

Estudio de la toxoplasmosis en la Unidad de Perinatología del BPS en el período 1991–1996

Dr. Ismael A. Conti Díaz ¹, Dr. Alvaro Freyre ², Quím. Graciela Queiruga ³,
Claudia Noya ⁴, Quím. Juliana Méndez ⁵, Quím. Carmen Gedda ⁵, Dra.
Berenice Reig ⁶, Margarita Acosta ⁷, Dr. Juan López Jordi ⁸, Dra. Alicia
González Banfi ⁹.

Resumen

El objetivo del presente estudio fue indagar las posibilidades de la prevención de la toxoplasmosis connatal mediante el seguimiento seroinmunológico de la embarazada con tratamiento de los casos recientes y agudos (seroconversiones), y mediante la difusión de medidas preventivas, en el ámbito de la Unidad de Perinatología del Banco de Previsión Social (BPS).

La prevalencia de la infección para el período agosto de 1991 – marzo de 1998, fue de 52,7% en 16.936 gestantes, medida por la presencia de anticuerpos con la reacción de aglutinación del látex para toxoplasmosis (AL).

De 8.925 embarazadas con reacciones positivas a la AL, 137 presentaron también títulos altos de IgM específica. En estos casos fue imposible determinar si la infección sucedió antes o durante la gestación, ya que en numerosas ocasiones se constató la persistencia de índices elevados en esta reacción durante períodos prolongados. En otras 14 embarazadas, se apreció además seroconversión, signo inequívoco de infección durante el embarazo. Noventa y una de las madres pertenecientes a estos dos grupos fueron tratadas con espiramicina, pirimetamina–leucovorín, o con una combinación de ellos. Todas fueron controladas clínicamente. De 120 niños nacidos, 116 fueron clínicamente sanos y sin IgM antitoxoplásmicas, dos presentaron IgM antitoxoplásmicas (índice de infección connatal) y dos no presentaron IgM específicas, pero sí ecografías transfontanelares alteradas. Además, dos fetos fueron abortados sin realizarse diagnóstico de causa, ocurrió una muerte fetal por toxoplasmosis y tres muertes neonatales por toxoplasmosis (dos sin tratamiento antitoxoplásmico, otro con tratamiento incompleto). La incidencia de la toxoplasmosis para el período de estudio, fue entonces de 0,82‰.

Se observó una concordancia de 87,7% entre la AL y la aglutinación directa para toxoplasmosis de Desmonts y Remington (AD).

Se destacan como elementos con muy amplio margen para ser mejorados antes de iniciar un plan preventivo contra la toxoplasmosis connatal la capacidad de captación precoz de la embarazada, que fue de sólo 18% en el primer trimestre, para la Unidad de Perinatología del BPS; la tasa de retorno de la embarazada (de sólo 50% en el presente estudio), y un plan de

1. Ex Profesor Director de la Cátedra y Departamento de Parasitología de la Facultad de Medicina, Universidad de la República.

2. Médico veterinario. Profesor Adjunto de Parasitología. Facultad de Química. Profesor Agregado de Parasitología. Facultad de Veterinaria.

3. Química farmacéutica. Profesora Agregada de Análisis Clínicos. Facultad de Química. Jefe de laboratorio de Prestaciones de Salud del Banco de Previsión Social (BPS).

4. Auxiliar de Laboratorio de Prestaciones de Salud del BPS

5. 3. Química farmacéutica. Asistente de Parasitología. Facultad de Química.

6. Doctora en Bioquímica. Jefe de Sección Bioquímica del Laboratorio de IMPASA.

7. Técnico Laboratorista de IMPASA.

8. Gerente del Departamento de Ginecología y Prestaciones de Salud del BPS.

9. Médico de Prestaciones de Salud del BPS.

Correspondencia: Dr. Ismael Conti Díaz. Ayacucho 3314. Montevideo, Uruguay.

educación sanitaria de aplicación sistemática y constante. Con la metodología empleada en el presente estudio, solamente 30% de las embarazadas habrían aplicado las instrucciones para evitar la infección toxoplásmica durante el embarazo.

Palabras clave: *Toxoplasmosis congénita
Prevalencia
Complicaciones parasitarias del embarazo
Uruguay*

Introducción

Significación de la toxoplasmosis prenatal

Dentro de la toxoplasmosis humana, la de adquisición prenatal es la que suscita mayor atención por su gravedad. Se infectan 40% de los fetos cuyas madres contraen la infección por primera vez durante el embarazo ^(1,2). Este riesgo es de 3,3 cada 1.000 niños nacidos vivos en Argentina ⁽³⁾ y de 2,8‰ para Chile ⁽⁴⁾. Además, las consecuencias patológicas para el feto humano, son generalmente serias. De los niños que se infectan con *Toxoplasma* durante su vida fetal, 5 a 15% mueren, 8 a 10% tienen lesiones cerebrales y oculares severas, 10 a 13% presentarán daño visual moderado a severo y 58 a 72% son clínicamente normales al nacimiento, pero una proporción importante de ellos desarrolla posteriormente coriorretinitis o retraso mental ^(2,5-8). La suma de los costos por muerte o inhabilitación laboral del toxoplásmico, del costo médico desde la infancia hasta la adultez, y del costo de la educación especial o de la internación en instituciones adecuadas, se sitúa entre 369 y 8.756 millones de dólares para los 9.500 casos anuales de infección toxoplásmica congénita en los Estados Unidos ⁽⁹⁾.

En Uruguay, se sabe que la infección toxoplásmica comienza a muy temprana edad, posiblemente a causa de la ingestión inadvertida de ooquistes toxoplásmicos emitidos por los gatos ⁽¹⁰⁾, una circunstancia que sería corriente en América Latina ^(11,12). También existe infección con ooquistes cárnicos por ingestión de carne porcina y ovina insuficientemente cocida ^(13,14). Se ha estimado, en años recientes, que el riesgo para el feto humano de contraer toxoplasmosis oscila entre 2 y 4 de cada 1.000 niños, en Montevideo ⁽¹⁵⁾. De acuerdo a ello, en Uruguay nacerían unos 150 niños afectados de toxoplasmosis anualmente ^(15,16).

