicación). (Datos no mostrados).

Según se observa en la Figura 1, 1253 embarazadas que resultaron negativas en su primer control, deberían haber sido controladas al menos una vez más, y, sólo 69 mujeres (5%) poseían un segundo control. En tanto que, aquellas con títulos mayores o iguales a 1:1024 fueron más eficientemente controladas, pues de las 257, 142 (55,2%) estaban controladas correctamente según el protocolo.

Discusión

El esquema propuesto se basa en el hecho de que la toxoplasmosis prenatal ocurre únicamente cuando la mujer contrae esta parasitosis por primera vez durante el embarazo y, por otra parte, tiene en cuenta la curva de evolución de los títulos que ocurre después de una infección. Antes de la infección el suero es naturalmente no reactivo. Luego de aproximadamente 2 semanas del contacto, comienzan a detectarse Acs cuyo título se eleva rápidamente y al cabo de 4-6 semanas se alcanza una meseta donde los títulos

son máximos y persisten con una media de 8 meses, para luego caer en el transcurso de algunos años a valores bajos. Estos Acs se pueden detectar prácticamente de por vida.

A partir de la evolución de Acs descripta, cabe hacer las siguientes observaciones sobre los resultados obtenidos: dado que estos Acs persisten de por vida, es dable esperar un aumento de la seroprevalencia con la edad. Este hallazgo se cumple para los grupos de edad estudiados según se desprende de la tabla I, excepto para el grupo de mujeres mayores de 40 años que presentó la seroprevalencia más baja (53%), nosotros creemos que ello puede atribuirse a dos causas principales: a) escasa población (135 mujeres en este grupo). b) es considerado como título mínimo protector (valor de corte) de 1:64; si la mayoría de las mujeres se infectaron a edad temprana, como lo indicaría la alta prevalencia de Acs en los grupos de las más jóvenes, es esperable encontrar en ellas una alta prevalencia de títulos bajos tales como 1:16 ó 1:32, que aquí fueron definidos como negativos.

Por otro lado, la seroprevalencia hallada en mujeres jóvenes es alta indicando que estas mujeres se infectan a edad temprana²⁰.

El grupo de susceptibles fue grande (41,1%) reafirmando la necesidad del control serológico durante el embarazo.

Dado que estos Acs persisten de por vida a títulos bajos (hasta 1:256) el hallazgo de estos valores en el primer control es considerado infección lejana, el feto está protegido y no las controlamos más.

Títulos mayores o iguales a 1:1024 son considerados por nosotros como sospechosos de infección reciente. Habida cuenta que títulos de esta magnitud pueden encontrarse en la zona ascendente de la curva, en la meseta o en la zona descendente de la curva, esta situación es discriminada mediante la detección de IgM específica en la misma muestra sérica. Como se desprende de la figura 2), la mayoría (64%) de las mujeres que debieron ser controladas por IgM por presentar títulos sospechosos en su primer control, resultaron negativas para este marcador, excluyendo virtualmente la posibilidad de contacto reciente. Dado que títulos altos que van en descenso persisten luego de la meseta meses o años hasta alcanzar el valor basal, es esperable que la

mayoría de estas mujeres sean negativas para IgM, por lo tanto no las controlamos más y no se las trata. El 36% restante que resultó IgM específica positiva debe ser recontrolada y en estas circunstancias deben entrar en consideración otros factores tales como edad gestacional y persistencia en el tiempo de este marcador antes de arribar a una decisión. Los tests tales como MEIA y Elisa para el dosaje de IgM específica permiten su detección por un período de 6-12 meses, por lo cual su hallazgo no necesariamente indica infección reciente. Esta situación es definida mediante el dosaje de Acs específicos por IFI en una segunda muestra sérica tomada a las 3-4 semanas de la primera. Así, el hallazgo de una cuadruplicación de título indica que se encuentra en la zona ascendente de la curva y debe ser tratada independientemente de edad gestacional. Este fue el caso para dos de las mujeres controladas. El resto de las embarazadas mantuvo su título de Acs y, esta situación es la más problemática pues debe entrar en consideración la edad gestacional para evaluar la posibilidad de una infección acaecida durante el embarazo. Títulos altos que se mantienen en presencia de IgM indicarían que estas mujeres se encuentran en la zona de la meseta, que posee una duración promedio de 8 meses. En la práctica, consideramos que, mujeres con estos títulos en el 2° mes de embarazo, no más tarde, son portadoras de una infección adquirida casi con seguridad antes de la concepción y con una baja probabilidad de transmitir su infección al feto²⁰. Mas allá del 2° mes el riesgo es mayor y el obstetra considera que la mujer debe ser tratada. Esta, además es la situación para la mayoría de estas mujeres, pues la edad gestacional promedio a la que nuestra población de embarazadas concurre por primera vez a la consulta es de aproximadamente 20 semanas.

