



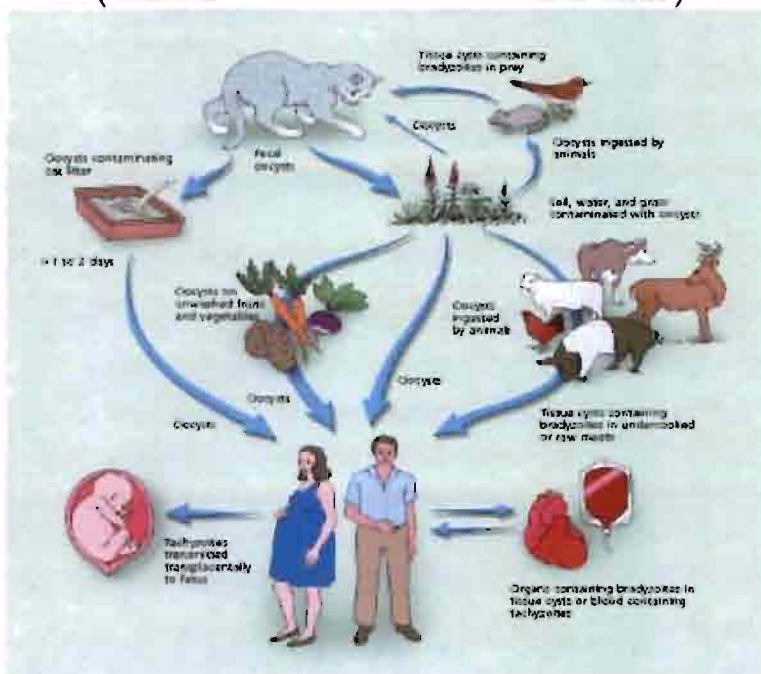
MINISTERIO DE SALUD
Y DEPORTES



INSTITUTO NACIONAL DE LABORATORIOS DE SALUD
UNIDAD DE PARASITOLOGÍA Y ENFERMEDADES TROPICALES
PROYECTO DE LUCHA CONTRA LAS GRANDES ENDEMIAS
FICHA N°7

INFORME FINAL

PROYECTO DE PREVENCIÓN TERCIARIA DE LA TOXOPLASMOSIS
CONGÉNITA EN LA CIUDAD DE LA PAZ: BÚSQUEDA DE IgM
ESPECÍFICAS MEDIANTE TAMIZAJE NEONATAL
(NOVIEMBRE 2006- MARZO 2008)



Institut de recherche
pour le développement

INSTITUCIÓN COOPERANTE :

INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DEVELOPPEMENT
INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN PARA EL DESARROLLO-FRANCIA
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN "SALUD DE LA MADRE Y DEL NIÑO"

LA PAZ - BOLIVIA
AÑO 2008

**PROYECTO DE PREVENCIÓN Terciaria de la Toxoplasmosis
Congénita en la Ciudad de La Paz: Búsqueda de IgM Específicas
por Tamizaje Neonatal
(Marzo 2007 - Marzo 2008)**

INSTITUCION RECTORA :

INLASA (Instituto Nacional de Laboratorios de Salud)

Financiamiento: Proyecto de Lucha Contra las Grandes Endemias

Investigadores Principales:

Silvia Ramírez

Unidad de Parasitología

Jefe de Laboratorio

INLASA (Instituto Nacional de Laboratorios de Salud)

Rafael Zubieta, #1889, Miraflores, La Paz, Bolivia

591-22 22 19 01

José Antonio Santalla

Unidad de Parasitología

Resp. de Toxoplasmosis

INLASA (Instituto Nacional de Laboratorios de Salud)

La Paz - Bolivia

Co - Investigadores:

Edy Espinoza

Unidad de Parasitología

Bioquímico

INLASA (Instituto Nacional de Laboratorios de Salud)

La Paz, Bolivia

Patricia Oporto

Unidad de Parasitología

Bioquímica

INLASA (Instituto Nacional de Laboratorios de Salud)

La Paz - Bolivia

Lourdes Torres

Unidad de Parasitología

Técnica Superior

INLASA (Instituto Nacional de Laboratorios de Salud)

La Paz, Bolivia

Victor Balboa
Unidad de Parasitología
Técnico superior
INLASA (Instituto Nacional de Laboratorios de Salud)
La Paz, Bolivia

Personal de las Unidades de Laboratorio, Trabajo Social y Pediatría
Hospital Materno Infantil de la Caja Nacional de Salud CNS
La Paz, Bolivia

Asesor y Colaboradores:

Laurent Brutus
Unidad de Investigación "Salud de la madre y del niño en medio tropical"
IRD (Instituto de Investigación para el Desarrollo, Francia)
CP 9214, La Paz, Bolivia
591-22 22 19 01

Gabriela Romero
Estudiante de Bioquímica
UMSA (Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Bioquímicas)
La Paz, Bolivia

Instituciones responsables:

Instituto Nacional de Laboratorios de Salud (INLASA)
Unidad de Parasitología
La Paz, Bolivia

Hospital Materno-Infantil CNS
La Paz, Bolivia

Hospital Municipal Modelo Corea
El Alto, La Paz, Bolivia

Hospital La Paz
La Paz, Bolivia

Institución de Apoyo y asesoramiento técnico:

Instituto de Investigación para el Desarrollo (IRD-Francia)
La Paz, Bolivia

Fecha de inicio de la investigación:

Noviembre de 2006

Responsabilidades del equipo

Investigadores: diseño del estudio, capacitación, análisis de datos y redacción de los informes.

Co - investigadores y Colaboradores: apoyo técnico y logístico.

Equipo clínico de los hospitales:

Médico pediatra: Apoyo en toma de muestra y en el llenado de la hoja de encuesta, seguimiento de los casos congénitos y supervisión del tratamiento.

Enfermería: Apoyo en el llenado de la hoja de encuesta, toma de muestra (sangre de talón en papel filtro) y orientación a la madre sobre el estudio.

Equipo laboratorial del INLASA:

Personal de laboratorio: diagnóstico serológico (FEIA, ELISA, ISAGA, Western Blot).
Elaboración de listas de resultados.

Equipo laboratorial del Hospital:

Personal de laboratorio: Toma de muestra (Neonatal).

LOCALIZACION DE LA INVESTIGACION

Este proyecto se desarrollará en la ciudad de La Paz e incluirá todo los nacimientos vivos que ocurrieran en los Hospitales señalados entre Noviembre 2006 a Marzo del 2008.

El INLASA es el nivel rector nacional de la Red de Laboratorios del Ministerio de Salud y Deportes. Tiene como objetivos; organizar la red nacional de laboratorios, contribuir a su mejoramiento, apoyar a la capacitación de los recursos humanos, implementar un sistema de gestión de calidad, desarrollar un sistema de información unificado, apoyar al sistema de vigilancia epidemiológica e implementar la investigación aplicada.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La toxoplasmosis es una zoonosis y una de las infecciones más frecuentes en los humanos en todo el mundo. Cuando una gestante sufre una infección aguda por *Toxoplasma gondii* puede transmitirla al feto. Si el feto se infecta, la enfermedad puede ser tan grave como para causar la muerte o graves alteraciones en la vida postnatal, o cursar como una infección subclínica.

El ciclo vital del *Toxoplasma gondii* es bien conocido. La multiplicación sexual del parásito tiene lugar en el intestino del gato, que es el huésped definitivo, los demás animales que parasita son

huéspedes intermediarios, incluidos los humanos. Una vez que se completa el ciclo reproductivo en las vellosidades del íleo del gato, se inicia la eliminación masiva de ooquistes con las heces. Estos ooquistes contaminarán la tierra, frutas y verduras a través de los cuales se infectarán por ingesta directa tanto a animales como a humanos que formarán en sus tejidos quistes con bradizoitos. La ingesta de carnes crudas o poco cocinadas infectadas por estos quistes constituye a su vez una vía de infección para los humanos. También es posible que se produzca la infección por la ingesta de alimentos contaminados por vectores de transmisión de los ooquistes (moscas, cucarachas...) o por el contacto entre la mano, contaminada por la manipulación de carnes, alimentos, o tierra con ooquistes, y la mucosa bucal. Además, existe un mecanismo de transmisión vertical entre la madre que sufre una primoinfección por *Toxoplasma* durante el embarazo y el producto de la gestación con la posibilidad de obtener un recién nacido afecto de toxoplasmosis congénita.

Salvo en casos de grave depresión inmunológica, únicamente existe riesgo de transmisión vertical durante la primoinfección materna. La infección aguda cursa en la mayoría de los casos de forma asintomática, ocasionalmente puede presentarse un cuadro inespecífico con fiebre, malestar general y linfadenopatías, de forma que pasará desapercibida en la gestante.

Para que el feto se infecte es necesario que el parásito infecte la placenta y la atraviese. El riesgo de afectación fetal está en relación directa con el momento en que la madre contraiga la enfermedad. Si la infección ocurre en el primer trimestre las lesiones van a ser mucho más graves en el feto pero el riesgo de transmisión es bajo. Por el contrario, en la última etapa de la gestación la primoinfección materna por *Toxoplasma* conlleva un alto riesgo de transmisión fetal, si bien la gravedad de las lesiones que provoca el *Toxoplasma* en el feto va a ser mucho menor y la mayoría de los casos congénitos son asintomáticos (Remington *et al.*, 2006).

En las décadas de los setenta y ochenta se pusieron en marcha en algunos países de Europa (Francia en 1978, Bélgica en 1985) programas de prevención primaria y secundaria de la toxoplasmosis congénita. No existen dudas en cuanto a la conveniencia de recomendar las medidas higiénicas y normas culinarias que permiten prevenir la infección de la gestante no inmune por *Toxoplasma* (Breugelmans *et al.*, 2004), pero en cambio existen grandes controversias sobre la oportunidad de implantar programas de prevención secundaria de la toxoplasmosis congénita como medida de Salud Pública (Gilbert & Peckham, 2002; Kim, 2006). Distintos gobiernos, han revisado muy recientemente este problema y después de estudiar las características de la enfermedad y de su población han desestimado la realización de los mismos optando, en el caso de Dinamarca (Lebech *et al.*, 1999), de Suecia (Evengard *et al.*, 2001), de Suiza (Signorell *et al.*, 2006), de Polonia (Paul *et al.*, 2000) y de Brasil (Camargo Neto *et al.*, 2000, Carvalheiro *et al.*, 2005) por la posibilidad, recientemente surgida, de realizar prevención terciaria mediante el análisis de las muestras de talón obtenidas en papel secante de forma sistemática en todos los recién nacidos para el tamizaje de metabolopatías. En Estados Unidos, no se realiza el cribado sistemático de la toxoplasmosis, pero ante la inexistencia de una política nacional algunos estados han optado también por la realización del tamizaje sistemático de esta infección en los neonatos (Guerina *et al.*, 1994).

FUNDAMENTO TEORICO

Prevención primaria

La prevención primaria de la primoinfección por *Toxoplasma* consiste en prevenir la enfermedad eliminando los distintos factores de riesgo de contraer el parásito. En un estudio de caso-control realizado en 6 países europeos, 30 a 63% de los casos de seroconversión en mujeres embarazadas son relacionados con el consumo de carnes crudas o poco cocidas y entre 6 y 17% al contacto directo con suelo o al consumo de verduras provenientes de suelos contaminados por ooquistes (Cook *et al.*, 2000). Otros estudios encuentran también estos factores de riesgo (Kapperud *et al.*, 1996; Boyer *et al.*, 2005). El contacto directo con un gato no ejerce mucha influencia ya que los gatos infectados excretan los ooquistes sólo durante las 2 semanas de su vida en las que se infectan por primera vez. Al contrario, los millones de ooquistes así liberados en el suelo son infectantes durante muchos meses, incrementando el riesgo de contraer la enfermedad por esta vía.

En la Tabla I se recogen las medidas destinadas a prevenir la primoinfección por *Toxoplasma* de las gestantes, y por tanto la toxoplasmosis congénita.

Tabla : Prevención primaria de la toxoplasmosis: Recomendaciones para evitar la infección durante el embarazo.

Gatos <ul style="list-style-type: none">• Las embarazadas deben evitar el contacto con los gatos y con los materiales que puedan estar contaminados con sus heces. Si no es posible debe utilizar guantes.
Carne <ul style="list-style-type: none">• No ingerir carne cruda o poco cocinada.• Utilizar guantes cuando se manipule carne cruda, o lavarse las manos después de hacerlo.• Evitar durante la manipulación de la carne cruda el contacto de las manos con la mucosa de la boca o los ojos.• Mantener perfectamente limpios los utensilios que se utilicen para preparar la carne.
Vegetales <ul style="list-style-type: none">• Usar guantes siempre que se tenga contacto con tierra, en el campo, huerto, jardín, etc.• Lavar muy bien las verduras y frutas que se consuman crudas.• Utilizar guantes para manipular frutas y verduras crudas o lavarse las manos después de hacerlo.• Evitar durante la manipulación de las frutas y verduras el contacto de las manos con la mucosa de la boca o los ojos.