La educación sanitaria (prevención primaria) se revela como el único recurso verdaderamente preventivo de la toxoplasmosis congénita, disponible actualmente ⁽¹⁷⁾.

También existe el recurso del seguimiento serológico de la embarazada para detectar la primoinfección toxoplásmica y paliar la toxoplasmosis fetal mediante el trata-

miento específico (prevención secundaria). Todavía no se dispone de una vacuna, para la que existen numerosos estudios ⁽¹⁸⁾. Se ha demostrado ya la viabilidad técnica de una vacuna que se aplica a los gatos, de modo que no eliminan ooquistes infectantes para las personas ⁽¹⁹⁾. Esta vacuna ayudaría así a disminuir la prevalencia de la infección toxoplásmica humana. El objetivo general del presente estudio fue prevenir la transmisión prenatal de la toxoplasmosis, en aquellas madres que se asistieron en la Unidad de Perinatología del Área de la Salud del Banco de Previsión Social (BPS). Asimismo, toda vez que dicha prevención no resultó eficaz, se intentó coartar el daño fetal por toxoplasma mediante el tratamiento específico de la infección.

Los objetivos particulares, fueron:

- a) Difundir en la población en estudio el conocimiento de las medidas tendientes a evitar la infección toxoplásmica.
- b) Detectar las primoinfecciones toxoplásmicas a través de la determinación de la seroconversión inmunológica específica, o por la presencia de títulos serológicos altos o crecientes, sugestivos de infección reciente.
- c) Tratar las primoinfecciones detectadas para impedir o mitigar el daño fetal.
- d) Tratar los niños nacidos presuntamente toxoplásmicos.
- e) Ampliar la información existente respecto a la prevalencia de la infección toxoplásmica en mujeres en edad reproductiva en Montevideo.
- f) Comparar la especificidad y la sensibilidad de las técnicas de aglutinación del látex (AL) y aglutinación directa (AD) para el diagnóstico de la toxoplasmosis.

Material y método

Características de la población objeto de estudio

En la Unidad de Perinatología del Banco de Previsión Social (BPS) se asisten esposas e hijos de trabajadores asalariados estables que no pueden acceder a los sistemas mutuales pre-pagos de Montevideo o del resto de Uruguay. Comprende la faja intermedia de la asistencia médica situada entre una franja inferior asistida por el Mi-

nisterio de Salud Pública y una franja superior de asistencia mutual prepagada y privada.

El contingente de mujeres que se asisten en el BPS de Montevideo está entre 13 y 45 años de edad y proviene de la zona urbana y suburbana de Montevideo. Ingresan al sistema con antecedentes de enfermedades no diferentes de la población general de la misma edad. Una vez que ingresan, son objeto de un seguimiento médico regular y completo en el área específica de la gestación, así como preventivo del sistema odontológico, serológico para HIV, sífilis, enfermedad de Chagas, hepatitis B y grupo sanguíneo y hormonal para hipotiroidismo. Si se detecta alguna enfermedad, son derivadas a las clínicas especializadas.

Las embarazadas ingresaron al presente estudio una vez que se les explicó la importancia del mismo como beneficio para su futuro hijo. También se les explicaron las molestias que eventualmente les representaría el programa (para aproximadamente la mitad de ellas, volver a testarse). Ingresaron voluntariamente al estudio. No recibieron compensación material por su participación. Se estudiaron las embarazadas que ingresaron al sistema desde agosto de 1991 a marzo de 1996, aproximadamente 16.936 gestantes. El número de embarazadas por cada 100 que ingresó al sistema dentro del primer trimestre de su embarazo, define el porcentaje de captación precoz del sistema. El número de embarazadas por cada 100 que concurrió a retestarse al menos una vez, fue definido como "tasa de retorno".

Preparación del plan de trabajo

Se llevó a cabo en base a múltiples reuniones preliminares de planificación y coordinación de actividades, con laboratoristas, ginecólogos, pediatras, nurses, asistentes sociales y parteras del área de la salud del BPS.

Métodos para la difusión de la información de medidas preventivas contra la toxoplasmosis y su evaluación

La difusión de información de medidas preventivas contra la toxoplasmosis se llevó a cabo realizando reuniones informativas con nurses, enfermeras y asistentes sociales del Sanatorio Canzani del BPS y de los seis subcentros asistenciales del BPS. En ellas se explicaron los fundamentos científicos de la toxoplasmosis congénita, así como las medidas preventivas para evitarla, con elaboración de un folleto informativo.

La información brindada en el folleto, estuvo basada en el conocimiento universal de la epidemiología de la toxoplasmosis, y también en algunas de las investigaciones epidemiológicas desarrolladas en Uruguay^(10-15,20,21). El folleto fue evaluado en cuanto a su compren-

sión por un panel de madres, quienes demostraron comprender las medidas que en él se sugieren.

Las embarazadas recibieron el folleto (figura 1), así como instrucciones verbales para evitar la toxoplasmosis, en una entrevista con una asistente social o una enfermera. Estas fueron a su vez entrenadas para efectuar la instrucción.

Al cabo de un año de haberse iniciado el presente estudio se distribuyó un cuestionario a las embarazadas al final de su gestación, con la finalidad de indagar el grado de incorporación de las medidas preventivas. Se efectuaron las siguientes preguntas:

1. ¿Come carne de cerdo durante el embarazo?
2. ¿Come cordero durante su embarazo?
3. ¿Tiene gatos en su casa?
4. ¿Trabaja con la tierra del jardín o la huerta durante su embarazo?