El recontrol de las que resultaron negativas fue muy pobre ya que sólo el 5% de ellas tenían otra determinación a lo largo de la gestación. Esto puede atribuirse a las siguientes causas: a) muchas embarazadas dejan de concurrir al control obstétrico. b) subregistro de laboratorio, muchas pacientes no fueron incluidas en esta casuística por presentar datos incompletos tales como edad y/o antecedente de embarazo. c) muchas de ellas concurren por primera vez en una fecha muy

proxima al parto, por lo que sólo hay tiempo para un único control, y si éste es negativo no es necesario volver a controlarlas.

Finalmente podemos concluir:

1) El grupo de riesgo es grande, reafirmando la necesidad de un control serológico sistemático.

2) La detección de IgM específica resultó de suma utilidad en nuestra experiencia, ya que en la mayoría de los casos este marcador no fue detectado evitando la toma de una segunda muestra y la consecuente ansiedad que esta circunstancia suscita en la embarazada. En caso de no emplearse este marcador, todas las que en su primer control presentaron títulos mayores o iguales a 1:1024 tendrían que controlarse con una segunda a las 4 semanas de la primera.

3) En base a las dos mujeres que presentaron incremento significativo de título e IgM específica positiva, estimamos una incidencia de 1:1500 primoinfecciones detectadas durante el embarazo, no obstante, el control de las negativas fue pobre, lo cual resulta en un subregistro de primoinfecciones, pues no estamos en condiciones de detectar a aquellas mujeres que seroconvierten. Entre el escaso número de embarazadas seronegativas recontroladas correctamente, no hallamos ninguna seroconversión. La imposibilidad de disponer de esta información impide evaluar estadísticamente qué proporción de mujeres en edad fértil se primoinfectan anualmente en esta población.

4) Dado que este es un estudio retrospectivo, con mujeres que han sido tratadas preventivamente cuando la serología así lo indicaba, no podemos hacer referencia a la frecuencia de las infecciones prenatales. Los niños nacidos de aquellas mujeres que debieron ser tratadas, fueron controlados clínica y serológicamente y ninguno presentó evidencia de infección al momento del nacimiento.

Finalmente, corresponde comentar que un diagnóstico serológico de certeza requiere al menos dos pruebas positivas, por lo tanto sería necesario la incorporación de otra metodología además de la IFI como ELISA o MEIA-G.

Summary

Prophylaxis of prenatal toxoplasmosis

Prenatal toxoplasmosis infection occurs when a previously seronegative woman acquires the

infection during her pregnancy. In order to detect early infected women and give them the correct treatment, systematic serological screening must be applied. A total of 3049 pregnant women were retrospectively studied and controlled in our service from 05/92 to 03/94 in order to a) detect seroprevalence y b) prove the efficiency of our controls. Indirect immunofluorescence was used to measure specific antibodies and ELISA for specific IgM. The total seroprevalence was 58.9%; 41.1% of the women were seronegative and susceptible to acquire the primary infection. The prevalence in the different groups according to age, was: < 19 years old: 58.8%; 20-29 years old: 56.9%; 30-39 years old: 64.2%. Only 8.5% of the whole population showed high titles in their first control and, 55% of them were checked correctly. Two primoinfections were found. Only 5% of the seronegative women received a second control during pregnancy. It can be concluded that: a) the high-risk group is large so that it is necessary to apply a suitable and systematic serological control; b) IgM antibody detection resulted very useful in order to avoid taking the second sample; c) the follow up of the negative cases was poor, therefore it was impossible to get an adequate registration of primary contacts.