Las medidas de prevención primaria son eficaces para reducir la incidencia de la primoinfección por toxoplasmosis en mujeres embarazadas. Eso ha sido demostrado por un estudio realizado en Bélgica (Breugelmans *et al.*, 2004). En ausencia de medidas preventivas la incidencia de seroconversión en mujeres embarazadas fue de 1,43% entre 1979 y 1982. Cuando se empezó a informar las mujeres mediante una lista de recomendaciones entre 1983 y 1990, la tasa de seroconversión bajó a 0,53%. Y finalmente la tasa de seroconversión entre 1991 y 2001 fue solo de 0,09% con un programa de información y de clases especializadas dadas a las mujeres embarazadas durante los controles prenatales.

Se estima que aproximadamente dos tercios de los pacientes que desarrollan toxoplasmosis ocular en su vida han adquirido la infección después del nacimiento y tan solo un tercio congénitamente (Gilbert & Stanford, 2000). Por lo tanto, los programas de prevención primaria podrían ser más eficaces dirigidos a toda la población y no solo a la población de las mujeres embarazadas susceptibles (Gilbert & Peckham, 2002).

Prevención secundaria

La prevención secundaria de la toxoplasmosis congénita conlleva la puesta en marcha de programas de cribado de la infección materna aguda, la profilaxis farmacológica de la transmisión al feto en los casos en los que ésta se demuestre, el diagnóstico de la posible infección fetal y en su caso la instauración de tratamiento específico prenatal.

Los requisitos para considerar si un programa de cribado es útil y aplicable a la población han sido expuestos y aceptados desde hace varias décadas.

1.- El proceso que se pretende diagnosticar tiene que constituir un problema sanitario importante.

La seroprevalencia en mujeres embarazadas es de aproximadamente 60% en Buenos Aires (Argentina), Santiago (Chile), Armenia (Colombia), Ciudad de Panamá (Panamá) o en la Isla de la Guadalupe (Caribe) (Remington *et al.*, 2006). En varios lugares de Brasil, la seroprevalencia en mujeres embarazadas oscila entre 60 y 80% (Camargo Neto *et al.*, 2000; Carvalheiro *et al.*, 2005).

La incidencia de toxoplasmosis congénita oscila entre 0,8 en los Estados Unidos de América y 10 por 10 000 nacimientos vivos en Francia (Gilbert & Peckham, 2002). En Brasil la tasa de incidencia ha sido estimada a 3 por 10 000 nacimientos vivos (Camargo Neto *et al.*, 2000; Carvalheiro *et al.*, 2005), mientras que en las ciudades de México (México) y Armenia (Colombia) esta tasa de incidencia podría sobrepasar los 20 por 10 000 nacimientos vivos (Vela-Amieva *et al.*, 2005; Gallego-Marin *et al.*, 2005).

Es probable que las tasas de seroprevalencia en mujeres embarazadas y de incidencia de toxoplasmosis congénita en Bolivia varíen mucho según la altura y las regiones ecológicas, siendo en el oriente del país comparables a las de Brasil.

Por lo tanto, es muy probable que la toxoplasmosis congénita en Bolivia constituya un real problema de salud pública.

2.- Debe conocerse correctamente la historia natural de la enfermedad.

Para que se produzca la transmisión materno-fetal de la toxoplasmosis la madre tiene que sufrir una primoinfección que condicione la infección de la placenta, paso obligatorio para que el *Toxoplasma* alcance al feto por vía sanguínea. Existe una correlación virtualmente perfecta entre la infección placentaria y la presencia de infección en el recién nacido. La frecuencia con la que puede demostrarse la presencia del parásito en la placenta depende del trimestre del embarazo en que ocurre la infección en la gestante. Se estima a un promedio de 29% [25 - 33] la tasa de transmisión materno-fetal (Dunn *et al.*, 1999).

La posibilidad de que se produzca una toxoplasmosis congénita se incrementa al avanzar la edad gestacional (Remington *et al.*, 2006). Se estima un riesgo de transmisión materno-fetal del 6% a 13 semanas de gestación, 40% a 26 semanas y 72% a 36 semanas de amenorrea (Dunn *et al.*, 1999). Sin embargo, el grado de afectación del feto y del recién nacido evoluciona de forma inversa (Dunn *et al.*, 1999). La enfermedad es más grave si el feto se infecta en etapas tempranas

de la gestación produciéndose abortos, muertes fetales o cuadros con graves secuelas neonatales (61% de riesgo de signos clínicos a 13 semanas de amenorrea), mientras que la infección cursa en muchos casos de forma subclínica cuando se produce en gestaciones avanzadas (25% y 9% de riesgo de signos clínicos a 26 y 36 semanas de gestación respectivamente). Estos autores estiman así que el riesgo de padecer de signos clínicos precoces y la posibilidad de sufrir complicaciones importantes de toxoplasmosis congénita son mayores (10%) cuando la infección se contrajo entre 24 y 30 semanas de amenorrea, siendo de sólo 5% antes de 12 o después de 36 semanas (Dunn *et al.*, 1999).

La infección congénita por *Toxoplasma gondii* suele presentarse según cuatro formas distintas: enfermedad neonatal, enfermedad severa o moderada en los primeros meses de vida, secuela en la infancia o adolescencia de una infección no diagnosticada y infección subclínica (Remington *et al.*, 2006).

El número de neonatos infectados congénitamente que nacen asintomáticos o con síntomas inespecíficos constituyen la gran mayoría de los casos, en torno al 85% actualmente. Se reporta hasta 25% de signos clínicos en niños tratados a los 6 o 7 años de vida (Guerina *et al.*, 1994; Lebech *et al.*, 1999; Gras *et al.*, 2001; Wallon *et al.*, 2004). En cohortes históricas de niños no tratados, se reportaba hasta 80% de signos clínicos (Wilson *et al.*, 1980; Koppe *et al.*, 1986). Las lesiones más frecuentes son las calcificaciones intracraneales y la coriorretinitis pero la triada de Sabin (presencia conjunta de calcificaciones intracraneales, hidrocefalia y coriorretinitis) es ahora poco frecuente. En un cohorte de 210 casos congénitos de menos un año de vida, se reportó 10% de formas severas (con compromiso neurológico), 35% de formas moderadas (con calcificaciones intracraneales y coriorretinitis) y 55% de formas subclínicas de las cuales en realidad el 40% presentaría signos clínicos al examinar meticulosamente a los niños (Couvreur *et al.*, 1984). Está aún por dilucidar en qué proporción van a presentar estos últimos niños secuelas posteriormente. Ha de tenerse en cuenta que la coriorretinitis por toxoplasmosis congénita puede manifestarse tardíamente, incluso en la vida adulta.

3.- Tiene que existir una prueba de detección eficaz de la enfermedad, aceptable para la población.

El diagnóstico de toxoplasmosis durante el embarazo se basa en la realización del tamizaje sistemático de la infección materna mediante pruebas serológicas que determinen su situación inmunitaria frente al parásito. La presencia de IgG específica se considera indicativa de que existe inmunidad frente al *Toxoplasma*. Si no existe inmunidad la gestante tiene riesgo de contraer la infección y debe ser seguida periódicamente (cada mes o 3 meses) para detectar posibles seroconversiones indicativas de infección aguda. En los casos en que los títulos de IgG obtenidos resultan en la primera prueba muy altos es necesario repetir la determinación realizando pruebas paralelas con el suero original y el obtenido 15-30 días más tarde.

La duración de la respuesta IgM específica en mujeres embarazadas cursando una primoinfección por el *Toxoplasma* podría alcanzar 13 meses en promedio, siendo de casi 2 años para 27% de las mujeres (Gras *et al.*, 2004). Las pruebas de avidéz de los anticuerpos IgG frente al *Toxoplasma* ofrecen una nueva posibilidad diagnóstica y al parecer permiten establecer la cronología de la infección con un margen de error aceptable. La baja avidéz de la IgG se relaciona con una infección reciente, y la alta avidéz con una inmunidad antigua (Jenum *et al.*, 1997; Liesenfeld *et al.*, 2001).

Recientemente, un estudio multicéntrico europeo ha permitido establecer que la mejor opción para el diagnóstico de infección aguda es la combinación de una prueba de búsqueda de IgM en primera línea mediante la técnica ISAGA (Immunsorbent Agglutination Assay) seguido de la realización de una prueba de avidez de los anticuerpos IgG frente al *Toxoplasma*, alcanzando niveles de sensibilidad (95%) y especificidad (99%) aceptables (Roberts *et al.*, 2001). Esta estrategia de diagnóstico es utilizada en Brasil con buenos resultados (Reis *et al.*, 2006).

Aún aceptando que la sensibilidad y especificidad de las determinaciones que han de llevarse a cabo para detectar la primoinfección materna por el *Toxoplasma* sean altas, el VPP de las mismas será escaso en función de la baja incidencia de primoinfecciones en la población gestante (Wallon *et al.*, 1999).

4.- Debe contarse con pruebas de diagnóstico *in utero* de la infección congénita.

La ecografía no es un procedimiento eficaz para el diagnóstico, aunque es posible detectar diferentes tipos de afectación, incluso las imágenes consideradas como más características (hidrocefalias, calcificaciones cerebrales...), no son patognomónicas. Las lesiones detectables ecográficamente se presentan únicamente en los casos más graves que son los menos frecuentes. Usualmente estos signos de compromiso neurológico no son reportados antes de 22 a 24 semanas de gestación. La presencia conjunta de estos signos ecográficos y de una infección fetal comprobada suele indicar la posibilidad de una terminación del embarazo.

En los últimos años la incorporación de técnicas que recurren a la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para detectar la presencia del *Toxoplasma* en líquido amniótico ha supuesto un gran avance en el diagnóstico de la infección fetal. Pero ha de tenerse en cuenta que existe gran variabilidad en los procedimientos y resultados de PCR entre distintos laboratorios, lo que resalta la necesidad de una armonización de los protocolos (Pelloux *et al.*, 1998). La amniocentesis resulta un procedimiento aceptable (con un riesgo de muerte fetal de 0,9%) y la sensibilidad (64% [53 - 75]) y especificidad (100%) de las determinaciones de PCR parecen ser altas, por lo que actualmente es la técnica de elección para el diagnóstico de la infección fetal por *Toxoplasma* (Romand *et al.*, 2001; Teixeira *et al.*, 2002).

La confirmación de la infección por *Toxoplasma gondii* en el feto hace que a las madres que tomaban espiramicina para prevenir la transmisión materno-fetal del *Toxoplasma* se les administre sulfadiacina + pirimetamina para curar la infección congénita.

5.- Debe contarse con tratamientos prenatales eficaces de la infección congénita.

Aunque existen múltiples referencias sobre la eficacia de la espiramicina para reducir el riesgo de transmisión materno-fetal de la infección y de que la administración de una terapia combinada con ciclos de espiramicina y/o sulfadiacina + pirimetamina disminuye la gravedad de la afectación en los casos de infección fetal, no existe actualmente evidencia científica de la eficacia de estos tratamientos.

De la revisión sistemática de los estudios que comparan el estado de los niños procedentes de gestantes con toxoplasmosis agudas según recibieran o no tratamiento, en la que se incluyen un total de 2591 artículos, se obtiene que únicamente 9 artículos cumplieron los criterios mínimos de diseño. Cinco estudios demuestran un descenso significativo en la transmisión de la enfermedad a los recién nacidos de madres tratadas y en cuatro de las publicaciones seleccionadas no se observó reducción de las infecciones neonatales (Wallon *et al.*, 1999; Peyron

et al., 1999). Los resultados de un estudio multicéntrico que se publica simultáneamente contribuyen a incrementar las dudas existentes sobre la efectividad del tratamiento farmacológico en la disminución de la tasa de transmisión de la infección de la madre al feto, aunque sí se demuestra una reducción significativa en la tasa de secuelas entre los recién nacidos infectados (Foulon *et al.*, 1999).

Más recientemente, varios estudios de cohortes han fallado en demostrar un impacto de cualquier tratamiento prenatal (espiramicina y/o sulfadiacina + pirimetamina) sobre la tasa de transmisión materno-fetal (Gilbert *et al.*, 2001a; EMSCOT, 2003) y/o sobre el riesgo de ocurrencia de lesiones oculares o intracraneales (Gras *et al.*, 2001; Gilbert *et al.*, 2001b). Un solo estudio menciona la reducción del riesgo de lesiones intracraneales cuando el tratamiento prenatal ha sido administrado dentro de las 4 semanas que siguen la seroconversión en comparación con una administración más tardía del tratamiento (Gras *et al.*, 2005). No existe semejante observación para el riesgo de ocurrencia de lesiones oculares. Tampoco existen pruebas de la superioridad de la espiramicina o de la combinación sulfadiacina + pirimetamina para el tratamiento prenatal de las infecciones congénitas. Además, no se sabe si existe una fase de latencia entre las infecciones maternas y fetales, por lo tanto se ignora si, después de haber diagnosticado la infección fetal, el tratamiento prenatal no sería instituido demasiado tarde para prevenir la transmisión materno-fetal.

