

Proyecto piloto para el tamizaje neonatal de toxoplasmosis en dos hospitales nacionales de Guatemala

Pilot project for neonatal screening of toxoplasmosis in two public hospitals of Guatemala

Aresti M, Guerra E, Lange K, Matta V y Pensamiento J.

Escuela de Química Biológica. Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia. Universidad de San Carlos de Guatemala.

vmattar@usac.edu.gt

Recibido: marzo, 2014 • Aceptado: enero, 2015

Resumen

El objetivo de este estudio fue realizar el tamizaje neonatal para toxoplasmosis congénita, a través de la determinación de los anticuerpos IgM anti *T. gondii*, en recién nacidos atendidos en dos hospitales nacionales de los departamentos de Guatemala y Sacatepéquez. Para el análisis de las muestras se utilizó el ensayo inmunoenzimático ELISA y se recolectó información sobre los factores de riesgo asociados a la infección por medio de una ficha epidemiológica, con previo consentimiento informado.

Se incluyó un total de 499 neonatos tamizados y se encontró un caso positivo para anticuerpos IgM anti *T. gondii*, lo cual corresponde a una frecuencia de 0.2% en la muestra evaluada. Este caso positivo correspondió a una niña que pesó 5 libras al nacer, con 35 semanas de gestación y sin alteraciones sugestivas de la infección, quien se remitió al médico para su tratamiento y

Abstract

The aim of this study was to perform the neonatal screening for congenital toxoplasmosis through the determination of IgM anti-*T. gondii* antibodies in newborns who were born in two public hospitals of the departments Guatemala and Sacatepéquez. The Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was employed for the analysis of samples. We also collected data on the risk factors associated with the infection, using an epidemiological form with previous consent.

A total of 499 newborns were screened and one case was found positive for IgM anti-*T. gondii* antibodies, which equals to a frequency of 0.2% in the population studied. This positive case was a girl who was born at 35 weeks of gestation and weighed 5 pounds. Although she did not show any sign of infection, she was remitted to a physician for treatment and medical control. Her mother stated that she had no prenatal care

control. La madre indicó que no tuvo control prenatal durante el embarazo, posee un gato como mascota y sufrió anteriormente un aborto,

Debido a la presencia de un caso de toxoplasmosis congénita no se pudo hacer ninguna inferencia con los factores de riesgo, sin embargo se reporta la presencia del gato en el ambiente familiar del caso positivo, lo cual podría tener relación.

El tamizaje de la infección en las mujeres embarazadas quedó establecido en ambos hospitales y el personal entrenado para ello, por lo que se considera importante continuarlo para eliminar el riesgo que ocurra infección congénita en la población atendida.

Palabras clave: toxoplasmosis congénita, factores de riesgo, tamizaje, anticuerpos IgM anti *T. gondii*.

during her pregnancy; also, she has a cat as a pet and previously had a spontaneous abortion.

Due to the presence of one single case of congenital toxoplasmosis, we were unable to obtain any inference regarding the risk factors. However, the presence of a cat in the family environment of the positive case could have a link with the detection of the antibodies.

Screening for the infection in pregnant women was implemented in both hospitals and the medical staff was trained to perform this technique. It is important to continue with the neonatal screening to eliminate the risk of congenital toxoplasmosis among the population who seek medical attention in these hospitals

Keywords: congenital toxoplasmosis, risk factors, screening, IgM *anti-T. gondii* antibodies.

Introducción

La toxoplasmosis es una zoonosis parasitaria causada por *Toxoplasma gondii*, parásito intracelular obligado. Esta enfermedad puede ser adquirida por vía oral, transplacentaria o rara vez parenteral, por la ingestión de quistes viables en carne cruda o mal cocida o de ooquistes en heces de gato. (Pereira, Franco y Leal, 2010)

Si la infección primaria por *T. gondii* de la madre ocurre durante la gestación, el parásito puede producir infección congénita del feto por vía transplacentaria o infección en el recién nacido, la que varía de asintomática, leve a mortal. Las mujeres infectadas antes de la concepción no suelen transmitir la toxoplasmosis al feto, a menos que la infección se reactive durante el embarazo por inmunosupresión. El riesgo de infección fetal después de una toxoplasmosis aguda materna es directamente proporcional al mes de embarazo, mientras que la gravedad de la infección fetal es inversamente proporcional. La infección en el primer trimestre de embarazo ocasiona abortos o daños fetales graves, mientras que en el segundo trimestre tres cuartas partes de los recién nacidos infectados manifiestan formas leves o asintomáticas al nacimiento. En el tercer trimestre prácticamente todos los niños infectados nacen asintomáticos (Azofeifa -Soto, 2010; Durlach et al; 2008; Jones, Lopez, Wilson, Schulkin, & Gibbs, 2001).

