

Toxoplasmosis Adquirida Durante el Embarazo, en el Instituto Materno Infantil en Bogotá

ANA M. BARRERA, PABLO CASTIBLANCO, JORGE E. GÓMEZ M., MYRIAM C. LÓPEZ, ARIEL RUIZ, LIGIA MONCADA, PATRICIA REYES y AUGUSTO CORREDOR

Recibido 1 Agosto 2002/Enviado para Modificación 16 Septiembre 2002/Aceptado Octubre 4 2002

RESUMEN

La frecuencia de la toxoplasmosis adquirida durante el embarazo, en Bogotá no se conoce con precisión. El Instituto Materno Infantil (IMI) de la ciudad atiende una población de alto riesgo obstétrico y estrato socioeconómico bajo. Este estudio tuvo como objetivo determinar la frecuencia de madres con marcadores serológicos de infección reciente (IgM e IgA anti-*Toxoplasma*), que indican riesgo de transmisión congénita, con el fin de estimar la magnitud del problema en las gestantes del IMI. Durante el periodo de Julio a Diciembre de 1998 se recolectaron 637 muestras de suero de todas las pacientes que consultaban el programa de control prenatal del IMI. Todos los sueros de las gestantes se estudiaron por la técnica IFI-IgG anti-*Toxoplasma* y aquellas con resultados iguales o superiores a 1:1024 fueron estudiadas por la técnica ISAgA para IgM e IgA anti-*Toxoplasma*. En total 301 sueros fueron reactivos por IFI-IgG (47%), 92 tuvieron títulos iguales o superiores a 1:1024. De estos últimos, 14 presentaron pruebas IgM e IgA anti-*Toxoplasma* positivas, lo que significa que 2,2% cumplen criterios de toxoplasmosis reciente. Estos resultados contrastan con reportes previos realizados en otras poblaciones de gestantes de Bogotá y justifican la realización de programas específicos de control.

Palabras claves: Toxoplasmosis congénita, diagnóstico, epidemiología
(fuente: DeCS, BIREME)

ABSTRACT**Acquired toxoplasmosis during pregnancy at the Instituto Materno-infantil, Bogotá**

The frequency of acquired toxoplasmosis during pregnancy in Bogotá is not known exactly. The Instituto Materno Infantil-IMI is a referral care center for pregnant women of low incomes and obstetrical risk in Bogotá. This study was undertaken to determine the frequency of mothers with serological markers of recent infection (anti-*Toxoplasma* IgM and IgA) indicating a risk for congenital transmission and thus estimating its magnitude at IMI. We studied 637 pregnant women attended at the prenatal consultation clinic at the IMI. Serum samples from the mothers were obtained during July to December 1998 and were studied using Immunofluorescence Antibody Technique (IFAT) for specific anti-*Toxoplasma* IgG antibodies. In addition, specific anti-*T. gondii* IgM and IgA antibodies were investigated in patients with high titers in IFAT-IgG ($\geq 1:1024$). 301 samples were found to be positive in IFAT-IgG (47%). ISAgA IgM and IgA tests were performed in 92 patients with IFAT-IgG titers $\geq 1:1024$. In 14 patients both the IgM and the IgA test were positive, thus 2,2% of patients have recently acquired toxoplasmosis in this group of people. These results are in contrast with previous results in pregnant women from Bogotá and highlight the need for specific control programs to prevent congenital toxoplasmosis.