Estos estudios de cohortes padecen de dificultades metodológicas y de numerosos sesgos que limitan la posibilidad de evaluar correctamente los efectos del tratamiento prenatal de la toxoplasmosis congénita (Thiébaud *et al.*, 2006). Además la administración de la combinación sulfadiacina + pirimetamina puede producir varios efectos adversos. Así es imprescindible la realización de estudios clínicos controlados y aleatorizados para documentar los efectos del tratamiento prenatal y justificar su uso sistemático dentro de un programa de prevención secundaria.

6.- Debe contarse con pruebas de diagnóstico postnatal de la infección congénita.

Aproximadamente el 70% de los niños nacidos de madres infectadas no desarrollarán la infección congénita (Dunn *et al.*, 1999). Por lo tanto es imprescindible asegurarse lo antes posible del diagnóstico de infección congénita para evitar tratamientos no necesarios. El criterio de referencia para comprobar la infección congénita en los niños es la persistencia de los anticuerpos IgG frente al *Toxoplasma* a los 12 meses de vida (Leven *et al.*, 1996). A parte de este criterio, la búsqueda neonatal de los anticuerpos IgM específicos del *Toxoplasma* constituye un método alternativo reconocido ya que tiene una sensibilidad de 85% en niños nacidos de madres no tratadas durante el embarazo (Lebech *et al.*, 1999) y de 73% en niños nacidos de madres tratadas (Wallon *et al.*, 1999).

7.- Debe contarse con un tratamiento postnatal eficaz de la infección congénita.

Existe un consenso sobre la necesidad de administrar un tratamiento a base de sulfadoxina o sulfadiacina + pirimetamina durante el primer año de vida de los recién nacidos infectados para prevenir la ocurrencia de nuevas lesiones oculares o de complicaciones neurológicas. Un estudio reciente ha demostrado la superioridad del tratamiento específico administrado durante 12 meses en comparación con la ausencia de tratamiento para reducir la aparición de nuevas lesiones oculares y de problemas neurológicos o auditivos (McLeod *et al.*, 2006).

8.- El beneficio obtenido debe superar a los posibles daños que conlleve el cribado.

Se ignora el impacto poblacional que pueden tener los programas de cribado prenatal de la toxoplasmosis, el número de casos que se pueden prevenir o el número de abortos de fetos sanos que pueden generar. No han sido bien establecidos los efectos secundarios que pueden derivarse de los tratamientos prolongados administrados a la madre-feto y al recién nacido. El daño psicológico y la angustia que puede derivarse del cribado prenatal de la toxoplasmosis son también difícilmente evaluables.

9.- El programa de cribado ha de ser coste-efectivo.

Es imposible calcular el coste-efectividad del tamizaje prenatal de la toxoplasmosis congénita en Bolivia porque incluso se ignora la incidencia de la enfermedad, pero tampoco se han realizado cálculos objetivos en los países en los que sí se ha determinado y realizan sistemáticamente prevención secundaria de esta infección. La relación costo-beneficio del cribado prenatal de la toxoplasmosis no ha sido considerada hasta la fecha de forma estricta, ni siquiera en los países que tienen implantados estos programas en función de la incidencia de la enfermedad que padecen, porque, al igual que ocurre con los cálculos de impacto y magnitud de la enfermedad, no se conocen con exactitud los datos necesarios para llevarlo a cabo (riesgo de infección congénita clínica, efectividad del tratamiento, efectos secundarios, daño psicológico asociado, etc.). El amplio margen de variación de los parámetros en los que se fundamentan los cálculos dificulta la realización de los mismos y hace que los posibles resultados obtenidos deban de ser interpretados con cautela.

Prevención terciaria

La prevención terciaria de la toxoplasmosis congénita se realiza mediante el tamizaje de la existencia de infección en los recién nacidos, ya que más del 85% de los casos cursan de forma asintomática, con el fin de instaurar un tratamiento que permita mejorar, o evitar, las secuelas de la infección en los niños afectados.

Esta posibilidad de abordar la prevención de la toxoplasmosis congénita fue considerada por primera vez en Massachussets y Nueva Inglaterra (EE.UU.), en una población de niños procedentes de gestantes en la que no se había realizado tamizaje de la toxoplasmosis durante la gestación (Guerina *et al.*, 1994). Se determinó la presencia de IgM e IgG en una serie de 635.000 muestras de sangre seca de talón recogida para el tamizaje sistemático de metabolopatías. La prueba resultó positiva en 100 niños, confirmándose la existencia de infección congénita en 52. En 2 casos existían datos clínicos sugestivos de infección, los 50 niños restantes se identificaron únicamente por la prueba de cribado. Pudieron evaluar a un total de 48 de estos niños, demostrando la existencia de afectación del sistema nervioso central o de la retina, no sospechada, en 19 de ellos (40%). Tras un año de tratamiento, únicamente un niño presentaba déficit neurológico, una hemiplejía atribuible a una lesión cerebral presente en el momento del nacimiento. Se pudo realizar el seguimiento oftalmológico de 39 niños en un periodo de 1 a 6 años. Cuatro (10%) manifestaron lesiones oculares. Concluyen que los programas de prevención terciaria de la toxoplasmosis permitirían identificar las infecciones subclínicas y tratarlas precozmente, con reducción del grado de afectación y secuelas a largo plazo.

Después de los programas pilotos de EE.UU, Dinamarca (Petersen & Eaton, 1999) implanta la práctica sistemática del cribado neonatal como medida gubernamental para prevenir la toxoplasmosis congénita. Esta decisión se toma en base a los resultados obtenidos en el estudio

danés en el que se determinó la presencia de IgM específica en las muestras de sangre seca de talón, a la vez que se detectaban las seroconversiones sufridas por las madres durante la gestación (Lebech *et al.*, 1999). En el estudio piloto se analizaron más de 21 000 tarjetas determinando IgM e IgG específicas y en el caso de que fueran positivas se identificaba el suero materno obtenido en el primer trimestre para investigar a las mujeres que habían sufrido una seroconversión. La sensibilidad de estas pruebas de cribado neonatal alcanzó el 78%, únicamente dos recién nacidos de madres que experimentaron seroconversión en la gestación tuvieron hijos con IgM negativa al nacer. El valor predictivo positivo fue 64%, valor que se considera excelente para la detección de una enfermedad rara (incidencia de alrededor de 3 cada 10 000).

Se concluye que los programas de tamizaje neonatal basados en la detección de anticuerpos específicos IgM permiten identificar entre el 75-85% de los casos de toxoplasmosis congénita, la mayoría asintomáticos. En Polonia se ha llevado a cabo un programa similar demostrando una sensibilidad de la prueba utilizada para el diagnóstico (ELISA para anticuerpos IgM específicos contra el *Toxoplasma* en muestras disecadas de sangre de talón en papel de filtro) del 86.7% (Paul *et al.*, 2000). A priori, los programas de cribado neonatal tendrían la ventaja sobre los de prevención secundaria de que se evitarían abortos de fetos sanos y la necesidad de recurrir a pruebas diagnósticas invasivas y a tratamientos prolongados de eficacia incierta que suponen una importante carga psicológica y angustia familiar. En contra estaría el hecho de que el cribado neonatal conlleva asumir un retraso en el inicio del tratamiento en los niños infectados. Se desconoce en qué medida este retraso podría tener un efecto adverso sobre la evolución de las lesiones existentes o la aparición de secuelas posteriores (Tabla II).

Tabla II.-Ventajas e inconvenientes de los programas de prevención terciaria, cribado neonatal de la toxoplasmosis congénita.

<p>Ventajas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bajo costo, prueba sencilla y aceptable. • Recogida de muestras sistematizada. • Agresividad nula para el recién nacido. • Escasa preocupación de la familia. • Aceptable eficacia diagnóstica de las pruebas. • Tratamiento efectivo.
<p>Inconvenientes</p> <ul style="list-style-type: none"> • Posibles diagnósticos falsos negativos (respuesta inmunitaria tardía del recién nacido). • No se realiza prevención de la transmisión materno-fetal. • Instauración tardía del tratamiento.

En varios países del mundo, los programas de prevención terciaria por tamizaje neonatal han demostrado ser eficaces para la detección de una enfermedad poco frecuente como en el caso de la toxoplasmosis congénita (Tabla III).

Tabla III.- Datos de prevalencia en mujeres embarazadas y de incidencia de toxoplasmosis congénita en recién nacidos según resultados de varios programas de tamizaje neonatal

País	Referencias	Prevalencia en mujeres embarazadas (%)	Incidencia por 10 000 nacimientos vivos
EE.UU.	Jara <i>et al.</i> , 2001 ; Jones <i>et al.</i> , 2003	14,9	0,8
Suecia	Evengard <i>et al.</i> , 2001	18,0	0,7
Dinamarca	Lebech <i>et al.</i> , 1999	27,8	4,2
Suiza	Signorell <i>et al.</i> , 2006	35,0 a 53,0	1,2 a 8,0
Polonia	Paul <i>et al.</i> , 2000 ; Paul <i>et al.</i> , 2001	43,7 a 58,9	5,5 a 10,7
Brasil	Mozzatto <i>et al.</i> , 2003 ; Carvalheiro <i>et al.</i> , 2005	48,5 a 61	3,3 a 8,0

JUSTIFICACIÓN

Vista la complejidad que ofrece la prevención, diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis congénita, es evidente que cada gobierno ha de determinar la política sanitaria a seguir en función de la incidencia de la enfermedad en el área correspondiente y de la infraestructura sanitaria de que se disponga para el correcto diagnóstico y tratamiento de los casos detectados.

Dentro de la organización sanitaria ha de existir un organismo que se ocupe específicamente de la valoración de los programas de cribado que puedan implantarse, analizando la evidencia, coordinando estudios, valorando resultados, proponiendo líneas de investigación y, en definitiva, emitiendo recomendaciones, guías clínicas y protocolos nacionales. Este es el papel del INLASA como cabecera de la Red Nacional de Laboratorios. De no hacerse así seguirán introduciéndose de forma parcial y paulatina prácticas médicas de utilidad incierta, delimitándose un mapa de servicios más en consonancia con costumbres e inclinaciones personales que con una auténtica necesidad sanitaria.

OBJETIVOS DE INVESTIGACION

Objetivo general: - Probar un sistema piloto de cribado neonatal de la toxoplasmosis congénita (con tamizaje, diagnóstico confirmatorio y tratamiento de los recién nacidos con infección por *T. gondii*) en hospitales de la ciudad de La Paz y El Alto (Noviembre 2006 - Marzo 2008).

Objetivos específicos:

- determinar la prevalencia materna de la toxoplasmosis en tres hospitales de referencia en la ciudad de La Paz y El Alto,
- determinar la prevalencia de la toxoplasmosis congénita en tres hospitales de referencia en la ciudad de La Paz y El Alto.

METODOLOGIA

Variables

La prevalencia indica el número de casos existentes en una población. De manera específica, la prevalencia (P) es la proporción de una población que tiene la enfermedad que interesa en un periodo particular. Este valor se calcula dividiendo el número de individuos afectados existentes o casos (C), entre el número de personas en una población (N):

$$P = \frac{C}{N} .$$

En el caso que nos interesa, el número de personas (N) será el universo de los recién nacidos o de sus madres durante 4 meses. Los casos (C) serán los recién nacidos o de sus madres seroreactivos para la toxoplasmosis.

La sensibilidad de una prueba de diagnóstico se describe como el porcentaje de personas con la enfermedad de interés que tienen resultados positivos en la prueba. Se calcula de la siguiente forma:

$$Se = \frac{\text{positivos verdaderos}}{\text{positivos verdaderos} + \text{negativos falsos}} \times 100 .$$

La especificidad se define como el porcentaje de personas sin la enfermedad de interés que tienen resultados negativos en esa prueba. Se calcula de la siguiente forma:

$$Sp = \frac{\text{negativos verdaderos}}{\text{negativos verdaderos} + \text{positivos falsos}} \times 100 .$$

Metodología de diagnóstico

Suele realizarse el diagnóstico serológico de la toxoplasmosis en la mujer embarazada cuando existe un programa de tamizaje prenatal sistemático o cuando existen signos clínicos compatibles con una infección aguda o sospecha de infección congénita. En este caso el diagnóstico serológico se basa en títulos altos de anticuerpos IgG (por encima de 300 UI/ml) o en la seroconversión de estos anticuerpos en dos pruebas seguidas realizadas a 2-3 semanas de intervalo (Remington *et al.*, 2006). Un aumento significativo (más de 4 veces) del título de anticuerpos IgG entre las dos muestras procesadas en paralelo, es diagnóstico de certeza de infección aguda. En la práctica y en ausencia de un programa de cribado prenatal, es poco frecuente encontrar una seroconversión debido a la falta de seguimiento durante el embarazo. En este caso se ha recomendado buscar la presencia no solamente de anticuerpos IgG pero también IgM en la sangre materna (mediante técnica de ELISA o ISAGA). La ausencia de IgM descarta la posibilidad de primoinfección materna. La persistencia de los anticuerpos IgM durante meses o incluso años, hace que esta determinación sea útil tan solo como cribado para localizar las posibles infecciones agudas. Otra técnica que suele tener utilidad para catalogar una infección aguda es el estudio de la avidéz de los anticuerpos IgG (Jenum *et al.*, 1997; Flori *et al.*, 2004). Los anticuerpos IgG de baja avidéz predominarían durante las 20 primeras semanas después de la infección mientras que el predominio de los IgG de alta avidéz sería indicativo de infección pasada. Recientemente se ha demostrado que la mejor alternativa para el diagnóstico de primoinfección por el *Toxoplasma* en la mujer embarazada consiste en la búsqueda de IgM mediante técnica ISAGA seguido por el estudio de la avidéz de los anticuerpos IgG (Roberts *et al.*, 2001).