Las manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis congénita son variables. Durante el primer trimestre los niños infectados son más propensos a mostrar síntomas graves, entre ellos el aborto espontáneo y óbito fetal. Los signos clínicos incluyen lesiones neurológicas

como hidrocefalia o microcefalia, retraso psicomotriz de diferentes grados y tipos, convulsiones diversas y calcificaciones intracraneales asintomáticas. Las lesiones de ojos son microftalmia, atrofia del nervio óptico, cataratas, glaucoma y corioretinitis con o sin pérdida de la visión. Puede manifestarse además hepatoesplenomegalia, linfadenopatías, exantemas, fiebre o hipotermia, diarrea, vómitos, infiltrados pulmonares, anemia, trombocitopenia, eosinofilia, alteraciones de la coagulación e hiperbilirrubinemia. Clínicamente la encefalitis puede ser la manifestación primaria de toxoplasmosis o puede seguir a la infección de otros órganos. La mayoría de los casos de toxoplasmosis ocular se deben a una infección congénita reactivada en épocas posteriores de la vida, sobre todo en la segunda y tercera década (Dunn et al., 1999; Kaye, 2011; Remington, Thulliez, & Montoya, 2004; Schmidt et al., 2006).

El programa de prevención de toxoplasmosis congénita tiene varios propósitos, entre ellos: identificar a la mujer en edad fértil que no es inmune y proporcionarle un adecuado asesoramiento sobre hábitos higiénicos y de dieta, detectar a las mujeres embarazadas positivas y proporcionarles el tratamiento adecuado para prevenir o limitar la transmisión al feto y por último, diagnosticar la infección en el feto y administrarle el tratamiento adecuado a fin de evitar las complicaciones futuras. Sin embargo, este programa ha sido motivo de discusión por las autoridades de salud de varios países y su implementación varía desde un programa completo y obligatorio hasta uno limitado a una prevención sistemática, otros han considerado que su establecimiento va depender de la frecuencia de la infección

en la población en general. Es importante señalar que su establecimiento ha prevenido varios casos de nacimientos con niños con discapacidades y/o complicaciones como la retinocoroiditis, lo cual ya le da un valor agregado principalmente desde el punto de vista humano y social (Ambroise-Thomas, Schweitzer, Pinon, & Thiebaugeorges, 2001).

En Guatemala no hay estudios recientes de toxoplasmosis congénita que demuestren la prevalencia de la enfermedad y la falta de programas de prevención contribuye a exposiciones al parásito durante la gestación causando así infección congénita. Es por ello, que en este estudio se realizó un estudio piloto sobre el establecimiento del tamizaje neonatal para toxoplasmosis congénita en recién nacidos atendidos en dos hospitales nacionales, en el Hospital Nacional de Antigua Guatemala Pedro de Bethancourt, y el Hospital Nacional de Amatitlán a partir de una muestra sanguínea recolectada en papel filtro Schleicher & Schuell 903® (S&S 903®) para la detección de anticuerpos IgM anti *T. gondii*. Además se determinó la presencia domiciliar de gatos, el peso del recién nacido, las semanas de gestación y abortos previos a fin de establecer su importancia como factores de riesgo.

Materiales y métodos

La muestra tamizada estuvo conformada por 499 recién nacidos atendidos en dos hospitales nacionales del departamento de Guatemala, Sacatepéquez.

Se brindó una plática informativa, previo el consentimiento informado, se completó la ficha epidemiológica y se recolectó la muestra sanguínea del recién nacido en papel filtro S&S 903®. Todas las muestras se mantuvieron en un ambiente seco dentro de sobres de papel hasta su posterior análisis (-10°C); siendo analizadas por medio de la técnica inmunoenzimática ELISA

(CALBIOTECH INC® Toxoplasma IgM), para determinar la presencia de anticuerpos IgM anti *T. gondii*, la cual había sido estandarizada previamente por Díaz (Díaz, 2013).

Para asegurar la validez del método se utilizaron controles de calidad internos de sueros confirmados y controles externos proporcionados por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés).