Key Words: Toxoplasmosis, congenital, diagnosis, epidemiology (source: MeSH, NLM)

La toxoplasmosis congénita es en la mayoría de los casos, el resultado de una infección primaria en una mujer embarazada inmunocompetente. Con menor frecuencia puede deberse a una reactivación en el caso de madres inmunosuprimidas por infección con HIV o lupus (1). Aproximadamente el 85 % de los niños con infección intrauterina son asintomáticos al nacimiento pero pueden desarrollar serias manifestaciones clínicas en la edad adulta. En estudios a largo plazo se ha demostrado que sin terapia adecuada un 75 % desarrollará coriorretinitis y 50 % sufrirá daño neurológico años o décadas después (1,2). Por ello la importancia de la toxoplasmosis en salud pública radica en la gravedad de la infección congénita y sus secuelas. Para cualquier país es de importancia establecer el riesgo para la población de la infección toxoplásmica con el fin de establecer la necesidad de programas de control y prevención. Estos programas se pueden basar en la búsqueda de anticuerpos específicos para *Toxoplasma*. En un primer tamizaje se determina las madres que poseen IgG y a estas se les realiza pruebas de IgM e IgA (3,4).

Idealmente la tasa de incidencia debería basarse en el número de seroconversiones en una cohorte de mujeres seronegativas para anticuerpos anti-*Toxoplasma*. Sin embargo los estudios de seguimiento han sido difíciles de realizar y en nuestra experiencia el número de pacientes perdidas del seguimiento es muy alto como para poder establecer tamaños de muestra que permitan resultados confiables (5). Por esta razón, los resultados de estudios serológicos de corte transversal en la población de mujeres en edad fértil han sido utilizados para estimar la incidencia de infección primaria. Sin embargo las técnicas que han permitido mejorar la sensibilidad de detección de la IgM detectan por mayor tiempo esta inmunoglobulina. Nosotros hemos estimado que la duración promedio de la IgM en una población de gestantes es de 2 años (5). Otra manera de establecer el diagnóstico de una infección reciente es determinando la presencia simultánea de IgM e IgA anti-*Toxoplasma* (3, 4). En el presente trabajo utilizamos este criterio con el fin de estimar la frecuencia de toxoplasmosis reciente en un grupo de gestantes consultantes del Instituto Materno Infantil de Bogotá.

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño de la muestra, pacientes seleccionadas, criterios diagnósticos y seguimiento

El tamaño de la muestra se calculó en el programa Epi-Info versión 6,04 (CDC, Atlanta) con el fin de obtener estimaciones de prevalencia con un nivel de confianza del 99 %. De acuerdo con los datos de asistencia a consulta externa, 2000 gestantes acuden cada año a control prenatal al Instituto Materno Infantil. Este fue el universo del estudio. Para el cálculo de la muestra se usó el dato de prevalencia de toxoplasmosis adquirida durante el embarazo de 1 %, de acuerdo a reportes previos en el país (1, 2) y un porcentaje de error esperado de 20 %. Se tomaron en total 637 muestras procedentes de todas las mujeres embarazadas que asistieron al control prenatal del Instituto Materno Infantil durante el periodo de julio a diciembre de 1998. Para determinar si la madre tenía una infección reciente o antigua se usó como criterio de infección reciente la positividad simultánea de anticuerpos IgM e IgA anti-*Toxoplasma* en las madres con títulos de IgG mayores a 1:1024. Las madres que cumplieron con este criterio fueron buscadas sus direcciones en la historia clínica y se convocaron para exámenes de sus hijos con el fin de determinar si tenían infección congénita por *Toxoplasma*.

Técnicas serológicas

Los sueros fueron conservados hasta su análisis a -70°C en la seroteca del Hospital San Juan de Dios y posteriormente fueron trasladados a la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia en el Instituto de Salud en el Trópico para la realización de las técnicas serológicas. Se utilizó la técnica de IFI (Inmunofluorescencia Indirecta) para estudiar la frecuencia de IgG anti-*Toxoplasma* según los métodos del Instituto Nacional de Salud (6). Brevemente, taquizoítos de *Toxoplasma gondii* fueron obtenidos del exudado peritoneal de ratones y fijados con formaldehído sobre láminas de vidrio. Se hicieron diluciones al doble del suero, las cuales se incubaron durante 1 hora y se lavaron dos veces con solución de fosfato salina 150 mM (pH 7,2) y luego se incubaron con el conjugado de isotiocianato de fluoresceína (Fluoline H, Biomérieux) diluido 1:320. El resultado de una prueba por IFI-IgG fue considerado reactivo cuando aparecía una fluorescencia que rodeaba por entero el parásito a partir de una dilución del suero en 1:16.