Los anticuerpos maternos del tipo IgG son transferidos por la madre al feto, ya que atraviesan la barrera hematoplacentaria. En los recién nacidos no infectados, estos anticuerpos van disminuyendo progresivamente hasta desaparecer entre los 6 y los 12 meses de vida. En el recién nacido con toxoplasmosis congénita, el título de anticuerpos IgG frente a *T. gondii* puede aumentar progresivamente y, en cualquier caso, estos anticuerpos persisten detectables más allá de los 12 meses de vida. La detección de anticuerpos de tipo IgG entre los 6 y 12 meses de vida es diagnóstico de toxoplasmosis congénita (Remington *et al.*, 2006). El recién nacido con toxoplasmosis suele producir IgM específicas frente a *T. gondii* que pueden detectarse más tempranamente desde el nacimiento hasta los primeros 6 meses de vida. Mediante técnicas de fluoroinmunoensayo (FEIA) en muestras de sangre de talón recolectadas sobre papel filtro es posible detectar IgM en un 75 a 85% de los recién nacidos con toxoplasmosis congénita (Eaton *et al.*, 1996). Otras técnicas más complejas comparando perfiles de anticuerpos de la madre y del niño, como la inmunotransferencia sobre membranas (Immunoblotting o Western Blot), permiten detectar la aparición de anticuerpos IgG e IgM propios del niño hasta en el 90% de los casos de infección congénita (Rilling *et al.*, 2003; Tissot Dupont *et al.*, 2003; Gallego Marin *et al.*, 2005). Se ha descrito incluso la utilización de la prueba de avidéz de los anticuerpos IgG en muestras de sangre del recién nacido sobre papel filtro para el diagnóstico de toxoplasmosis congénita (Buffolano *et al.*, 2004).

Protocolo de tratamiento

El diagnóstico precoz de la toxoplasmosis congénita es esencial para iniciar cuanto antes el tratamiento de la infección. El tratamiento precoz y prolongado (durante un año) con pirimetamina + sulfadoxina o sulfadiazina evita la progresión de la enfermedad y la aparición de las formas tardías de la misma, y disminuye las secuelas (McLeod *et al.*, 2006). Existen muchos esquemas de tratamiento a base de esta combinación de drogas. Además se debe administrar una dosis de ácido fólico cada semana para prevenir la ocurrencia de la toxicidad hematológica. El ácido fólico es un elemento que se emplea para contrarrestar la pérdida de folatos por el efecto tóxico de algunos fármacos. Los folatos son componentes sanguíneos. El ácido fólico es la forma activa del ácido fólico y debe suplementarse siempre que se use pirimetamina. La toma cotidiana durante 12 meses de una dosis de pirimetamina + sulfadiazina ha sido propuesta por numerosos autores pero suele provocar muchos efectos adversos, especialmente toxicidad hematológica. La administración de una dosis combinada de pirimetamina + sulfadoxina permite espaciar las tomas cada quince días y disminuye los efectos adversos (Villena *et al.*, 1998). Se administran cada 15 días, 1,25 mg/kg de pirimetamina y 25mg/kg de sulfadoxina o sea 1/4 de comprimido por cada 5 kg de peso del niño.

Requisitos para el cribado de una enfermedad

Fundamentalmente, los criterios se pueden resumir en 5 puntos: *a)* la enfermedad da lugar a una morbilidad grave (mental y física) o una mortalidad, si no se diagnostica en el período neonatal; *b)* la enfermedad no se detecta clínicamente por un simple examen físico en el período neonatal; *c)* hay un tratamiento efectivo disponible; *d)* la enfermedad tiene una incidencia relativamente alta (> 1/10.000-15.000 recién nacidos), y *e)* hay un procedimiento analítico de cribado rápido, fiable y de bajo coste. Según estos criterios, la toxoplasmosis en la embarazada y el neonato es una enfermedad elegible para incluir en un programa de cribado, especialmente en el período neonatal.

TIPO Y DISEÑO GENERAL DEL ESTUDIO

Tipo del estudio

Se realizará un estudio de corte transversal en todos los nacimientos vivos ocurridos entre el mes de Marzo 2007 y el mes de Marzo del 2008 en el Hospital Materno-Infantil (CNS La Paz). La enfermedad será definida como los casos de toxoplasmosis congénita observados durante los diez meses de duración del estudio.

Desarrollo de actividades de diagnóstico

En el hospital participante (ciudad de La Paz)

Se realizarán para cada recién nacido, cuyas madres hayan aceptado ser parte del estudio, exámenes sistemáticos al nacimiento y en los primeros meses de vida. Se incluirán todos los nacimientos vivos ocurridos en el hospital. Se espera un número total de 7000 nacimientos.

Antes y después del alumbramiento, los equipos de Trabajo Social y Médico del servicio de neonatología y el equipo del INLASA, informarán a los padres o tutores de los objetivos y procedimientos de la investigación. Después de haber recibido en forma escrita el consentimiento escrito de los padres, llenarán la solicitud de examen de laboratorio. Se procederá al examen clínico del recién nacido según normas y procedimientos del establecimiento de salud. Para cada niño incluido en el estudio y teniendo en cuenta las posibilidades, el médico o la enfermera colectará información sobre el estado clínico del neonato (edad gestacional, peso al nacer, búsqueda de signos clínicos compatibles con la toxoplasmosis congénita tal como coriorretinitis, hidrocefalia o microcefalia, microftalmia, hepatoesplenomegalia,...) (figura n°1).

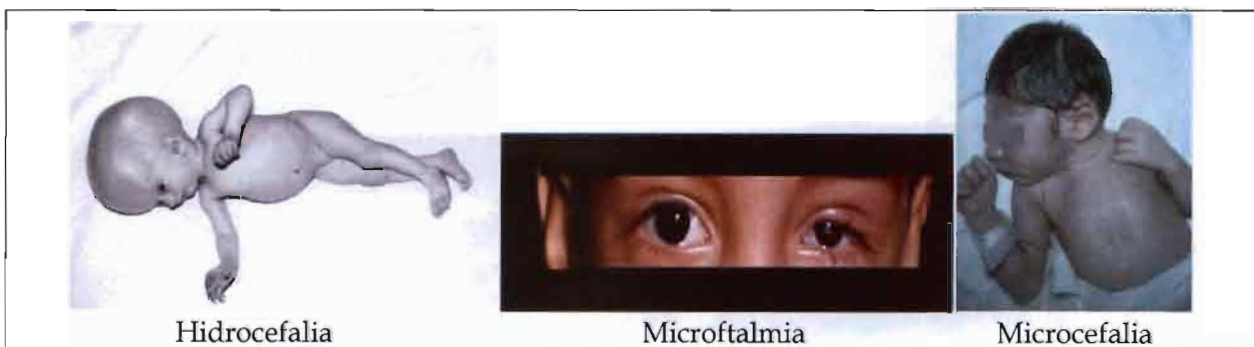
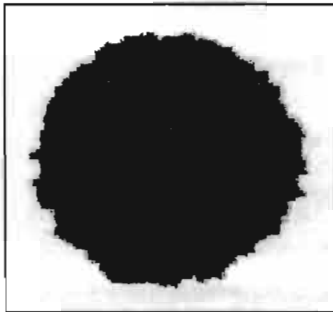


Figura n°1: Síntomas de toxoplasmosis congénita

La obtención de muestras de sangre sobre papel absorbente (S&S#903) está estandarizada y requiere seguir unas determinadas pautas, así como utilizar el material adecuado y específico para evitar, en la medida de lo posible, la obtención de muestras inaceptables. La extracción de sangre la deberá realizar exclusivamente personal sanitario y nunca los padres, para evitar muestras de baja calidad, tal y como se aprecia en la figura 2.



Deje que absorba una cantidad de sangre suficiente para llenar por completo el círculo preimpreso en el papel de filtro. Llene todos los círculos necesarios con sangre. No acumule capas sucesivas de gotas de sangre ni aplique sangre más de una vez al mismo círculo de obtención. Evite tocar las gotas de sangre o que éstas se rieguen.

Figura n°2: Buena calidad de la muestra de sangre en papel absorbente

Pocas horas antes del egreso o alta médica de la madre con su niño, el personal del INLASA o el personal del Hospital procederá a una toma de sangre del talón según los procedimientos establecidos y descritos a continuación (figura n°3).

De forma resumida, conviene recordar que antes de la punción se debe limpiar el área con una gasa empapada con alcohol y nunca utilizar derivados yodados. Después de la punción con lanceta estéril con punta < 2,4 mm o dispositivo capilar, se debe limpiar la primera gota de sangre con una gasa estéril, dejar que se forme una nueva gota grande de sangre y que ésta caiga sobre el papel absorbente, de forma que la sangre se absorba y llene el círculo por completo con una sola aplicación. Debe aplicarse la sangre solamente en uno de los lados del papel. Ambos lados deben ser examinados para asegurarse de que la sangre ha traspasado uniformemente el papel. De acuerdo con la metodología utilizada, son cinco círculos de sangre que deben ser rellenados. Debe evitarse tocar o manchar las gotas de sangre con agua, desinfectantes, jabones o alcohol, para evitar cualquier tipo de contaminación e interferencias. Dejar secar los círculos de sangre en una superficie horizontal plana no absorbente que esté seca y limpia, durante al menos 1 hora a temperatura ambiente (15-22 °C). Evitar la luz solar directa. Las muestras, una vez obtenidas, deben enviarse al laboratorio lo antes posible, a poder ser dentro de las 24 horas siguientes a la extracción.

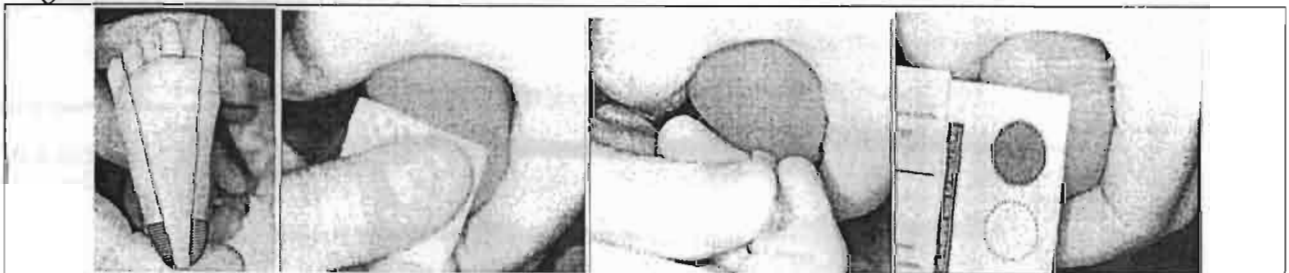




Figura n°3: Procedimientos de la toma de sangre en papel absorbente

En el laboratorio de parasitología del INLASA (ciudad de La Paz)

A la llegada de los papeles absorbentes al laboratorio, se procederá a la realización de la prueba de tamizaje que consiste en la búsqueda de IgM específicas de *Toxoplasma gondii*. Un círculo de 3mm de diámetro de papel absorbente con la sangre del neonato será cortado y procesado según requerimientos de la técnica de fluoroinmunoensayo (Neonatal *Toxoplasma gondii* IgM FEIA; AniLabsystems, Finlandia). Las muestras serán procesadas en duplicado. Todas las muestras cuyos valores serán encontrados superiores al punto de corte definido por el fabricante de la prueba, serán procesadas nuevamente por la misma técnica.

Los resultados negativos serán entregados en menos de una semana al equipo de laboratorio del hospital participante para su notificación respectiva a los padres de familia de los recién nacidos y al equipo médico.

En caso de positividad confirmada de la prueba de tamizaje, se informará del resultado al equipo médico del Hospital y a los padres de familia. Se procederá lo más antes posible a la convocación de la madre y del niño en el laboratorio del Hospital para realizar un control serológico. Se tomará una muestra de sangre venosa a la madre y al niño para luego realizar una prueba de inmunotransferencia sobre membranas que permitirá comparar los perfiles de anticuerpos de tipo IgG e IgM de la madre y del niño (*Toxoplasma* Western Blot IgG/IgM; LDBIO Diagnostics, Francia). En caso de una toxoplasmosis congénita, la prueba de inmunoblotting pondrá en evidencia IgG e IgM neosintetizados propios del niño. En caso de ser necesario, el laboratorio podrá realizar también una técnica de inmunocaptura (Toxo-ISAGA IgM; bioMérieux, Francia) para confirmar la presencia de IgM específicas.