El seguimiento seroinmunológico (figura 2)

Se efectuó el seguimiento seroinmunológico para toxoplasmosis de las madres a partir del segundo mes de gestación o más adelante, cuando la primera consulta se producía más tardíamente. Las madres seronegativas al primer análisis (pasibles de infectarse), recibieron instrucciones para evitar la toxoplasmosis. Fueron retestadas para toxoplasmosis dos o tres veces más antes del parto, cuando se contó con su colaboración. Las seroconversiones fueron confirmadas mediante la detección de IgM específicas, y las gestantes tratadas toda vez que fue posible. Las madres seropositivas al primer análisis en la técnica de AL, fueron testadas para detección de IgM específicas por técnica ELISA de Abbott. Cuando se determinaba la presencia de IgM específica, se realizaba la técnica de ISAGA (Immunsorbent Agglutination Assay) ; si los índices eran negativos no se efectuaban más controles (salvo que surgiera un cuadro de inmunodepresión). Cuando los índices en ISAGA fueron intermedios (de 6 a 8), se reiteró el análisis a los 20 días. Si esta repetición mostraba un ascenso o si el índice de la IgM era alto desde el inicio (mayor de 8), se trataba a la madre contra la toxoplasmosis en la Policlínica de Alto Riesgo (PAR) del BPS.

A medida que se fue adquiriendo experiencia con la reacción de ISAGA, varió la interpretación que se le fue dando. En un primer momento, fue considerada una técnica indicativa de infección aguda exclusivamente. Sin embargo, se comenzó a apreciar que, en algunos casos, esta reacción persistía con índices elevados incluso por períodos de hasta tres años, en mujeres que volvieron por embarazos subsiguientes. Luego de transcurrido el segundo año del estudio, se continuó dando importancia al test cuando presentaba índices altos; pero si existía el an-

"La toxoplasmosis es una enfermedad común al hombre y a muchos animales, que existe en todo el mundo y producida por un protozoo llamado *Toxoplasma gondii*. En la persona adulta la gran mayoría de las veces se presenta sin ningún síntoma, pero cuando la futura madre se infecta con el parásito durante el embarazo, puede transmitir la enfermedad al feto. Las consecuencias pueden variar desde partos prematuros o muerte del feto antes de nacer, a síntomas de muy diverso tipo en el recién nacido o en el niño de mayor edad. El recién nacido puede o no tener síntomas. Los niños de mayor edad sufren a veces de retardo mental y también de lesiones oculares. Se trata entonces de un problema importante en la embarazada, cuyas consecuencias para el feto o el niño se pueden evitar, siguiendo las recomendaciones que se dan aquí.

¿Como se adquiere la toxoplasmosis? Las personas, en nuestro caso las embarazadas, se infectan al comer carne cruda o insuficientemente cocida, sobre todo de cerdo o de ovino (cordero o capón), chorizos, otros embutidos y jamón crudo. También la infección se adquiere frecuentemente a través de alimentos contaminados con materias fecales de gato o a través de las manos sucias contaminadas con dichos excrementos.

¿Como se puede evitar la toxoplasmosis en la embarazada?

1. Cosas que debe hacer

1.1 Lavarse bien las manos con agua y jabón antes de preparar la comida y antes de sentarse a comer.

1.2. Lavar bien bajo la canilla las frutas y verduras que va a consumir crudas. Sólo el arrastre por agua es eficaz. Los desinfectantes son ineficaces contra *Toxoplasma*.

1.3. Cuando sospeche que está embarazada o en la fecha más temprana posible en su embarazo, concurra a controlarse en su Centro Materno Infantil a los efectos de ser estudiada en el laboratorio. Si es negativa para la toxoplasmosis en el primer análisis que se haga en el BPS, vuelva a concurrir cuando se lo pidan, para hacerse nuevos controles.

2. Cosas prohibidas

2.1. Evite el contacto con gatos.

Si tiene un gato, es mejor que le pida a una amiga que se lo cuide mientras dure su embarazo, retirándolo de su casa. Si ello no es posible, no limpie usted los excrementos del gato, deje que otra persona haga esa tarea. Los excrementos deben ser descartados todos los días. Alimento al gato con carne cocida, arroz, leche, o ración comercial para gato. Luego de algunos días, el gato se acostumbra a comer carne bien hervida. Nunca alimente al gato con carne o achuras crudas.

2.2. Mientras dura su embarazo, no coma carne de cerdo ni de ovino (cordero o capón). Tampoco coma chorizos u otros embutidos ni jamón crudo. Coma carne de vaca, pollo, gallina y pescado.

2.3. Evite el contacto con la tierra. Para la jardinería use guantes de goma. Los lavará con agua y jabón antes de quitárselos.

Figura 1. Texto del folleto utilizado en el presente estudio

tedecente de un ISAGA con índice similar al actual, la embarazada no se trataba.

Todo hijo de madre con seroconversión durante el embarazo, o con índices serológicos de infección toxoplásmica aguda o reciente (subaguda) durante la gestación, fue sometido a un control de ISAGA, fondo de ojo, radiografía de cráneo y ecografía transfontanelar (figura 2).

Técnicas seroinmunológicas empleadas

Se utilizó la prueba de aglutinación del látex (AL) (Rabinovich y Asociados, Montevideo, Uruguay), reactivo con control de calidad de la Cátedra de Inmunología de la Facultad de Química de Montevideo. Su sensibilidad, según el fabricante, es de 10 UI/ml. Además, 3.345 sueros fueron testados doblemente con la reacción de AL y la reacción de aglutinación directa para toxoplasmosis (AD) con uso de 2-mercapto-etanol, de Desmots y Remington⁽²²⁾. La comparación fue sólo de carácter cualitativo, no determinándose títulos. El antígeno para AD se elaboró en el Laboratorio de Parasitología (Cátedra de

Análisis Clínicos) de la Facultad de Química, y las reacciones se ejecutaron allí, interpretando una reacción positiva a la dilución de 1:64 como indicativa de infección toxoplásmica. Se obtuvo plena concordancia con la reacción de Sabin y Feldman⁽²³⁾, que fue utilizada como reacción patrón.