Para confirmar la presencia de anticuerpos IgM contra *T. gondii*, se recolectó muestra sanguínea de la madre y del recién nacido la cual se evaluó séricamente para anticuerpos IgM por un método ELISA de diferente principio. El caso positivo fue remitido con infectólogo pediatra para su seguimiento y tratamiento. El análisis estadístico de los datos se realizó con estadística descriptiva.

Resultados

Se recolectaron 499 muestras en papel filtro, cuyos resultados se resumen en la Tabla 1. No se encontró un predominio de género pero sí en tipo de parto, predominando la cesárea.

En el total de la población tamizada se encontró un caso positivo para toxoplasmosis congénita, lo que corresponde a una frecuencia de 0.6% en el hospital de Amatitlán y 0.2% de todos los neonatos estudiados en los dos hospitales citados anteriormente.

La madre del caso positivo, no tuvo control prenatal y refirió haber sufrido un aborto previo, poseer un gato como mascota mientras que la recién nacida, de 35 semanas de gestación, pesó 5 libras y no presentó alteraciones físicas. Se confirmó la presencia de anticuerpos IgM séricamente tanto en la recién nacida como en su madre, los que

coinciden con las variables estudiadas y características asociadas a la enfermedad. La niña fue remitida para su tratamiento y control con un médico pediatra infectólogo.

Tabla 1

Frecuencia de variables cualitativas obtenidas de los recién nacidos tamizados y sus madres.

	Antigua Guatemala No. (%)	Amatitlán No. (%)	Total No. (%)
Total de muestras	339 (67.9)	160 (32.0)	499 (100.0)
Sexo del recién nacido			
Femenino	170 (69.4)	75 (30.6)	245 (49.1)
Masculino	169 (66.5)	85 (33.5)	254 (50.9)
Tipo de parto			
Cesárea	218 (69.9)	94 (30.1)	312 (62.5)
Normal	121 (64.7)	66 (35.3)	187 (37.5)
Posesión de gato			
Si	98 (73.1)	36 (26.9)	134 (26.9)
No	241 (66.0)	124 (34.0)	365 (73.1)

Discusión

En este estudio se realizó el tamizaje neonatal para toxoplasmosis congénita en recién nacidos atendidos en dos hospitales nacionales encontrando una frecuencia de 0.2%. Esta frecuencia es más baja de la esperada y se puede comparar con otros estudios realizados en otros países, es menor que la reportada en Argentina (4.5–6%) y Francia (2%) y mayor que la de Brasil (0.0002%) (Durlach et al., 2008b). A nivel mundial, la incidencia reportada de la toxoplasmosis congénita varía de un lugar a otro, pero puede oscilar entre 1:1000 y 1:10000 nacidos dependiendo de la zona geográfica, estilo de vida y nivel socioeconómico de la población (Jones et al., 2001). En países de climas tropicales como Guatemala, es de esperar una prevalencia de infección alta, especialmente en aquellos lugares donde la densidad de gatos o el consumo de embutidos son altos.

La toxoplasmosis congénita es la manifestación más seria de la infección

cuya severidad va a depender de la edad gestacional al tiempo que ocurre la transmisión, pero debe tomarse en cuenta que es una enfermedad prevenible, por lo que se recomienda realizar de rutina el tamizaje prenatal. Es por ello que es importante que los médicos que participan en la atención a la mujer embarazada conozcan los aspectos importantes de la infección, como son las formas de transmisión y prevención, formas clínicas, respuesta inmune e interpretación de las pruebas diagnósticas (Kaye, 2011).

En lo que se refiere al control de la infección en la embarazada existen varios criterios es así que Inglaterra y Noruega no tienen legislación al respecto. En Francia en el año 1957, en el Instituto de Puericultura de París se diagnosticaron siete casos de toxoplasmosis congénita en 1085 nacimientos, encontrando que es la principal causa de fetopatías y partos prematuros en el país. Esto motivó que a partir del 1978 se estableciera el tamizaje a todas las embarazadas como obligatorio, lo que ha favorecido su control y disminuido

su incidencia. (Ambroise-Thomas et al., 2001). La legislación de Austria indica que los controles deben de realizarse cada dos meses, Bélgica, Italia y Argentina han adoptado realizar el control al principio del embarazo y realizar los controles cada tres meses. Estados Unidos, Dinamarca y Polonia realizan el control del recién nacido sin los controles previos durante la gestación (Durlach et al., 2008)

En Guatemala, no se realiza este tamizaje a toda mujer embarazada o en edad fértil, únicamente en aquellos casos donde existe la sospecha de infección. Sin embargo, aunque la frecuencia de infección encontrada en este estudio es muy baja, se recomienda establecer de rutina el tamizaje en las mujeres de edad fértil, lo que permitirá detectar aquellas mujeres que estén positivas para administrarles el tratamiento específico antes que el neonato resulte infectado, tratar al neonato antes de que las consecuencias sean mayores así como prevenir la infección a través de hábitos higiénicos y alimenticios adecuados, ya que es de esperar que el riesgo de transmisión sea alto, teniendo en cuenta que algunos factores como la presencia de gatos, el consumo de vegetales o frutas crudos y sin un adecuado lavado, malos hábitos higiénicos, hacinamiento y ausencia o escasa agua potable, son frecuentes en algunas áreas de Guatemala.