Una vez utilizadas, las muestras de sangre en papel absorbente serán almacenadas a 4 °C para su conservación.

Desarrollo de actividades de tratamiento

Los niños congénitamente infectados se beneficiarán en forma gratuita del tratamiento y recibirán una dosis combinada de pirimetamina + sulfadoxina (Fansidar®; 1,25 mg/kg de pirimetamina y 25mg/kg de sulfadoxina cada 15 días durante un año + una dosis semanal de ácido fólico) otorgada y supervisada por la unidad de pediatría y neonatología del hospital participante. Los niños infectados serán también valorados clínicamente para buscar lesiones oculares, auditivas o neurológicas de toxoplasmosis congénita. Estos niños serán seguidos periódicamente para evaluar la buena tolerancia del tratamiento y la eficacia del mismo sobre la prevención de nuevas lesiones.

Análisis de viabilidad y factibilidad

El hospital seleccionado dispone del personal adecuado (laboratorio, enfermeras y médicos). El equipo INLASA/IRD proporcionará a los recursos humanos de este centro la capacitación necesaria en cuanto a las técnicas utilizadas en este protocolo.

Mediante el Proyecto de Lucha contra las Grandes Endemias, el laboratorio de parasitología del INLASA cuenta con los equipos e insumos necesarios para la investigación. Los recursos humanos del laboratorio de parasitología del INLASA han recibido la capacitación correspondiente en la utilización de estas nuevas técnicas de diagnóstico por parte del personal del IRD.

Aspectos éticos

A todas las pacientes se les solicitará su consentimiento firmado; en el caso de mujeres embarazadas menores de edad, serán los padres o tutores quienes otorguen dicho consentimiento. El equipo médico del Hospital explicará en detalle a los posibles voluntarios, los objetivos y procedimientos del estudio, así como sus derechos como voluntario en idioma castellano o propio del voluntario. Si están de acuerdo, se les solicitará que firmen el Formato de Consentimiento (modelo en anexo). En caso de incluir algunas personas analfabetas, se les pedirá su consentimiento verbal, la impresión de su huella digital del dedo pulgar de la mano derecha en el Formato de Consentimiento. Todos los sujetos recibirán copias de los Formatos de Consentimiento. Toda la información del sujeto será confidencial, en la medida de lo legalmente posible.

Cuando el paciente opte no participar en el estudio será evaluado por el personal del hospital en la manera acostumbrada.

Árbol de decisión

Toxoplasmosis: Estudio del recién nacido

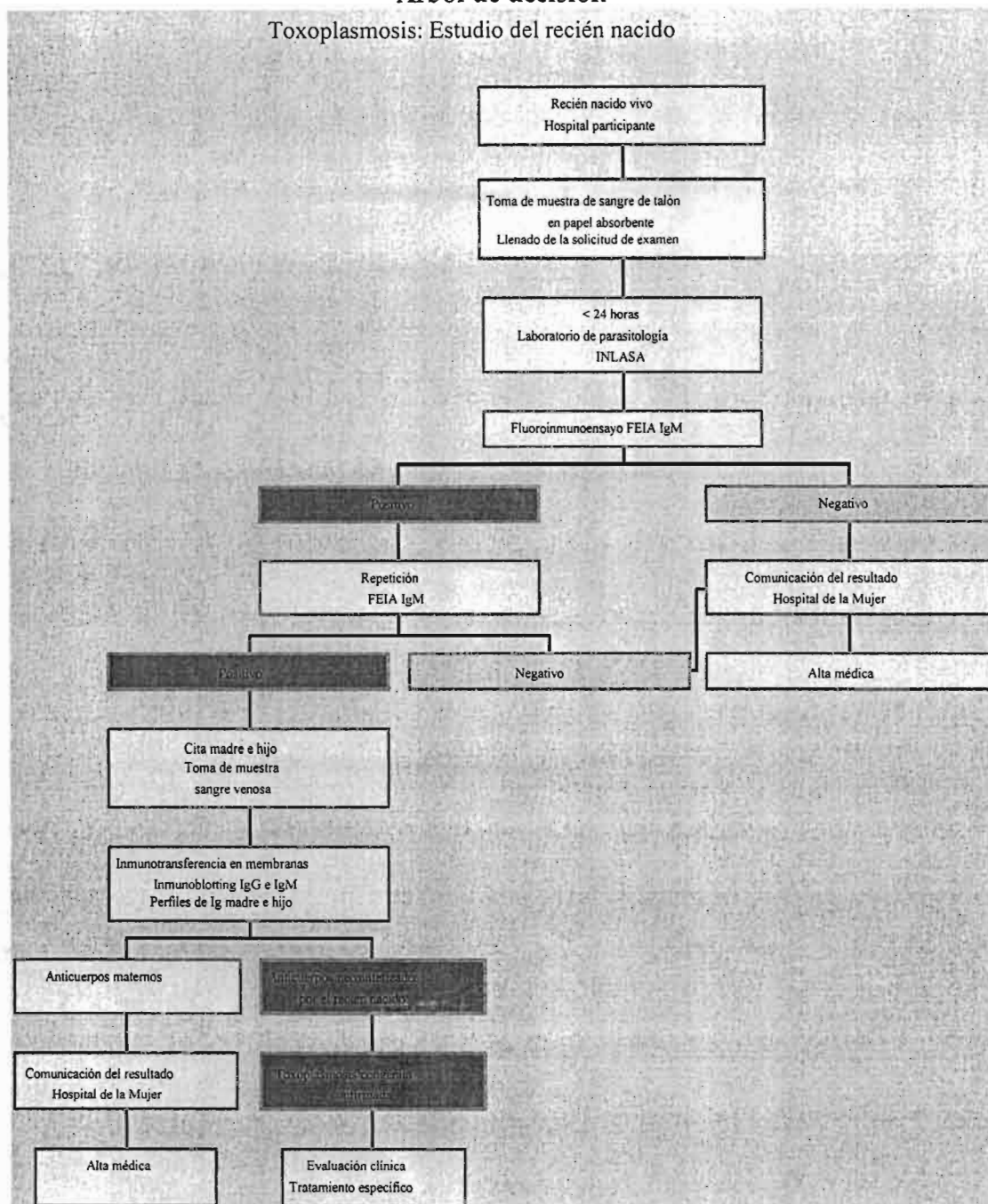


Figura n°4: Árbol de decisión

Análisis de datos

Los resultados serán analizados de forma coordinada con el equipo del Hospital y el laboratorio de parasitología del INLASA/IRD en La Paz mediante el programa de estadística STATA (versión 8) y Epi Info.

Compromisos adquiridos para la divulgación y utilización de los resultados de la investigación.

Los resultados de la investigación pertenecerán a las instituciones proponentes que se comprometen a difundirlos hacia el Ministerio de Salud y Deportes y al público en general mediante informes técnicos, artículos en revistas especializadas internacionales y comunicaciones en congresos nacionales e internacionales. El Ministerio de Salud y Deportes (INLASA) podrá utilizar esta información a fin de fortalecer las actividades de investigación y de vigilancia epidemiológica a la conclusión del presente estudio.

RESULTADOS CUALITATIVOS Y CUANTITATIVOS:

Marzo. 2007 a Marzo. 2008 HOSPITAL MATERNO INFANTIL CNS y

Noviembre 2006 a Diciembre 2007 Hospital Corea (ciudad de El Alto) y Hospital La Paz.

Edad de las madres

Se registró esta variable en 6880 madres donde el promedio fue de 27 años con una desviación estándar=6,4 comprendiendo como valor mínimo 13 años y como valor máximo a 48 años (tabla 1).

Se realizó el análisis de los promedios de las edades por cada hospital mediante una prueba no paramétrica (Mann-Withney), donde se observó que no existe diferencia entre los promedios de edad entre los hospitales ($p=0,48$).

Tabla 1: Promedio de la edad de las madres según los hospitales

Hospital	Media	Desviación estándar	Rango	Población
Todos	27,4*	6,1	13-48*	6880
La Paz	25,9*	6,3	14-45*	1487
Corea	25,7*	6,6	13-48*	1223
Materno-Infantil	28,4*	5,7	14-46*	4170

* años

$p= 0,48$

La variable edad fue clasificada en intervalos, se realizó la descripción globalmente como para cada uno de los hospitales de estudio.

En la tabla 2 se observa que 13,9% de las madres es menor a los 21 años de edad, y el 30,1% se encuentra entre los 31 y los 50 años de edad, no existe diferencia estadísticamente significativa entre las proporciones de la edad en las madres de los hospitales ($p=0,48$; $\chi^2= 2,45$).

Tabla 2: Distribución de edad de las madres en intervalos de clase de 10 años según los hospitales

Edad	HOSPITAL						
	La Paz		Corea		Materno-Infantil CNS		TODOS
	N	(%)	n	(%)	n	(%)	(%)
< 21 años	338	22,7%	293	24,0%	324	7,8%	13,9
21 a 30 años	788	53,0%	649	53,1%	2416	58,0%	56,0
31 a 51 años	361	24,3%	281	23,0%	1428	34,3%	30,1
TOTAL	1487	100%	1223	100%	4205	100	100

$P= 0,48$

Antecedentes gineco-obstétricos de las madres

Las variables consideradas para este estudio fueron: el número de gestaciones, número de partos, tipo de parto, número de abortos, hijos nacidos vivos y nacidos muertos.

La descripción de estas características se las realizó tanto global como por hospitales.

Antecedentes de gestaciones previas

Se registró esta variable en el total de la población de madres que presentaron su parto en los hospitales en estudio.

Antes de realizar la descripción de esta variable se la clasificó en dos grupos: el primero conformado por primigestas y el segundo por multigestas.

En la tabla 54 se observa las proporciones de madres primigestas y multigestas según los hospitales de estudio. No existe diferencia entre los dos hospitales de estudio con relación a la proporción de primigestas ($p=0,34$; $\text{Chi}^2=2,13$).

El porcentaje de madres primigestas es de 32,5% en los hospitales (tabla 3).

Tabla 3: Madres multigestas y primigestas según los hospitales

Gestaciones	HOSPITAL					
	La Paz		Corea		Materno-Infantil CNS	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Primigestas	470	32,2%	418	34,3%	1318	32,1%
Multigestas	991	67,8%	800	65,7%	2782	67,9%
TOTAL	1461	100%	1218	100%	4100	100%

$p= 0,34$

Se consideró realizar la comparación de promedios de las gestaciones previas en las madres multigestas para los hospitales del estudio.

Se observa que el promedio de las gestaciones en el hospital La Paz es de 1,5 ; del hospital Corea es de 1,7 y del materno-infantil es 1,4 (tabla 4).

En vista de que número de gestaciones es una variable discreta, se utilizó a una prueba no paramétrica (Mann-Whitney), en el cual se evidenció que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de gestaciones previas ($p=0,04$).

Tabla 4: Promedio de gestaciones previas (multigestas) según los hospitales de estudio

Hospital	Media	Desviación estándar	Rango	Población
Todos	1,5	1,6	1-12	6788
La Paz	1,5	1,7	1-12	1463
Corea	1,7	2,0	1-11	1222
Materno-Infantil CNS	1,4	1,4	1-10	4101

p= 0,04

Antecedentes de partos previos en madres multigestantes

De un total de 4573 de madres multigestantes, solo 4287 madres refirieron haber tenido al menos un parto previo.

Como se muestra en la tabla 5 la media de partos en el hospital La Paz es 2,0 con una desviación estándar de 1,35 y la media de partos en el hospital Corea es de 2,4 con una desviación estándar de 1,7 El valor mínimo fue de 1 parto y el valor máximo de 9 partos. Se realizó el análisis de los promedios de partos por cada hospital mediante una prueba no paramétrica (Mann-Withney), donde se observó que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los promedios de partos previos en las madres de los hospitales (p=0,01).

Tabla 5: Antecedentes de partos previos en madres con al menos una gestación previa según los hospitales

Hospital	Media	Desviación estándar	Rango	Población
Todos	2,2	1,6	1-9	4287
La Paz	2,0	1,35	1-8	876
Corea	2,4	1,7	1-9	821
Materno-Infantil CNS	2,0	1,35	1-8	2590

p= 0,01

Tipo de parto en madres con antecedentes de partos previos

Se consideró el tipo de parto: vaginal (al parto normal) y cesárea. Se obtuvo información acerca de esta variable en 4150 madres con antecedentes de uno o más partos previos.

Tipo de parto en madres con antecedentes de partos previos en ambos hospitales

En la tabla 6 se muestran los antecedentes del tipo de parto en los hospitales donde un 24,4% del total de las madres refirieron haber culminado sus partos por cesárea.

Mediante la prueba del Chi² se observa que en los Hospitales de la ciudad de La Paz existe 24,8% de madres con antecedente de partos por cesárea a diferencia del Hospital de la ciudad de El Alto con 12,5%. (p=0,0001).