Para los laboratoristas que se ocuparon de la obtención y preparación del antígeno toxoplásmico, se aplicaron escrupulosamente las directivas de la OMS para la bioseguridad⁽²⁴⁾.

Para la detección de las IgM antitoxoplásmicas, se utilizó en primer lugar la técnica de enzimo-inmunoanálisis (Abbott Laboratories Uruguay), con una sensibilidad de 97% y una especificidad de 97,5%. Si el resultado era positivo, se continuaba con la técnica ISAGA (Biomérieux, Lyon, Francia). Se utilizó el test de tamizado y también el test de confirmación empleando tres volúmenes de antígeno diferentes, para determinar el índice ISAGA, siguiendo las indicaciones del fabricante. Esta prueba de inmunocaptura fue seleccionada dentro de aquellas capa-

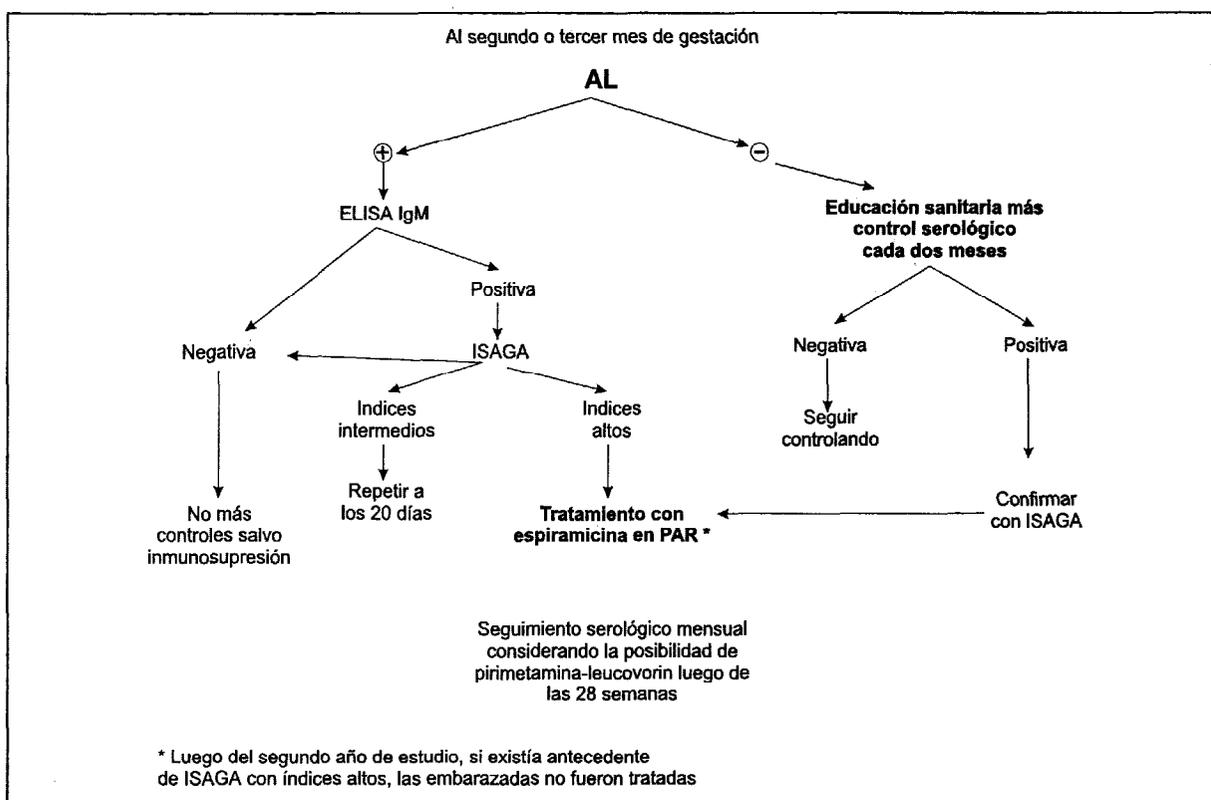


Figura 2. Algoritmo de diagnóstico serológico, seguimiento y tratamiento de la toxoplasmosis prenatal. Todo hijo de madre con seroconversión durante la gestación, o con indicios serológicos de infección aguda o subaguda (reciente) en el embarazo, fue sometido al control de ISAGA, fondo de ojo, radiografía de cráneo y ecografía transfontanelar. AL: aglutinación del látex; ISAGA: Immunosorbent Agglutination Assay; ELISA: Ezyme Linked Immunosorbent assay; PAR: policlínica de alto riesgo.

ces de revelar la presencia de IgM, por eliminar las interferencias como la producida por el factor reumatoide, la competición IgG/IgM y los anticuerpos antinucleares ⁽²⁵⁾.

Tratamiento y controles

Para el tratamiento de las madres que seroconvirtieron durante su gestación, o seropositivas a su ingreso al sistema y con índices de ISAGA mayores de 6, se utilizó espiramicina, tres comprimidos diarios de 1 g. También se utilizó pirimetamina, un comprimido de 25 mg por día y ácido fólico 5 mg intramuscular, dos veces por semana o 15 mg vía oral, tres veces por semana, así como la combinación espiramicina-pirimetamina.

Estos fármacos han superado desde hace décadas su etapa experimental, y se emplean habitualmente para el tratamiento de la toxoplasmosis y otras enfermedades, tanto a nivel internacional como en Uruguay. Se encuentran para uso humano habilitados por el Ministerio de Salud Pública.

La espiramicina fue empleada en todas las pacientes en que el diagnóstico de infección reciente o aguda se reali-

zara antes de las 28 semanas de gestación. A partir de esa fecha se empleó la combinación pirimetamina-leucovorin en aquellos casos que así lo ameritaran (tabla 1).