La técnica ISAgA (ImmunoSorbent Agglutination Assay) fue utilizada para estudiar la frecuencia de IgM e IgA anti-*Toxoplasma*. Esta prueba se realizó utilizando un estuche comercial (Biomérieux) y se siguieron los procedimientos recomendados por el fabricante. En resumen, el estuche viene con microplacas de fondo redondo sensibilizadas con un anticuerpo monoclonal anti-IgM o anti-IgA según el caso. En cada pozo se colocaron 100 μl de la dilución del suero (1/100) y se incubaron a 37°C durante 2 horas. Las placas se lavaron con PBS-tween 0,5 % por 3 veces y, luego de secar, se distribuyó el antígeno (taquizoítos formalizados de la cepa RH de *T. gondii*) diluido 1:10 en PBS (bioMérieux, France). En el primer pozo se distribuyó 100 μl del antígeno diluido (conteniendo $1,5 \times 10^6$ taquizoítos), en el segundo 150 μl (conteniendo 2×10^6 taquizoítos) y en el tercero 200 μl (conteniendo $2,5 \times 10^6$ taquizoítos). Las microplacas se dejaron en reposo durante 18 horas en cámara húmeda. La lectura se hizo visualmente. El puntaje se adjudicó a cada pozo entre 0 (sedimentación completa con formación de un punto de aglutinación) y 4 (formación de un tapiz recubriendo el fondo del pozo sin punto de aglutinación). El puntaje total para cada suero se reportó de acuerdo al resultado de la adición de las cruces de aglutinación en los tres pozos. Este podía variar entre 0 (ausencia de aglutinación) y 12 (cuatro cruces de aglutinación en los tres pozos). El punto de corte para considerar un suero con IgM o IgA anti-*Toxoplasma* positivo fue a partir de cinco cruces (luego de adición de los tres pozos).

Pruebas y análisis estadísticos

Se calcularon los porcentajes para pacientes con presencia de IgG, IgM e IgA y el porcentaje de pacientes con presencia simultanea de IgM e IgA. Los intervalos de confianza para proporciones se calcularon según la formula: IC 95% = $p \pm 1,96\sqrt{p(1-p)/n}$

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 637 sueros por IFI-IgG. De ellos 336 (53 %) fueron no reactivos y 301 (47 %) fueron reactivos. La distribución por títulos fue: con títulos de 1:16 a 1:32 se hallaron 39 pacientes (6 %), de 1:64 a 1:128 se hallaron 57 pacientes (9 %), de 1:256 a 1:512 se hallaron 108 pacientes (17 %) y con títulos $\geq 1:1024$ se hallaron 92 pacientes (15 %). De los 301 sueros positivos para IgG anti-*Toxoplasma*, 92 tuvieron resultados reactivos $\geq 1:1024$. Todos estos sueros con títulos elevados fueron ensayados por la técnica ISAgA para la búsqueda de IgM e IgA anti-*Toxoplasma*. De estos 92 sueros, ambos isotipos (IgM e IgA) fueron positivos en 14. En los demás sueros (n=78), en 11 casos sólo la IgA fue positiva, en 14 sólo la IgM fue positiva y en 53 ambos isotipos fueron negativos. La prevalencia de pacientes con infección reciente en el IMI de acuerdo al criterio de presencia simultanea de IgM e IgA anti-*Toxoplasma* fue del 2,2 % del total de las gestantes estudiadas.

Se hizo una búsqueda de los niños de las 14 gestantes que presentaron IgM e IgA positivas con el fin de determinar si estaban infectados o no. Para el momento en que se hizo esta búsqueda, los niños ya habían cumplido el primer año de vida., pero sólo se logró examinar a tres de ellos, todos tuvieron pruebas negativas para IFI-IgG e ISAgA IgM e IgA , lo cual descarta que hubiesen contraído la infección congénita.