Tabla 6: Tipo de parto en las madres con antecedentes de partos previos según los hospitales

Tipo de parto	HOSPITAL					
	La Paz		Corea		Materno-Infantil CNS	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vaginal	1187	79,9%	1093	87,5%	2924	70,5%
Cesárea	298	20,1%	155	12,5%	1226	29,5%
TOTAL	1485	100%	1248	100%	4150	100%

P=0,0001

Embarazo Actual

Se consideró para este estudio el tipo de parto de la gestación actual.

Tipo de parto en la gestación actual según los hospitales

El embarazo actual concluyó por vía vaginal ó cesárea.

Se observa en la tabla 7 que existe mayor proporción de madres (18,2%) en el hospital La Paz con relación al hospital Corea (11,8%), que concluyeron su embarazo por cesárea, con una diferencia significativa (p=0,01; Chi²= 6,72).

Tabla 7: Tipo de parto de la gestación actual según los hospitales de estudio

Tipo de parto	HOSPITAL					
	La Paz		Corea		Materno-Infantil CNS	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Vaginal	1187	79,9%	1093	87,5%	2924	70,5%
Cesárea	298	20,1%	155	12,5%	1226	29,5%
TOTAL	1485	100%	1248	100%	4150	100%

p= 0,01

Características del recién nacido

Se registró: el sexo, la edad gestacional y el peso al momento del nacimiento.

Distribución de recién nacidos por hospital

La población de recién nacidos fue de 6999 de los cuales 1503 corresponden al hospital de La Paz, 1291 recién nacidos al hospital Municipal Modelo Corea y 4205 corresponden al Hospital Materno-Infantil.

La distribución de recién nacidos según hospitales de estudio se muestra en la tabla 8.

Tabla 8: Nacimientos ocurridos según los hospitales de estudio

Hospital	Frecuencia	Porcentaje
La Paz	1497	21,6%
Municipal Corea	1259	18,1%
Materno-Infantil CNS	4187	60,3%
TOTAL	6943	100%

Sexo del recién nacido

La variable sexo en el recién nacido fue recolectado en el total de la población de neonatos, el análisis se realizó tanto global como por hospital.

Sexo del recién nacido en los hospitales de estudio

Como se puede observar en la tabla 9 que un 47,2% de los niños nacidos en el hospital La Paz pertenecen al sexo femenino, donde en el hospital Corea la mayor proporción de los recién nacidos (50,6%) son del sexo femenino.

Tabla 9: Sexo del recién nacido según los hospitales

Recién nacidos	HOSPITAL					
	La Paz		Corea		Materno-Infantil	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Masculino	771	52,8%	624	50,6%	2077	50,2%
Femenino	688	47,2%	608	49,4%	2051	49,8%
TOTAL	1459	100%	1232	100%	4128	100%

Edad gestacional del recién nacido

Esta variable fue determinada mediante el método de Capurro.

Se registró esta variable en 6999 recién nacidos, donde la media de la edad gestacional en los hospitales fue de 39,0 semanas, con una desviación estándar de 1,4 como se puede observar en la tabla 10.

La comparación de promedios de la edad gestacional en cada hospital se realizó mediante una prueba no paramétrica (Mann-Whitney), donde se observó que no existe diferencia entre los promedios de la edad gestacional del recién nacido en los hospitales ($p=0,12$).

Tabla 10: Promedio de la edad gestacional en recién nacidos según los hospitales

Hospital	Media	Desviación estándar	Rango	Población
Todos	38,9*	1,7	32 - 44*	6805
La Paz	39,1*	1,8	32 - 44*	1453
Corea	38,9*	1,9	34-42*	1218
Materno-Infantil CNS	38,9*	1,6	38 - 44*	4132

* = semanas , P= 0,12

Edad gestacional del recién nacido según los hospitales de estudio

Fueron considerados como recién nacidos prematuros a todos los niños con una edad gestacional inferior a 37 semanas y a los recién nacidos a término con una edad gestacional superior o igual a 37 semanas.

En la tabla 11 se puede observar que no existe diferencia entre las proporciones de recién nacidos prematuros en los hospitales de estudio ($p=0,47$; $\text{Chi}^2=0,51$).

Se aprecia que existe un 3,8% de recién nacidos prematuros en los hospitales (tabla 11).

Tabla 11: Tasa de prematuréz en los recién nacidos según los hospitales de estudio

Prematuridad (semanas)	HOSPITAL					
	La Paz		Corea		Materno-Infantil CNS	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
< 37	45	3,1%	41	3,4%	198	4,8%
≥ a 37	1407	96,9%	1176	96,6%	3934	95,2%
TOTAL	1503	100%	1291	100%	4205	100%

$p= 0,47$

Peso del recién nacido

Se consideró como bajo peso al nacer un valor inferior a los 2500 gramos en el recién nacido.

Esta variable fue determinada en 6739 recién nacidos, donde la media del peso en los hospitales fue de 3223,4 gramos con una desviación estándar de 455,7gramos. El valor máximo fue de 5325 gramos y el valor mínimo de 1750 gramos (tabla 12).

La comparación de promedios del peso del recién nacido en cada hospital se realizó mediante una prueba no paramétrica (Mann-Whitney), donde se observó que no existe diferencia entre los promedios del peso del recién nacido en ambos hospitales ($p= 0,49$).

Tabla 12: promedio del peso al nacimiento en ambos hospitales

Hospital	Media	Desviación estándar	Rango	Población
Todos	3223,4*	455,7	1750-5325*	6739
La Paz	3194,2*	454,8	1880-5250*	1464
Corea	3179,1*	458,0	1800-4470*	1223
Materno-Infantil CNS	3247,5*	453,9	1750-5325*	4050

* gramos
 $p= 0,49$

Bajo peso en el recién nacido

Se puede observar que un 4,5% de los recién nacidos en los hospitales presentó bajo peso en el nacimiento (tabla 13).

Mediante la prueba del Chi^2 se pudo observar que no existe diferencia entre las proporciones de recién nacidos con bajo peso en los hospitales ($p=0,80$; $\text{Chi}^2=0,06$).

Tabla 13. Tasa del bajo peso del recién nacido en los hospitales de estudio

Recién nacidos	HOSPITAL					
	La Paz		Corea		Materno-Infantil CNS	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
< 2500 g	65	4,4%	65	5,3%	156	3,9%
≥ 2500 g	1397	95,6%	1158	94,7%	3890	96,1%
TOTAL	1462	100%	1223	100%	4046	100%

g= gramos
p= 0,80

Prevalencia de la toxoplasmosis

La prevalencia de la toxoplasmosis fue determinada mediante la búsqueda de anticuerpos IgM e IgG anti-*Toxoplasma gondii* en los recién nacidos, mediante la técnica FEIA para IgM y la técnica de ELISA DSL y DIASORIN para IgG.

En esta población los anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma gondii* encontrados en las muestras de los recién nacidos fueron consideradas como las IgG provenientes de la madre.

Determinación de IgM

Primer tamizaje

Se observa que en el primer tamizaje mediante la técnica de FEIA para la determinación de IgM en el recién nacido, se encontraron 8 casos positivos; 3 en el hospital La Paz, 2 en el hospital Corea y 3 en el Hospital Materno-Infantil CNS.(tabla 14).

Tabla 14: Presencia de anticuerpos IgM anti-*Toxoplasma gondii* en el recién nacido durante el primer tamizaje

Recién nacidos (IgM)	HOSPITAL							
	La Paz		Corea		Materno- Infantil CNS		Todos	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Seropositivos	3	0,2%	2	0,2%	3	0,1%	8	0,1%
Seronegativos	1436	99,8%	1250	99,8%	4090	99,9%	6776	99,9%
TOTAL	1439	100%	1252	100%	4093	100%	6784	100%

Segundo Tamizaje

Se repitieron por el método de FEIA las 8 muestras positivas del primer tamizaje, en el segundo tamizaje solo 4 muestras dieron nuevamente positivos, uno en los Hospitales La Paz y Materno-Infantil ambos de la ciudad de La Paz y 2 en el Hospital Corea de la ciudad de El Alto.

Confirmación

Para la confirmación de toxoplasmosis congénita se realizó las técnicas: ISAGA en el recién nacido, Western blot y la técnica de Avidéz IgG a la madre y el recién nacido.

Como se puede apreciar en la tabla 15 los 4 casos fueron confirmados de toxoplasmosis congénita, mediante la técnica de Western blot .

Tabla 15: Prevalencia de anticuerpos IgM anti -*Toxoplasma gondii* en los recién nacidos según los hospitales

Recién nacidos (IgM)	HOSPITAL					
	La Paz		Corea		Materno-Infantil CNS	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Seropositivos	1	0,1%	2	0,2%	1	0,1%
Seronegativos	1438	99,9%	1250	99,8%	4092	99,1%
TOTAL	1439	100%	1252	100%	4093	100%

Determinación de IgG

Se puede observar que existe un 22,6% (481/2124) de recién nacidos con anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma gondii* en los tres hospitales (tabla 16).

No existe diferencia entre las tasas de seropositivos para IgG anti-*Toxoplasma gondii* en cada hospital ($p=0,5$; $\text{Chi}^2=1,26$).

Tabla 16: Prevalencia de anticuerpos IgG anti -*Toxoplasma gondii* según Hospital

Anticuerpo (IgG)	HOSPITAL					
	La Paz		Corea		Materno-Infantil CNS	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
Seropositivos	172	24,0%	121	22,6%	188	21,6%
Seronegativos	546	76,0%	414	77,4%	683	78,4%
TOTAL	718	100%	535	100%	871	100%

$P= 0,5$

Efecto de las características de las madres en estudio sobre la presencia de anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma gondii*

Para el análisis del efecto de las características de las madres sobre la tasa de seropositividad para IgG anti-*Toxoplasma gondii*, se agruparon los datos comparables entre los 3 hospitales de estudio.

Se estudio el efecto de: la edad, número de gestaciones previas, número de partos, número de abortos, hijos nacidos vivos y nacidos muertos sobre la tasa de prevalencia de los anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma gondii* en las madres incluidas en este estudio.

Edad de la madre y seropositividad para IgG anti-*Toxoplasma gondii*

En base a la edad promedio se conformaron dos grupos de edad: el primero conformado por las madres menores a 26 años y el segundo por madres mayores o iguales a 26 años. Para evaluar el efecto de la edad materna sobre la seropositividad para la toxoplasmosis, se utilizó la prueba de Chi², donde se observó que no existe efecto de la edad de las madres sobre la seropositividad para IgG (p=0,96; Chi²=2,77).

En la tabla 17 se aprecia que la proporción de madres seropositivas es equivalente en el grupo de madres menores a los 26 años y el grupo de las madres mayores a los 26 años de edad.

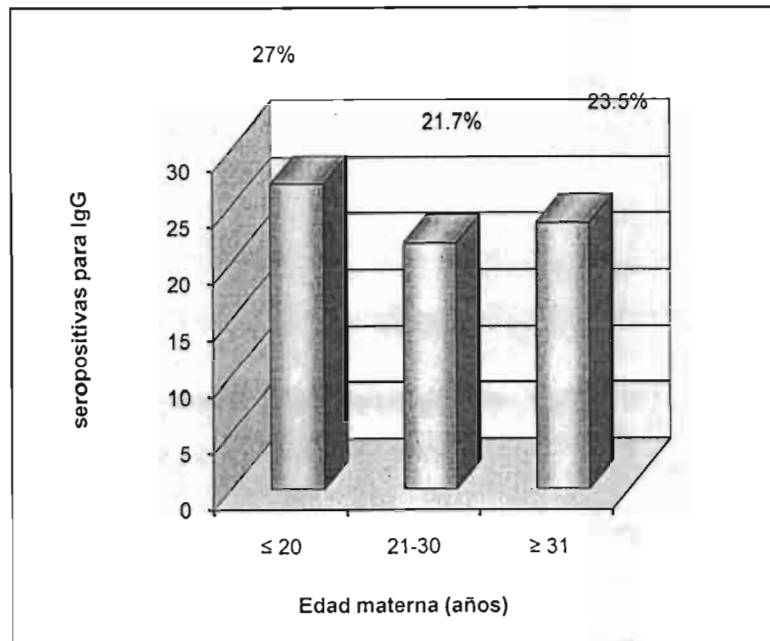
En la figura 1 se observa que no existe mayor seropositividad al avanzar la edad.

Tabla 17: Efecto de la edad de las madres sobre la presencia de anticuerpos IgG anti- *Toxoplasma gondii*

Madres	IgG (+)		IgG (-)	R.P.
	n°	%	n°	
≥ a 26 años	246	21,3%	909	0,96
< a 26 años	233	24,3%	724	(0,91-1,00)
TOTAL	479		1633	

RP = Razón de Prevalencias
p= 0,04

Figura 1: Efecto de la edad materna sobre la presencia de anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma gondii*



Número de gestaciones y seropositividad para IgG anti-*Toxoplasma gondii*

Se clasificó a esta variable en dos grupos: el primero conformado por madres primigestantes y el segundo conformado por madres multigestantes.