Los controles aplicados a todas estas pacientes fueron los clínicos, laboratoriales e imagenológicos ordenados por los ginecólogos de la PAR con quienes se trabajó en el proyecto en íntima colaboración. Toda vez que se empleó pirimetamina se llevaron a cabo controles hematológicos periódicos.

Los niños nacidos de madres con los antecedentes seroinmunológicos para toxoplasmosis descritos más arriba y que presentaban IgM antitoxoplásmica, fueron tratados con 1 mg de pirimetamina/kg peso/día y ácido fólico, por espacio de dos meses a un año, de acuerdo al caso, aplicándose estrictos controles pediátricos y hematológicos.

Resultados

Durante todo el estudio, de agosto de 1991 a marzo de 1996, se estudiaron 16.936 gestantes. La captación precoz del sistema fue de 18%. La tasa de retorno de las

Tabla 1. Resultados terapéuticos obtenidos con las formas recientes y activas de infección toxoplásmica materna.

Tratamiento materno	N	Abortos ¹	Muertes fetales toxoplásmicas	Muertes neonatales toxoplásmicas ²	Recién nacidos		
					Sanos ³	IgM (+) ⁴	IgM (-) ⁵
Espiramicina	76		1		72	1	2
Espiramicina + pirimetamina y leucovorín	9				9		
Pirimetamina + leucovorín	6				6		
Sin tratamiento	35	2		3	29	1	
Totales	126	2	1	3	116	2	2

1. Sin diagnóstico de causa.

2. Dos, sin tratamiento por consulta tardía en el embarazo o en el posparto; en el caso restante la madre recibió sólo 20 g de espiramicina.

3. Clínicamente asintomáticos; fondo de ojo y ecografía transfontanelar, normales. Test IgM negativo.

4. Uno sano, el otro con discreta hipotonía axial.

5. Ecografía transfontanelar mostrando dilatación de los ventrículos laterales.

embarazadas se situó en el entorno de 50%. De la evaluación de los cuestionarios entregados a las embarazadas se desprende que 70% de las mismas no habrían seguido las instrucciones para evitar o disminuir el riesgo de infección con toxoplasma. Setenta de cada 100 madres afirmaron cohabitar con gatos durante su gestación, o bien comieron carne de cerdo o de cordero. También hubo mujeres que sostuvieron seguir ambas costumbres.

8.925 gestantes presentaron reacciones de aglutinación del látex positivas, a su ingreso al sistema (tabla 2). La prevalencia de la infección, por lo tanto, fue de 52,7% para el período.

De las 8.925 gestantes inicialmente positivas, 8.788 resultaron negativas al test de IgM, por lo que fueron catalogadas como infecciones latentes; el estudio de estas embarazadas fue discontinuado. Ciento treinta y siete madres presentaron índices elevados de IgM, pero sin observarse seroconversión. Se consideraron como infecciones recientes, sin poder definirse si ocurrieron antes o después de la concepción. Catorce embarazadas seroconvirtieron y presentaron índices elevados de IgM, con lo cual fueron consideradas como infecciones actuales (o agudas). La incidencia de la toxoplasmosis aguda para el período, fue entonces de 0,82% (tabla 2).

Ciento veintiséis gestantes pudieron ser tratadas y convenientemente seguidas en su propia evolución así como en la de sus respectivos niños (tabla 1). Las 14 gestantes con seroconversión siguieron diferentes evoluciones. Una de ellas con seroconversión en el primer trimestre pudo ser tratada con sólo 200 g de espiramicina y terminó con óbito a las 31 semanas; otras dos con seroconversio-

nes supuestamente producidas también en los primeros meses del embarazo con consecuencias devastadoras para el producto de la concepción, causantes de su muerte neonatal, no fueron tratadas por consulta tardía en el embarazo o en el posparto; otra gestante con seroconversión en el segundo trimestre sólo pudo recibir 20 g de espiramicina y 12 comprimidos de pirimetamina, terminando en muerte neonatal (tabla 1); otras seis madres con seroconversiones en el tercer trimestre recibieron tratamiento con espiramicina o pirimetamina según el caso, dando a luz niños sanos IgM negativos. Finalmente, las cuatro pacientes restantes no recibieron tratamiento por consulta tardía en el embarazo, y dieron a luz niños sanos IgM negativos.

De 120 niños nacidos, 116 fueron clínicamente sanos y no presentaron IgM antitoxoplásmicas; dos presentaron IgM anti toxoplásmicas, siendo interpretados como toxoplasmosis connatal asintomática en uno y paucisintomática en el otro, recibiendo tratamiento con pirimetamina hasta lograr su negativización serológica; otros dos niños no presentaron IgM específicas, pero sí ecografías transfontanelares alteradas. Además, dos fetos fueron abortados sin diagnóstico de causa (tabla 1).

De 3.345 sueros estudiados simultáneamente con las reacciones de AL y AD, 2932 (87,7%) presentaron resultados cualitativos concordantes. De los 413 sueros con reacciones discordantes, 256 (6,4%) resultaron positivos en la reacción de AL y negativos en la reacción de AD, mientras que 157 sueros (5,9%) fueron negativos a la reacción de AL y positivos a la reacción de AD.

Tabla 2 Presencia de IgM antitoxoplásmica en embarazadas con reacciones de AL positivas, o que seroconvirtieron con el test de AL, durante el período agosto de 1991 a marzo de 1996 y su interpretación clínica. Unidad de Perinatología del BPS. Montevideo, Uruguay.

Aglutinación látex	IgM ISAGA	Nº análisis	Formas de toxoplasmosis
+	-	8.788	latentes
+	+	137	recientes
Seroconversión	+	14	activas (o agudas)
Totales		8.939	

AL: aglutinación del látex

Discusión

De acuerdo a lo planificado, las 8.788 gestantes reactivas en la técnica de látex y negativas en la técnica ISAGA, fueron consideradas formas latentes, dotadas de inmunidad anti-toxoplasma, y por tanto no fueron tratadas (tabla 2).