DISCUSIÓN

El presente estudio encontró una de las prevalencias más altas de infección reciente en gestantes con relación a estudios previos en Bogotá y otras regiones de Colombia (1,2,5,9,10). En la Tabla 1 se muestran los intervalos de confianza al 95 % y se comparan los datos del presente estudio con los obtenidos en otros trabajos sobre prevalencia en el país, en los cuales se usaron técnicas similares (2,5,7-9). Llama la atención que la prevalencia de anti-

cuerpos IgG es baja. Los intervalos de confianza sólo se cruzan con el porcentaje más bajo de los datos del Estudio Nacional de Salud (7), que tuvo una muestra más pequeña de madres embarazadas y por lo tanto unos intervalos más amplios. Este dato es similar a lo encontrado en un estudio realizado en la localidad de Bosa, ciudad contigua a Bogotá, donde se encontró una prevalencia de IgG anti-*Toxoplasma* de 45 % (11).

Tabla 1. Prevalencia de anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma* en población de gestantes en diferentes estudios colombianos

Sitio del estudio	Gestantes estudiadas	Técnica	% Prevalencia	IC 95%
Estudio Nacional de Salud –1983 (7)	414	IFI	53	43-63
Armenia ISSQ- 1991 (2)	896	IFI	63	60-66
Quindío ISSQ- 1992 (5)	937	IFI	60	59-62
Yopal-1996 (8)	51	IFI	77	60-84
Quindío ISS-1997 (9)	10 780	ELISA	62	59-61
IMI Bogotá-1998*	637	IFI	47	43-51

* Presente estudio

Otro aspecto que difiere con estudios previos es el número de madres con títulos IFI-IgG altos. En la Tabla 2 se compara la frecuencia hallada en el presente trabajo con la obtenida en estudios similares (2, 5,8,9). Estos datos junto con la frecuencia elevada de pacientes con IgM e IgA sugieren que se trata de una población con una proporción elevada de madres susceptibles que han adquirido la infección durante el embarazo. La frecuencia de madres con IgM e IgA positivas (2,2 %) del presente trabajo es mayor al 0,7 % encontrada en la Clínica San José del Seguro Social de Armenia (9) y al 1,1 % en un estudio de gestantes de la Secretaría de Salud de Armenia (10) en los que se utilizaron estos mismos criterios.

Tabla 2. Porcentaje de gestantes con títulos iguales o mayores a 1:1024 en diferentes estudios colombianos

Estudio	Técnica	% de las pacientes reactivas con título igual o mayor a 1:1024
Armenia ISSQ-1991 (2)	IFI	1,8
Quindío ISSQ-1992 (9)	IFI	3,7
Yopal-1996 (8)	IFI	23,8
Quindío ISS-1997 (9)	ELISA	8,4
IMI Bogotá-1998*	IFI	30

* Presente estudio

Santacruz (12), informó ausencia de seroconversión en un grupo de gestantes de Cajanal. En este trabajo se entregaron recomendaciones para evitar el riesgo de infección. La diferencia en la frecuencia de infección reciente con respecto al presente trabajo permite inferir que pueden existir diferencias notables en la frecuencia de la infección adquirida durante el embarazo dentro de la misma ciudad.

Aunque este trabajo se refiere a una población de riesgo, sus resultados se suman a los de otros que han demostrado que la toxoplasmosis congénita en Colombia es un problema de salud pública. Se debe tener en cuenta que la toxoplasmosis congénita, es ante todo un problema vulnerable dado que es prevenible y tratable. La aplicación de un programa de control de la toxoplasmosis congénita, que complementa los programas de vigilancia que se llevan a cabo a las embarazadas permitiría reducir el número de infecciones congénitas. Las políticas de salud pública existentes en países desarrollados como Noruega, Finlandia, Austria y Estados Unidos justifican el tamizaje universal en mujeres embarazadas a pesar de tener bajas tasas de incidencia, ya que el costo económico y social que acarrea esta enfermedad y sus secuelas es muy alto (1).