No existe efecto del número de gestaciones sobre la seropositividad de IgG anti-*Toxoplasma gondii* ($p=0,45$; $\text{Chi}^2 = 0,01$).

En la tabla 18 se observa que la proporción de madres seropositivas es comparable en ambos grupos.

Tabla 18: Efecto del número de gestaciones sobre la seropositividad de IgG anti-*Toxoplasma gondii*

Madres	IgG (+)		IgG (-)	R.P.
	n°	%	n°	
Primigestantes	147	22,8%	498	1,00
Multigestantes	328	23,0%	1098	(0,95-1,05)
TOTAL	475		1596	

RP = Razón de Prevalencias
 $p = 0,45$

Antecedentes de partos previos y seropositividad para IgG anti-*Toxoplasma gondii*

Para el análisis del efecto del antecedente de partos sobre la seropositividad para IgG anti-*Toxoplasma gondii*, se clasificó a esta variable en dos grupos: el primero conformado por madres que refirieron no haber tenido partos previos y el segundo por madres que refirieron haber tenido al menos un parto previo.

Mediante la prueba del χ^2 se observó que no existe efecto del número de partos sobre la seropositividad para IgG en la madre, esta asociación no es significativa ($p=0,15$; $\chi^2=1,01$). La razón de prevalencias para este análisis fue de 1,02 (0,97-1,07).

Dentro de la población de madres que refirió no haber presentado partos se observa un 21,8% de seropositivas para IgG y dentro la población de madres que refirió haber presentado al menos un parto previo tabla se observó un 23,7% de seropositivas tabla 19.

Tabla 19: Efecto de los antecedentes de partos previos sobre la presencia de anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma gondii*

Partos	IgG (+)		IgG (-)	R.P.
	N°	%	n°	
0 partos	178	21,8%	638	1,02
≥ a 1 parto	297	23,7%	955	(0,97-1,07)
TOTAL	475		1593	

RP = Razón de Prevalencias
P= 0,15

Seropositividad para IgG anti-*Toxoplasma gondii* y antecedentes de abortos

Se observa que no existe efecto de la seropositividad para IgG anti-*Toxoplasma gondii* sobre la tasa de abortos referidos por las madres, esta asociación no es estadísticamente significativa ($p=0,70$; $\chi^2=0,18$).

En la tabla 20 se aprecia que la proporción de madres que refirieron haber presentado al menos un aborto es comparable en el grupo de madres seropositivas y seronegativas para IgG anti-*Toxoplasma gondii*.

Tabla 20: Efecto de la seropositividad para IgG anti-*Toxoplasma gondii* sobre los antecedentes de abortos en madres con gestaciones previas

IgG para <i>T. gondii</i>	Madres con 1 o más abortos		Madres sin abortos	R.P.
	n°	%	n°	
Seropositivas	123	22,1%	131	1,08
Seronegativas	432	20,4%	544	(0,75-1,56)
TOTAL	555		685	

RP = Razón de Prevalencias
P= 0,70

Seropositividad para IgG anti-*Toxoplasma gondii* y antecedentes de hijos nacidos vivos y muertos

No existe efecto de la seropositividad de IgG anti-*Toxoplasma gondii* en las madres sobre los antecedentes de hijos nacidos muertos de madres con partos previos, esta asociación no es estadísticamente significativa ($p=0,69$; $\chi^2=0,16$).

En la tabla 21 se observa que las proporción de madres con antecedentes de hijos nacidos muertos es comparable en el grupo de madres seropositivas y seronegativas para IgG anti-*Toxoplasma gondii*.

Tabla 21: Efecto de la presencia de IgG anti-*Toxoplasma gondii* con antecedentes de hijos nacidos vivos y muertos en las madres con gestaciones previas

IgG para <i>T. gondii</i>	Hijos nacidos muertos		Hijos nacidos vivos	R.P.
	n°	%	n°	
Seropositivas	3	2,2%	132	0,77
Seronegativas	12	2,9%	407	(0,22-2,70)
TOTAL	15		539	

RP = Razón de Prevalencias
p= 0,69

Efecto de la seropositividad de IgG para *Toxoplasma gondii* sobre las características del recién nacido

Se analizó el efecto de la presencia de anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma gondii* sobre: edad gestacional y el peso del recién nacido.

Seropositividad para IgG anti-*Toxoplasma gondii* y edad gestacional en el recién nacido

Fueron considerados como recién nacidos prematuros a todos los niños con una edad gestacional inferior a 37 semanas y a los recién nacidos a término con una edad gestacional superior o igual a 37 semanas.

No existe efecto de la seropositividad de anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma gondii* de la madre sobre la tasa de prematuréz en el recién, esta asociación no es estadísticamente significativa ($p=0,61$; $\text{Chi}^2=0,26$).

Se observa en la tabla 22 que la proporción de recién nacidos prematuros es equivalente en el grupo de las madres seronegativas y seropositivas para IgG anti-*Toxoplasma gondii*.

Tabla 22: Efecto de la seropositividad para IgG sobre la tasa de prematuréz en el Recién nacido

IgG para <i>T. gondii</i>	Niños prematuros < a 37 semanas		Niños a término \geq a 37 semanas	R.P.
	n°	%	n°	
Seropositivas	8	4,1%	189	0,82
Seronegativas	32	4,9%	616	(0,38-1,75)
TOTAL	40		805	

$P=0,61$

Seropositividad para IgG anti-*Toxoplasma gondii* y bajo peso en el recién nacido

Se consideró como bajo peso al nacer un valor inferior a los 2500 gramos en el recién nacido.

Se observa que no existe efecto de la seropositividad para IgG anti-*toxoplasma gondii* en la madre sobre la tasa de bajo peso del recién nacido ($p= 0,52$; $\text{Chi}^2=0,41$).

En la tabla 23 se observa que la proporción de recién nacidos con bajo peso nacidos de madres seropositivas es de 5,6% y la proporción de recién nacidos de madres seronegativas es de 4,5%.

Tabla 23: Efecto de la seropositividad para IgG sobre el bajo peso del Recién nacido

IgG para <i>T. gondii</i>	Niños con bajo peso < a 2 500 g		Niños con peso	R.P.
	n°	%	n°	
Seropositivas	11	5,6%	186	1,24
Seronegativas	29	4,5%	619	(0,63-2,45)
TOTAL	40		805	

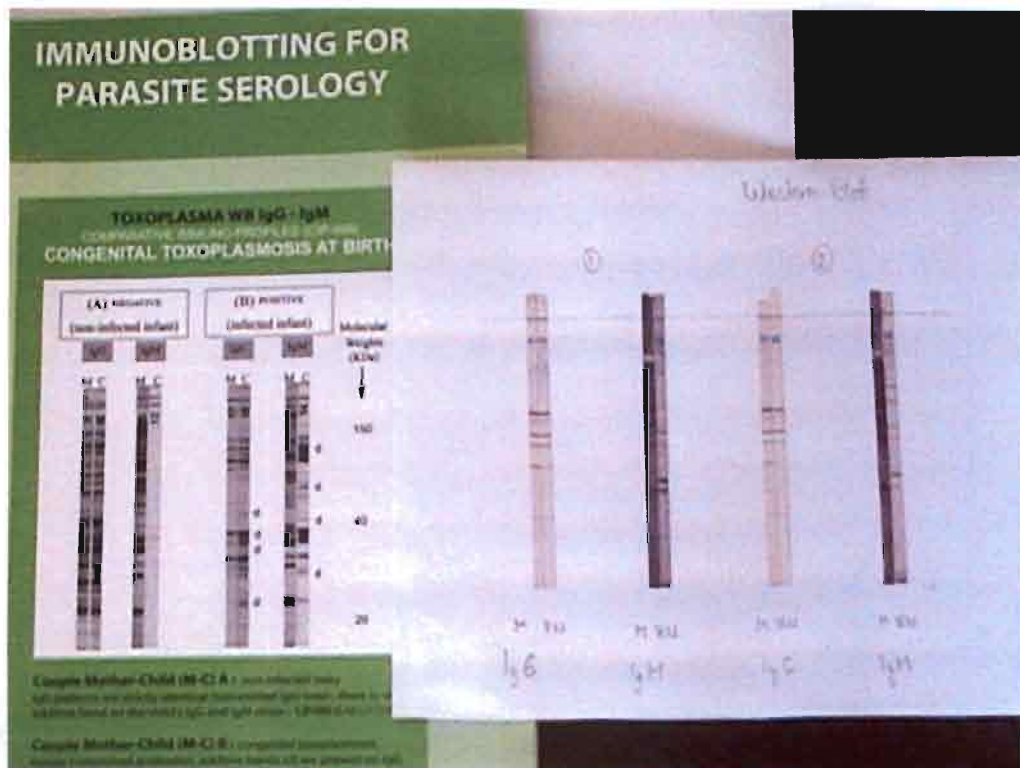
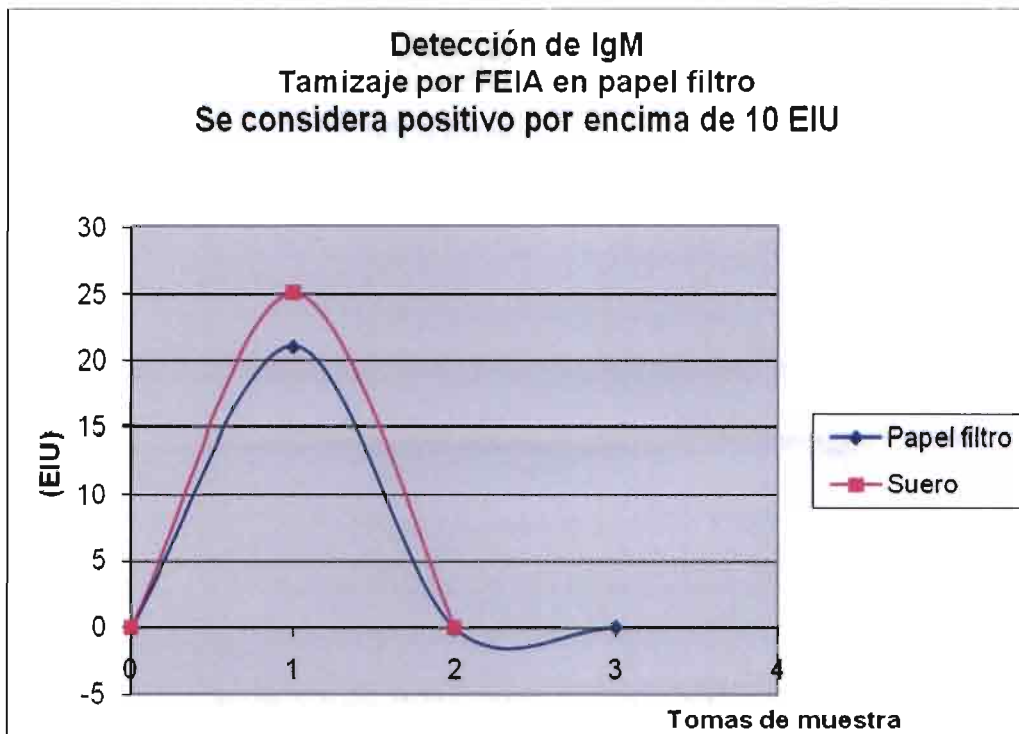
RP = Razón de Prevalencias