Entre las gestantes látex negativas y por ende en situación de riesgo, se obtuvo una baja tasa de retorno para nuevos controles serológicos, cercana a 50%, lo que se considera conspira abiertamente contra el éxito de un plan de prevención como el propuesto.

De las 151 gestantes con índices elevados en la técnica ISAGA, sólo 14 correspondieron a seroconversiones, como se expuso en la tabla 2. Cuatro de estas 14 gestantes seroconvirtieron en el primer o segundo trimestre de la gestación; una de ellas terminó en óbito intraútero y tres en muertes neonatales. En ninguno de esos cuatro casos pudo establecerse un correcto tratamiento, el que posiblemente hubiese impedido tales desafortunados resultados, en virtud de consultas tardías, con los consiguientes diagnósticos también tardíos. En este sentido, la captación precoz del sistema de tan sólo 18% de embarazadas en el primer trimestre es un hecho a mejorar en el futuro. La capacidad de captación de embarazadas en un sistema asistencias público de Montevideo ha sido comentado por von Valdenfelds y colaboradores⁽²⁶⁾ y sus afirmaciones discutidas por Dibarboure-Icasuriaga en 1992⁽²⁷⁾. Las otras diez gestantes seroconvirtieron en el último trimestre y sólo ocho de ellas pudieron recibir tratamiento específico con pirimetamina. En los diez casos nacieron hijos sanos.

En las 137 gestantes restantes con ISAGA positivas, resultó imposible esclarecer serológicamente si la infección sucedió durante el embarazo o antes de él. Como se sabe, esta circunstancia es determinante, por cuanto las infecciones toxoplásmicas que suceden antes del embarazo no son capaces de transmitirse al feto, y por lo tanto, carecen de significación clínica^(1,2). Esta dificultad se

presenta debido a: a) como ya se expresó, la precocidad de captación de embarazadas por el BPS es baja, y b) la reacción de ISAGA no se negativiza, en muchos casos, tan rápidamente como se pensaba, habiéndose observado en el presente estudio persistencia de IgM con índices altos hasta por tres años, con lo cual su capacidad de poner en evidencia las infecciones muy recientes queda sensiblemente disminuida. Los 137 casos referidos fueron rotulados como "toxoplasmosis reciente" (tabla 2). En este grupo de pacientes, en el que 112 pudieron ser convenientemente seguidas, los resultados obtenidos fueron excelentes, con excepción de dos niños con presencia de IgM específicas (tabla 1) y cuya evolución fue favorable con el tratamiento con pirimetamina. Sin embargo, debido a la incertidumbre acerca del momento de la adquisición de la infección toxoplásmica con relación a la concepción, no resultó posible efectuar apreciaciones objetivas acerca del beneficio de los tratamientos instaurados.

Respecto a las discordancias observadas entre las reacciones de AL y AD, y debido a que esta última fue cotejada con la reacción de referencia de Sabin y Feldman, cabría suponer la existencia, en las condiciones del presente estudio, de 6,4% de reacciones de AL falsamente positivas. La consecuencia de esta moderada limitación en la especificidad de esta reacción, sería que 6,4 de cada 100 embarazadas serían consideradas como protegidas en estrategias de control como la seguida en el presente estudio, cuando en realidad no lo estarían. También cabría suponer 5,9% de reacciones de AL falsamente negativas. Este ligero déficit de sensibilidad llevaría a que, en contadas oportunidades, dejaran de apreciarse unas pocas seroconversiones (infecciones) toxoplásmicas durante el embarazo. No es frecuente la determinación de IgM en madres inicialmente seropositivas en programas preventivos como el presentado aquí, salvo que se tenga sospecha de infección reciente. En su enorme mayoría, estas madres adquirieron la infección mucho tiempo atrás. Por otra parte, son pocos los centros en otros países que tienen capacidad financiera y de técnicos para aplicar el test

de IgM como en el presente estudio. Por lo general, se trata de determinar la seroconversión mediante pruebas serológicas espaciadas en el embarazo. La seroconversión puede confirmarse, entonces sí, con una determinación de IgM específica.

En relación con los recién nacidos de gestantes con seroconversión, o con infección reciente, los estudios parclínicos como ecografía transfontanelar, fondo de ojo y radiografía de cráneo, realizadas sistemáticamente en este trabajo, podrían limitarse a aquellos niños IgM positivos.

La aceptada baja sensibilidad de los métodos usados para la detección de los anticuerpos IgM específicos, harían recomendable repetir la técnica al mes de edad en esos niños.

Por otra parte, en situaciones de baja tasa de retorno como la comprobada en este trabajo, los recién nacidos de gestantes serológicamente negativas para toxoplasmosis, podrían ser sometidos a la técnica de AL.

Conclusiones

Se estima aconsejable la implementación del control seroimmunológico rutinario de la embarazada para toxoplasmosis, unido al tratamiento específico de ésta y de su hijo, cuando el diagnóstico confirmado así lo indique. Esta recomendación se hace fuera de todo marco de la consideración del rendimiento costo/beneficio.

Para que dicho control alcance un rendimiento preventivo apreciable, deben ajustarse de antemano las siguientes condiciones:

- La capacidad de captación precoz de la embarazada, por parte de la institución. Esta capacidad se puede aumentar ofreciendo un ingreso fácil al sistema, y atención médica ágil sin grandes lapsos de antesala. También se pueden ofrecer estímulos materiales, como es el caso de sistemas de atención diferentes al tratado aquí.
- La tasa de retorno de las embarazadas, para poder ser reexaminadas con la suficiente frecuencia (3 a 4 veces durante el embarazo), y con ello detectar con rapidez las primoinfecciones sucedidas durante la gestación.