En este estudio, previo al muestreo se informó a las madres de los recién nacidos y al personal de salud sobre la importancia de evaluar la presencia de anticuerpos anti *T. gondii* y se observó que la mayoría de las madres y cierto personal de salud desconocen sobre la infección y su forma de contagio. Es por ello que se recomienda al Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social informar a la población sobre la infección y su prevención, para lo cual se deben establecer programas educativos constantes tanto en las escuelas, iglesias

e instituciones sanitarias, a fin de que la población conozca los riesgos y desarrolle hábitos higiénicos adecuados.

Se ha demostrado que la multiplicación sexual del parásito tiene lugar en el intestino del gato, que es el huésped definitivo. Una vez que se completa el ciclo reproductivo en las vellosidades del íleo del gato, ocurre la eliminación de ooquistes con las heces. Estos ooquistes contaminan la tierra, frutas y verduras, los que favorecerá que animales y humanos se contaminen por ingestión directa (González-González N.L. y González L., 2003). En este estudio, en lo que respecta a la presencia domiciliar de gatos, se determinó que el 26.6% de las madres presentan este factor de riesgo, porcentaje que debe ser considerado significativo. Es importante señalar que el caso de toxoplasmosis congénita de éste estudio si manifestó la presencia domiciliar del gato, lo cual podría ser un factor que influyó en la positividad encontrada.

El peso normal de un recién nacido oscila entre 5.5 a 9 libras, y con respecto a las semanas de gestación el rango normal es de 38-42 semanas, para el caso positivo reportado en este estudio, estos datos se encontraron por debajo de estos valores, ya que el peso de la recién nacida fue de 5 libras y 35 semanas de gestación. Esta información es importante tenerla en cuenta ya que la infección congénita por *T. gondii* altera el desarrollo fetal provocando partos prematuros (Jones et al., 2001; McLeod, Kieffer, Sautter, Hosten, & Pelloux, 2009; Montoya & Liesenfeld, 2004). Por otro lado, se ha reportado que las manifestaciones clínicas de la infección en muchos casos son inespecíficas y se puede observar una variedad de presentaciones, lo que en muchos casos dificulta el diagnóstico a tiempo.

No se puede descartar la posibilidad de falsos negativos en este estudio, considerando

que no todos los recién nacidos con *T. gondii* producen anticuerpos IgM, ya que únicamente entre el 50-75% se les detecta al nacer, así también influye el momento de la infección y la activación del sistema inmune del feto (Lebech et al., 1999; Petersen, 2007). Este estudio no contempló el seguimiento de los niños a fin de evidenciar si con el tiempo se desarrolla alguna secuela de la infección, lo que es probable hubiera permitido la detección de más casos de infección, ya que hay estudios que indican que el ascenso significativo de títulos IgG en muestras pareadas es indicio de infección aguda, por lo que se recomienda evaluar al recién nacido de una madre positiva, tanto clínica como serológicamente, con determinaciones de IgG, IgM e IgA. La persistencia de IgG al año confirma la infección prenatal (Durlach et al., 2008b). Otros estudios han señalado que la infección adquirida por vía congénita puede manifestarse al nacimiento o varios años después (Lebech et al., 1999).

Para que el análisis de muestras de este estudio tuviera validez, se realizó control de calidad interno y externo en cada proceso. Como controles internos se utilizaron los que contenía el kit de ELISA usado para el proceso (CALBIOTECH INC® Toxoplasma IgM), además de controles positivos realizados con sueros que contenían anticuerpos IgM anti *T. gondii* y controles negativos de sueros sin presencia de anticuerpos IgM para *T. gondii* confirmados. Para el control de calidad externo, se participó en el programa para tamizaje neonatal de toxoplasmosis del CDC en Estados Unidos de América. En ambos controles de calidad se obtuvo resultados satisfactorios, validando así los análisis realizados.