Bibliografía

1. Remington JS, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO. Diseases of the fetus and Newborn Infant. Philadelphia: Saunders 1990; 89-174.
2. Hirt J. Toxoplasmosis en tocoginecología. *Acta Bioq Clin Latin* 1980; 14: 217-26.
3. Werner AB. Toxoplasmosis adquirida. Clínica y tratamiento. *Acta Bioq Clin Latin* 1980; 14: 199-215.
4. Krick JA, Remington JS. Current concepts in parasitology: toxoplasmosis in the adult; an overview. *N Engl J Med* 1978; 298: 550-3.
5. Regonesi C, Etcheverry R, Guzmán C, Muranda M, Thiermann E. Toxoplasmosis ganglionar. Estudio Clínico y serológico de 50 casos. *Rev Med Chile*, 1967; 95: 268-75.
6. Thiermann E. Serología de la toxoplasmosis: reacciones de Sabin y Feldman, hemaglutinación indirecta, fijación de complemento y aglutinación directa. *Acta Bioq Clin Latin* 1980; 14: 191-8.
7. Knierim F, Saavedra P. Técnica de la reacción de hemaglutinación aplicada al diagnóstico serológico de las parasitosis. *Bol Chil Parasitol* 1966; 21: 39-44.
8. Fleck GD. Serological test for toxoplasmosis. *Nature* 1961; 190: 1018-9.
9. Anderson SE, Remington JS. The diagnosis of toxoplasmosis. *South Med J* 1975; 68: 1433-43.
10. Camargo ME. El diagnóstico serológico de la toxoplasmosis con anticuerpos marcados. *Acta Bioq Clin Latin* 1980; 14: 185-9.

11. Walton BC, Benchoff BM, Brooks WH. Comparison of indirect fluorescent test and methylene blue dye test for detection of antibody to *Toxoplasma gondii*. *Am J Trop Med Hyg* 1966; 15: 149-52.
12. Welch PC, Masur H, Jones TC, et al. Serologic diagnosis of acute lymphadenopathic toxoplasmosis. *J Infect Dis* 1980; 124: 256-64.
13. Balsari A, Poli G, Molina V, et al. Elisa for *Toxoplasma* antibody detection: a comparison with other serodiagnostic tests. *J Clin Pathol* 1980; 33: 640-3.
14. Naot Y, Remington JS. An enzyme-linked immunosorbent assay for detection of IgM antibodies of *Toxoplasma gondii*: use for diagnosis of acute acquired toxoplasmosis. *J Infect Dis* 1980; 142: 757-66.
15. Plantaz D, Goullier A, Jouk PS, et al. Value of immunosorbent agglutination assay (ISAGA) in the early diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Pédiatrie* 1987; 42: 387-91.
16. Remington JS, Miller MJ, Brownlee I. IgM antibodies in acute toxoplasmosis. *Pediatrics* 1968; 41: 1082.
17. Remington JS, Miller MJ, Brownlee I. IgM antibodies in acute toxoplasmosis II: Prevalence and significance in acquired cases. *J Lab Clin Med*. 1968; 71: 855-66.
18. Camargo ME, Leser PG, Rocca A. Rheumatoid factors as a cause for false positive IgM anti-toxoplasma fluorescens test. A technic for specific results. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 1972; 14: 310-3.
19. Erlich HA, Rodgers G, Vaillancourt P, et al. Identification of an antigen specific IgM antibody associated with acute toxoplasma infection. *Infect Immun* 1983; 41: 683-90.
20. Thalhammer O. Infección toxoplasmótica prenatal. *Acta Bioq Clín Latin* 1980; 14: 161-8.

- - -

Cuando comienzo a escribir, me siento como el montañista que, después de un ascenso prolongado y arduo, ha llegado a la más alta cumbre de la montaña y se detiene para recuperar el aliento y reunir valor antes de iniciar la última etapa del viaje... Me sorprende que el momento sea tan sereno. Después recuerdo que lo que veo es todo terreno conquistado. Nunca será posible disputarlo otra vez: pero tampoco puedo retornar a él. Ni siquiera puedo quedarme aquí en la momentánea serenidad de este lugar tan alto, donde no sopla la más leve brisa. La peregrinación todavía no ha concluido. Ante mí el terreno desciende bruscamente hacia un valle oscuro, después del cual puedo ver —o creo ver— las luces de la ciudad que es la meta de mi peregrinación. Cualquiera sea la medida del tiempo o el espacio, o el criterio de probabilidad que se aplique, no estoy muy alejado de ese lugar: pero me pregunto, como a menudo lo hice antaño, si la ciudad no es una ilusión, si sus luces no son fuegos fatuos. Siempre supe que llegaría el momento en que debería descender sólo al fondo del sombrío valle para descubrir por mí mismo lo que hay del otro lado.

Morris West (1916-)

Desde la cumbre. La visión de un cristiano del siglo XX.

Buenos Aires: Javier Vergara Editor S.A., 1996, p 17-8

Traducción de Anibal Leal de *A view from the ridge*, 1996