Parece más difícil superar las limitaciones de datación en el tiempo de las infecciones que se constatan ya en el primer análisis de la embarazada mediante determinación de IgM específicas. Se ha intentado superar este inconveniente, con resultados variables⁽²⁸⁻³⁰⁾. Es menester considerar que, sin embargo, mediante el método de la detección de las primoinfecciones por seroconversión durante el embarazo, se detectarán la mayoría de estas infecciones.

El control referido debería complementarse con la di-

fusión de medidas preventivas contra la toxoplasmosis. Presumiblemente esta difusión podría tener resultados auspiciosos, si se adoptara una metodología más consistente que la aplicada en el presente estudio.

Summary

The aim of the present study was to inquire into the possibilities of prevention of connatal toxoplasmosis throughout seroimmunologic follow-up of pregnant women with the treatment of recent and acute cases (seroconversions), involving the diffusion of preventive measures within the framework of the Unit of Perinatology of the Bank of Social Prevision.

The prevalence of the infection for the period of August 1991-March 1996 was of 52,7% in 16.936 gestates as measured by the presence of antibodies with the reaction of latex agglutination for toxoplasmosis (LA).

Of the 9.925 pregnant women with positive reactions to LA, 137 presented also high titres to specific IgM. In these cases it was impossible to determine whether the infection took place before or during gestation since in numerous cases there was occurrence of persistence of high rates in this reaction during prolonged periods. In other 14 gestates it was also to note seroconversion, a definite indication of infection during pregnancy. Ninety-one of mothers belonging to these two groups were treated with spiramycin, pirimetamineleucovorin, or with a combination thereof. All of them were controlled clinically. Of 120 infants, 116 proved clinically healthy, without IgM antitoxoplasmic; 2 presented IgM antitoxoplasmic (an index of connatal infection) and two did not present specific IgM, but they did evidence pathologic transfontanelar ecographies. In addition two fetuses were aborted without etiologic diagnosis; there occurred one fetal death by toxoplasmosis and three neonatal deaths by toxoplasmosis (two untreated by antitoxoplasmic treatment, another one with incomplete treatment). The incidence of toxoplasmosis for the period considered, was then 0,82%.

It was possible to observe an 87,7% concordance between LA and the direct agglutination for toxoplasmosis of Desmonts and Remington (DA).

Stress is laid on wide range components designed for improvement before starting a preventive plan against connatal toxoplasmosis: the early uptake capacity of the pregnant woman, which reached only 18% at the first semester, for the BSP Perinatology Unit; the rate of return by the pregnant woman (only 50% in the present study), and a sanitary education of systematic and constant application. "With the methodology employed by the present study, only 30% of pregnant women might have applied

the instructions issued to avoid toxoplasmic infection during pregnancy.

Résumé

Le but de ce travail a été d'étudier les possibilités de prévention de la toxoplasmose congénitale à travers un suivi séroimmunologique de la femme enceinte, avec traitement des cas récents et aigus (séroconversions), et au moyen de la diffusion des mesures de prévention au sein de l'Unité de Périnatalogie de la Banque de Prévision Sociale (B.P.S.).

La présence de l'infection pendant la période août 1991-mars 1996 a été de 52,7% chez 16.936 femmes enceintes, mesurée par la présence d'anticorps avec la réaction d'agglutination du latex pour toxoplasmose (AL).

De 8.925 femmes enceintes à réactions positives à l'AL, 137 ont présenté aussi des taux élevés d'IgM spécifique. Dans ces cas-là, il a été impossible de déterminer si l'infection est survenue avant ou pendant la gestation, étant donné que, à plusieurs reprises, on a constaté la persistance d'indices élevés à cette réaction pendant de longues périodes. Chez 14 autres femmes enceintes, on a pu apprécier séroconversion, signe incontestable d'infection pendant la grossesse. 91 des mères appartenant à ces deux groupes, ont été traitées avec spiramycine, piriméthamine-leucovorin, ou en les combinant. Toutes ont été contrôlées cliniquement. De 120 nouveaux-nés, 116 ont été sains et sans IgM antitoxoplasmiques; 2 ont présenté IgM antitoxoplasmiques (indice d'infection congénitale) et 2 sans IgM spécifiques mais à échographies fontanelles pathologiques. D'ailleurs, 2 fœtus ont été avortés sans diagnostic étiologique; une mort de fœtus par toxoplasmose et 3 morts néonatales par toxoplasmose (2 sans traitement antitoxoplasmique, un autre à traitement incomplet). L'incidence de la toxoplasmose pour la période étudiée a donc été de 0.82%.

On a observé une concordance de 87.7% entre l'AL et l'agglutination directe par toxoplasmose de Desmonts et Remington (AD).

On propose les actions suivantes pouvant être améliorées avant de commencer un plan de prévention contre la toxoplasmose congénitale: l'étude précoce de la femme enceinte, qui a été seulement de 18% pendant le premier trimestre à l'Unité de Périnatalogie de la BPS; le taux de retour de la femme enceinte (de 50% seulement), et un plan d'éducation sanitaire systématique et permanent. Avec la méthodologie adoptée pour ce travail, seulement 30% des femmes enceintes auraient appliqué les instructions afin d'éviter l'infection par toxoplasmose pendant la grossesse.

Agradecimiento.

Los autores agradecen a las autoridades del área de la Salud del BPS y en particular al Dr. Jorge Mautone, el permanente estímulo y apoyo durante todo el desarrollo del estudio.