En conclusión, la frecuencia de anticuerpos positivos IgM anti *T. gondii* en la muestra de centros hospitalarios fue de 0.2%. El tamizaje quedó establecido en los hospitales del estudio y el personal fue entrenado

para realizarlo, por lo que se recomienda a las autoridades de ambos hospitales continuarlo ya que permitirá la detección de los casos a tiempo pudiendo así prevenir el daño que puede causar al feto. Además, es importante señalar que la identificación de las embarazadas positivas a la infección permitirá instituir un tratamiento que será especialmente beneficioso para el niño.

Se recomienda además realizar un estudio de prevalencia de la infección por *T. gondii* en mujeres en edad fértil a nivel nacional o en la red hospitalaria nacional que permita establecer la importancia de ésta infección, el riesgo que representa para la población neonatal y que sirva de base para la toma de futuras medidas de control relacionadas con esta infección.

Agradecimientos

Al Instituto de Investigaciones Químicas y Biológicas por la donación de reactivos para realizar este estudio.

Referencias

- Ambroise-Thomas, P., Schweitzer, M., Pinon, J. M., & Thiebaugeorges, O. (2001). Prevention of congenital toxoplasmosis in France. Risk assessment. Results and perspectives of prenatal screening and newborn follow up]. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 185(4), Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11503357>
- Azofeifa Soto, R. (2010). Toxoplasmosis y embarazo. *Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica* LXVII.
- Díaz, M. (2013). *Adaptación y evaluación de un ensayo inmunoenzimático para la determinación de Toxoplasmosis neonatal* (Tesis de Licenciatura).

- Facultad de Ciencias Químicas y Farmacia, Universidad de San Carlos de Guatemala.
- Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10359408>
- Dunn, D., Wallon, M., Peyron, F., Petersen, E., Peckham, C., & Gilbert, R. (1999). Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet*, 353(9167), 1829–33. doi:10.1016/S0140-6736(98)08220-8
- McLeod, R., Kieffer, F., Sautter, M., Hosten, T., & Pelloux, H. (2009). Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? *Memorias Do Instituto Oswaldo Cruz*, 104, 320–344. doi:10.1590/S0074-02762009000200029
- Durlach, R., Kaufer, F., Carral, L., Freuler, C., Ceriotto, M., Rodriguez, M., Guarnera, E. (2008). Consenso Argentino de toxoplasmosis congenita. *Medicina (B. Aires)*, 68(1), 75–87.
- Montoya, J. G., & Liesenfeld, O. (2004). Toxoplasmosis. *Lancet*, 363, 1965–1976. doi:10.1016/S0140-6736(04)16412-X
- González-González N.L. y González L. (2003). Programas de prevención de la toxoplasmosis congenita. *Actitud Diagnóstica-Terapéutica*, 27(1), 37–52.
- Pereira, K. S., Franco, R. M. B., & Leal, D. A. G. (2010). Transmission of toxoplasmosis (*Toxoplasma gondii*) by foods. *Advances in Food and Nutrition Research*, 60, 1–19. doi:10.1016/S1043-4526(10)60001-0
- Jones, J. L., Lopez, A., Wilson, M., Schulkin, J., & Gibbs, R. (2001). Congenital toxoplasmosis: a review. *Obstetrical & Gynecological Survey*, 56, 296–305. doi:10.1097/00006254-200105000-00025
- Petersen, E. (2007). Toxoplasmosis. *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 12, 214–223. doi:10.1016/j.siny.2007.01.011
- Kaye, A. (2011). Toxoplasmosis: Diagnosis, treatment, and prevention in congenitally exposed infants. *Journal of Pediatric Health Care*, 25, 355–364. doi:10.1016/j.pedhc.2010.04.008
- Remington, J. S., Thulliez, P., & Montoya, J. G. (2004). Recent developments for diagnosis of toxoplasmosis. *Journal of Clinical Microbiology*, 42(3), 941–5. Recuperado de <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender>.
- Lebech, M., Andersen, O., Christensen, N. C., Hertel, J., Nielsen, H. E., Peitersen, B., Petersen, E. (1999). Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment. Danish Congenital Toxoplasmosis Study Group. *Lancet*, 353(9167), 1834–7.
- Schmidt, D. R., Hogh, B., Andersen, O., Fuchs, J., Fledelius, H., & Petersen, E. (2006). The national neonatal screening programme for congenital toxoplasmosis in Denmark: results from the initial four years, 1999–2002. *Archives of Disease in Childhood*, 91(8), 661–665.