En Colombia el plan obligatorio de salud (POS) sólo acepta la realización de una prueba durante el embarazo, lo cual a la luz de la evidencia técnico-científica de esta enfermedad es inadecuado. Un programa de control nacional para la toxoplasmosis congénita debería incluir el seguimiento de las madres seronegativas que son la población a riesgo de adquirir la infección. Adicionalmente un sistema de vigilancia epidemiológica eficiente sería útil para describir más apropiadamente la situación real de esta patología, sus tendencias y hacer un diagnóstico y tratamiento tempranos, previniendo así los efectos de la infección en el feto •

REFERENCIAS

1. Gómez JE, Castaño JC, Montoya MT. Toxoplasmosis congénita en Colombia: Un problema subestimado de salud pública. Colombia Médica 1995; 26: 66-70.
2. Gómez JE, Montoya MT, Castaño JC, Ríos MP. Epidemiología de la infección por *Toxoplasma gondii* en gestantes de Armenia (Quindío). Colombia Médica 1993; 24:14-18.

3. Le Pape P, Álvarez CA, Álvarez N. Comparación de dos pruebas de aglutinación (Toxoplatex y Toxoscreen) en el diagnóstico de la toxoplasmosis: propuesta de inclusión en un programa de control. *Biomédica* 2000; 20:102-111.
4. Montoya MT, Gómez Marín JE, Loango N, Castaño JC, Marx C, Foudrinier F, et al. Utilidad de dos pruebas serológicas para IgA humana antitoxoplasma como pruebas de referencia para toxoplasmosis materna reciente. *Acta Médica Colombiana* 1998; 23:275-282.
5. Gómez Marín JE, Castaño JC, Montoya MT. A maternal screening program for congenital toxoplasmosis in Quindío (Colombia) and application of mathematical models to estimate incidence using age-stratified data. *Am J Trop Med Hyg* 1997; 57: 180-186.
6. Instituto Nacional de Salud. Manual de Técnicas de Laboratorio. Bogotá: Imprenta Ministerio de Salud de Colombia, 1981: 112-118.
7. Juliao O, Corredor A, Moreno GS. Toxoplasmosis en Colombia. Imprenta Instituto Nacional de Salud, Bogotá. 1983: 67.
8. Posada MP, Osorio LE, Álvarez CA, López C, Moncada L., Cáceres, et al. Seroprevalencia del *Toxoplasma gondii* en mujeres consultantes al hospital de Yopal, Casanare. *Rev Fac Med UN* 1997; 45:128-131.
9. Montoya MT, Gomez Marin JE, Ruiz B, Castaño JC. Frequency of specific IgM and IgA anti-*Toxoplasma* in pregnant women from Armenia. Abstract WePS6-2. Abstract Book Volume 2. XVth International Congress for Tropical Medicine and Malaria. Cartagena August 20-25, 2000 p 119.
10. Montoya MT, Gómez JE, Nieto OA, Quintero L, Ramírez ME, Castaño JC. Reporte diagnóstico del sistema de vigilancia epidemiológica para toxoplasmosis congénita en la ciudad de Armenia. *SEInvestiga* 2001; 6: 36-37.
11. Guacaneme MC, Suárez E, Meneses NE, Prieto CH. Comportamiento epidemiológico de la toxoplasmosis en las gestantes usuarias del Hospital Pablo VI Bosa I Nivel Empresa Social del Estado 1999. *Seinvestiga* 2001; 6:40.
12. Santacruz MM, Heredia R, Corredor A. Efecto de medidas preventivas contra la toxoplasmosis. *Biomédica* 1992; 2: 61-67.