Bibliografía

1. **Desmonts G, Couvreur J.** Toxoplasmosis in pregnancy and its transmission to the fetus. *Bull N Y Acad Med* 1974; 50(2): 146-59.
2. **Thalhammer O.** Toxoplasmosis bei menschen und tier. Viena: Verlag fur Medizinische Wissenschaften Wilhelm Maudrich, 1957: 1-307.
3. **Hirt J.** Toxoplasmosis en tocoginecología. *Acta Bioq Clin Latinoam* 1980; 2: 217-26.
4. **Apt W.** Toxoplasmosis. *An Nestlé* 1979; 132: 117-23.
5. **Desmonts G, Couvreur J.** Congenital toxoplasmosis: A prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med* 1974; 290: 1110.
6. **Desmonts G, Daffos F, Forestier F.** Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Lancet* 1985; 2: 500-4.
7. **Wilson CB, Remington JS, Stagno S.** Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital toxoplasma infection. *Pediatrics* 1980; 66(5): 767-74.
8. **Alford CA, Stagno S, Reynolds DW.** Congenital toxoplasmosis: Clinical, laboratory, and therapeutic considerations with special reference to subclinical disease. *Bull NY Acad Med* 1974; 50(2):160-81.
9. **Roberts T, Frenkel JK.** Estimating income losses and other preventable costs caused by congenital toxoplasmosis in people in the United States. *JAVMA* 1990; 196(2): 249-56.
10. **Freyre A, Falcón J, Cruz JC, De Oliveira V, Sampaio I.** Estudio inicial del huésped definitivo de la toxoplasmosis en el Uruguay. *An Fac Vet Uruguay* 1983; 18-20: 77-88.
11. **Freyre A, Falcón J.** Perfil de la transmisión de la toxoplasmosis al hombre en algunos países de Latinoamérica. *Rev Vet (Uruguay)* 1989; 25(106): 5-13.
12. **Freyre A, Queiruga G, Gedda C, Carmona C, Frenkel JK.** Seroepidemiología de la toxoplasmosis en residentes de Montevideo. *Rev Diag Biol (España)* 1990; 39:237-42.
13. **Freyre A, Falcón J, De Oliveira V, Sampaio I.** Relevamiento de la infección toxoplásmica en el ovino en el Uruguay. *An Fac Vet Uruguay* 1983; 18-20: 89-99.
14. **Freyre A, Colombo A, D'Angelo JM, Falcón J.** Prevalencia de la infección toxoplásmica en cerdos en el Uruguay y su significación zoonótica. *Avances en Ciencias Veterinarias* 1991; 6(2): 166-71.
15. **Freyre A, Queiruga G, Méndez J, Lavarello L.** Riesgo de infección toxoplásmica del feto humano en Montevideo. *Análisis Clínicos (España)* XVII 1993; 70(1): 43-8.
16. **Dirección General de Estadística y Censos (Uruguay).** Censo General. VI de población. IV de Viviendas. Octubre de 1985. Montevideo: DGEC, 1986:45.
17. **Frenkel JK.** Prevención de la transmisión de la toxoplasmosis durante el embarazo: medidas higiénicas y vacunación. In: Carvajal H, Frenkel JK, de Sánchez N, eds. Segundo Congreso Internacional de Toxoplasmosis. Santafé de Bogotá junio 4-6 de 1998. Santafé de Bogotá. 1998:66-73.
18. **Freyre A.** Vacunas contra Toxoplasma. In: Carvajal H, Frenkel JK, de Sánchez N (eds). Segundo Congreso Internacional de To-

- xoplasmosis. Santafé de Bogotá junio 4-6 de 1998. Santafé de Bogotá. 1998:98-111.
19. **Freyre A, Choromanski L, Fishback JL, Popiel I.** Immunization of cats with cysts, bradyzoites and tachyzoites of the T-283 strain of *Toxoplasma gondii*. *J Parasitol* 1993; 79(5): 716-9.
 20. **Freyre A.** Prevención de la toxoplasmosis humana y animal. *Rev Diag Biol (España)* 1992; 41: 87-95.
 21. **Freyre A, Falcón J, Gedda C.** El papel de la carne vacuna en la adquisición de la infección toxoplásmica. *Rev Iber Parasitol* 1990; 50(1-2): 15-24.
 22. **Desmots G, Remington JS.** Direct Agglutination Test for Diagnosis of *Toxoplasma* Infection: Method for Increasing Sensitivity and Specificity. *J Clin Microbiol* 1980; 11(6): 562-8.
 23. **Frenkel JK, Jacobs L.** Ocular toxoplasmosis. *AMA, Arch Ophthalmol* 1958; 59: 267-8.
 24. **Organización Mundial de la Salud.** Manual de Bioseguridad en el laboratorio. Ginebra: OMS, 1994:149 pp.
 25. **Desmots G, Naot Y, Remington S.** Immunoglobulin M-Immunosorbent Agglutination Assay for Diagnosis of Infections Diseases. Diagnosis of Acute Congenital and Acquired *Toxoplasma* Infections. *J Clin Microbiol* 1981; 14(5): 486-91.
 26. **von Waldenfels HA, Pflanz M, Ramón J.** Factores que influyen en la concurrencia al control prenatal en Montevideo. *Rev Med Uruguay* 1992; 8(1):61-9.
 27. **Dibarboue-Icasuriaga, H.** A propósito de "Factores que influyen en la concurrencia a control prenatal en Montevideo, Uruguay". *Rev Med Uruguay* 1992; 8(1):15-7.
 28. **Thomas PA, Pelloux H.** Toxoplasmosis congénita. Avances en el diagnóstico serológico y molecular. In: Carvajal H, Frenkel JK, de Sánchez N (eds). Segundo Congreso Internacional de Toxoplasmosis. Santafé de Bogotá junio 4-6 de 1998. Santafé de Bogotá. 1998:18-25.
 29. **Thulliez P.** Diagnóstico prenatal de la toxoplasmosis congénita. In: Carvajal H, Frenkel JK, de Sánchez N (eds). Segundo Congreso Internacional de Toxoplasmosis. Santafé de Bogotá junio 4-6 de 1998. Santafé de Bogotá. 1998:26-32.
 30. **Thulliez P.** Interpretación de pruebas serológicas durante el embarazo. In: Carvajal H, Frenkel JK, de Sánchez N (eds). Segundo Congreso Internacional de Toxoplasmosis. Santafé de Bogotá junio 4-6 de 1998. Santafé de Bogotá. 1998:33-36.