P= 0,52

Características de los casos congénitos de Toxoplasmosis

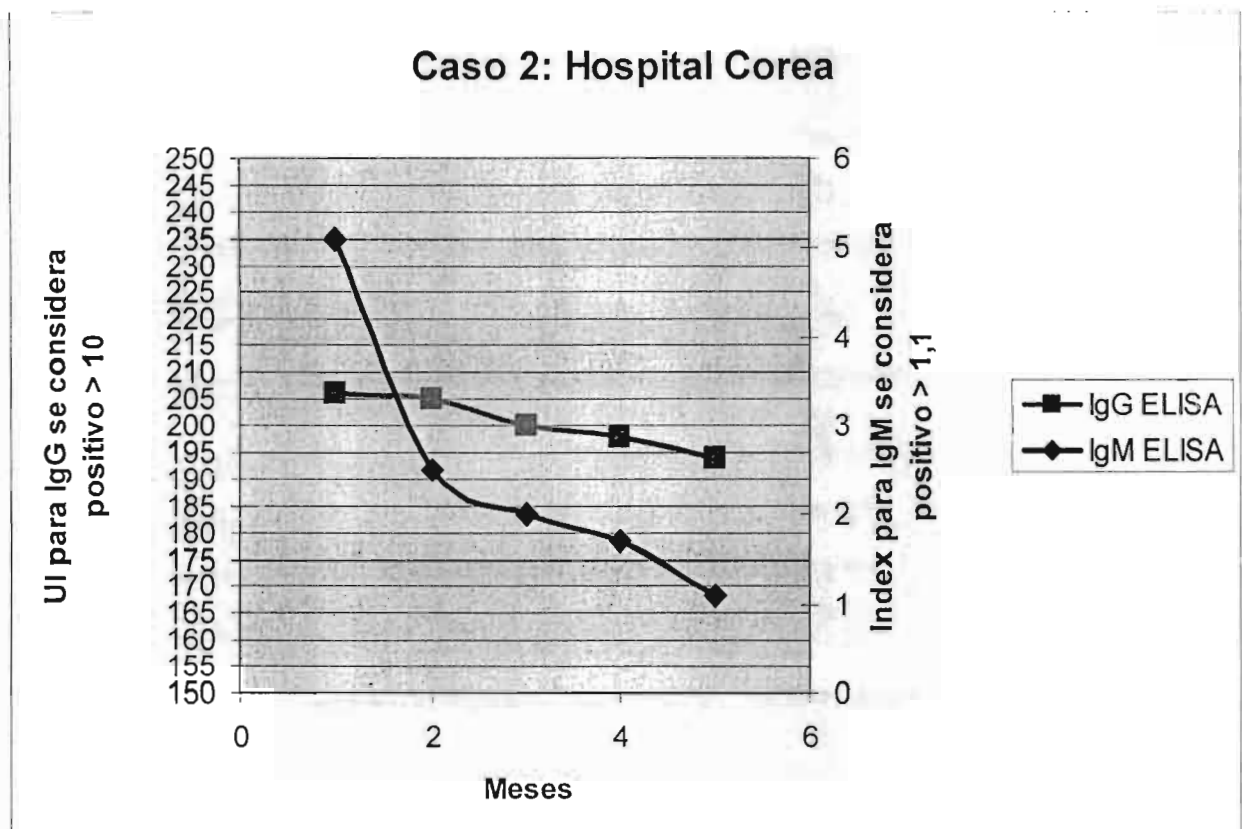
En los cuatro casos confirmados se pudo observar:

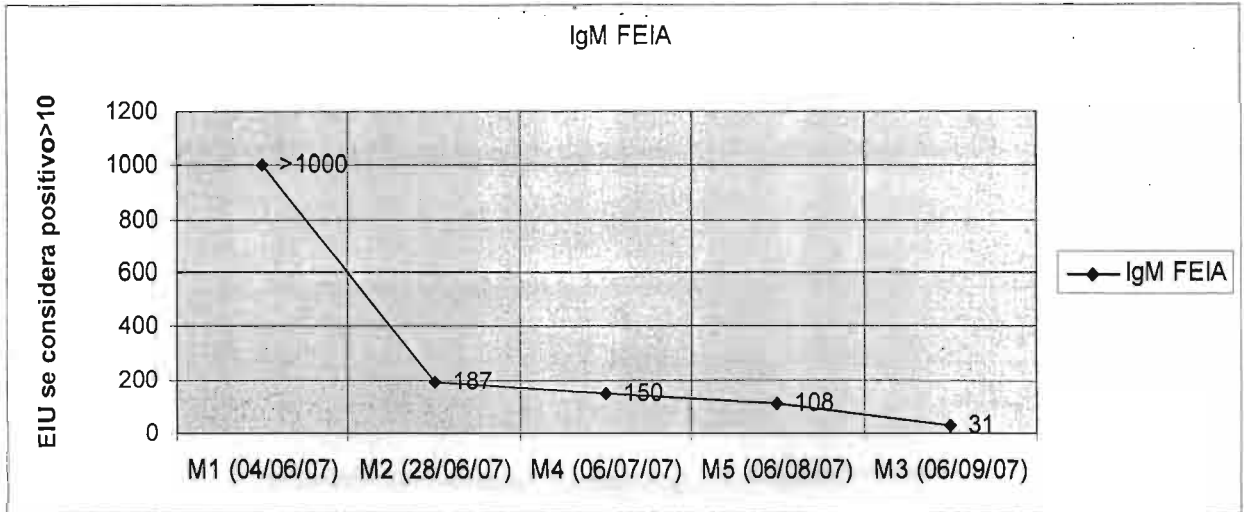
Caso 1 Hospital La Paz: Peso de 3 000 gramos, edad gestacional de 39 semanas.



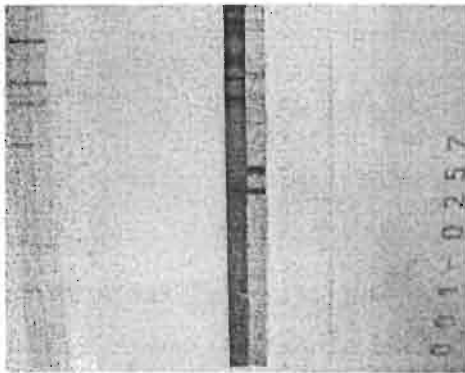
Caso 2 Hospital Corea: Peso de 2 500 gramos, edad gestacional de 36 semanas, en el examen físico presentó ictericia neonatal.

CASO 2			
RECIEN NACIDO			
IgM FEIA (Papel)	MI (04/06/07) 1.16 x 10 ³⁷ EIU	M2 (28/06/07) 187 EIU	M3 (06/09/07) 31 EIU
IgM Diasorin (Suero)	MI (28/06/07) 5.1 (Indice)	M2 (23/07/07) 2.5 (Indice)	
IgG (Suero)	MI (28/06/07) 206 UI	M2 (23/07/07) 205 UI	M3 (06/09/07) 194 UI
Western blot	MI (28/06/07) Presencia de bandas		

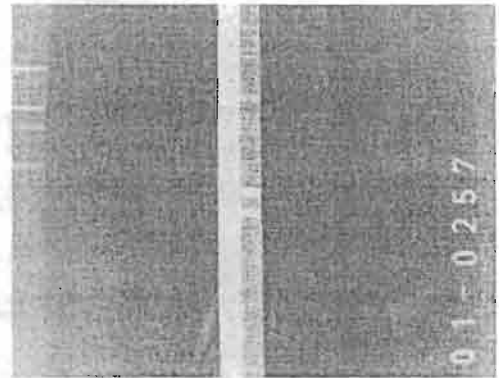




Confirmacion por Western Blot Madre- Recién Nacido



Perfil : IgG Izq-IgM Der



Perfiles por LabImage

Caso 3 Hospital Corea: Peso de 3 200 gramos, edad gestacional de 36 semanas,

■ Seguimiento IgG (ELISA-DSL)

Madre: UI=381 (positivo)

RN1: UI=328

RN2: UI=334

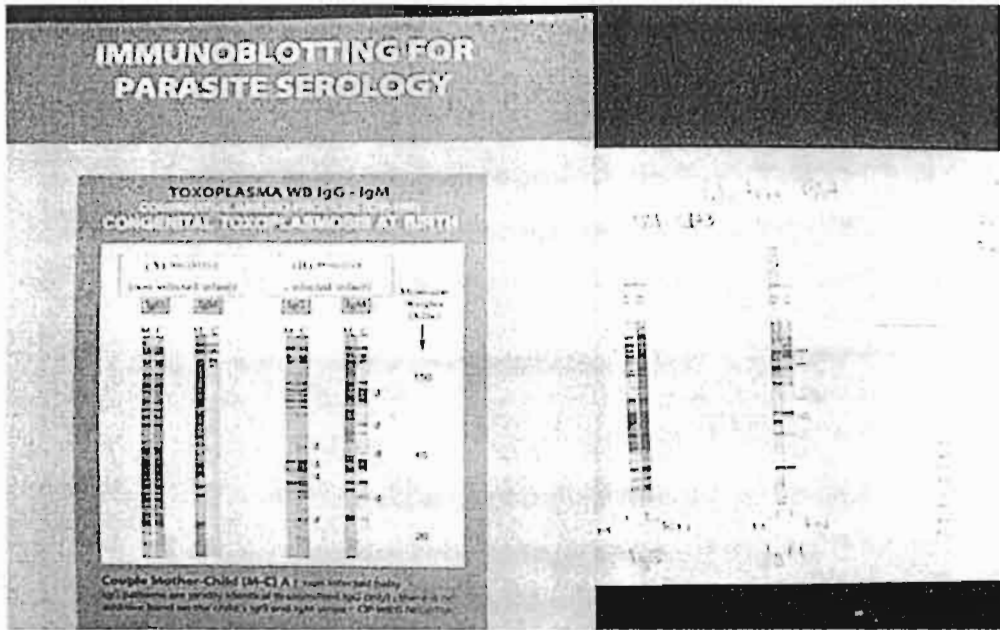
■ Determinación en suero de IgM por inmunoaglutinación (ISAGA)

RN: Índice=10 (positivo)

■ Comparación de perfiles de IgG e IgM Madre - RN (Western Blot)

Presencia de bandas complementarias en Tira IgM RN





Caso 4 Hospital Materno Infantil: Después del primer tamizaje, la madre y el niño se fueron al área rural (Nor Yungas) sin poder realizar las pruebas confirmatorias.

BIBLIOGRAFÍA

- Boyer K.M. *et al.* Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. *Am. J Obstet Gynecol* 2005; 192: 564-571.
- Breugelmans M. *et al.* Prevention of toxoplasmosis during pregnancy - an epidemiologic survey over 22 consecutive years. *J Perinat Med* 2004; 32: 211-214.
- Buffolano W. *et al.* Delayed maturation of IgG avidity in congenital toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2004; 23: 825-830.
- Camargo Neto E. *et al.* High prevalence of congenital toxoplasmosis in Brazil estimated in a 3-year prospective neonatal screening study. *Int. J Epidemiol* 2000; 29: 941-947.
- Carvalho C.G. *et al.* Incidence of congenital toxoplasmosis estimated by neonatal screening: relevance of diagnostic confirmation in asymptomatic newborn infants. *Epidemiol Infect* 2005; 133: 485-491.
- Cook A.J.C. *et al.* Sources of *Toxoplasma* infection in pregnant women: European multicentre case-control study. *BMJ* 2000; 321: 142-147.
- Couvreur J. *et al.* A homogeneous series of 210 cases of congenital toxoplasmosis in 0-to-11-month-old infants detected prospectively. *Ann Pediatr (Paris)* 1984; 31: 815-819.
- Dunn D. *et al.* Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. *Lancet* 1999; 353: 1829-1833.
- Eaton R.B. *et al.* Multicentric evaluation of a fluorometric enzyme immunocapture assay to detect *Toxoplasma*-specific immunoglobulin M in dried blood filter paper specimens from newborns. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 3147-3150.
- European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG* 2003; 110: 112-120.
- Evengard B. *et al.* Low incidence of *Toxoplasma* infection during pregnancy and in newborns in Sweden. *Epidemiol Infect* 2001; 127: 121-127.
- Flori P. *et al.* Reliability of immunoglobulin G antitoxoplasma avidity test and effects of treatment on avidity indexes of infants and pregnant women. *Clin Diagn Lab Immunol* 2004; 11: 669-674.
- Foulon W. *et al.* Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at age 1 year. *Am. J Obstet Gynecol* 1999; 180: 410-415.
- Gallego-Marin C. *et al.* Clinical validation of a Western Blot assay for congenital toxoplasmosis and newborn screening in a hospital in Armenia (Quindio) Colombia. *J Trop Ped* 2005; 52: 107-112.
- Gilbert R. & Stanford M. Is ocular toxoplasmosis caused by prenatal or postnatal infection? *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 224-226.
- Gilbert R. *et al.* Ecological comparison of the risks of mother-to-child transmission and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis according to prenatal treatment protocol. *Epidemiol Infect* 2001; 127: 113-120.

- Gilbert R. *et al.* Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. *Int. J Epidemiol* 2001; 30: 1303-1308.
- Gilbert R. & Peckham C. Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: to screen or not to screen? *J Med Screen* 2002; 9: 135-141.
- Gras L. *et al.* Effect of prenatal treatment on the risk of intracranial and ocular lesions in children with congenital toxoplasmosis. *Int. J Epidemiol* 2001; 30: 1309-1313.
- Gras L. *et al.* Duration of the IgM response in women acquiring *Toxoplasma gondii* during pregnancy: implications for clinical practice and cross-sectional incidence studies. *Epidemiol Infect* 2004; 132: 541-548.
- Gras L. *et al.* Association between prenatal treatment and clinical manifestations of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centres. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1721-1731.
- Guerina N.G. *et al.* Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. *N Engl J Med* 1994; 330: 1858-1863.
- Jara M. *et al.* Epidemiology of congenital toxoplasmosis identified by population-based newborn screening in Massachusetts. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 1132-1135.
- Jenum P.A. *et al.* Improved diagnosis of primary *Toxoplasma gondii* infection in early pregnancy by determination of antitoxoplasma immunoglobulin G Avidity. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1972-1977.
- Jones J.L. *et al.* *Toxoplasma gondii* infection in the United States, 1999-2000. *Emerg Infect Dis* 2003; 9: 1371-1374.
- Kapperud G. *et al.* Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy. Results of a prospective case-control study in Norway. *Am J Epidemiol* 1996; 144: 405-412.
- Kim K. Time to screen for congenital toxoplasmosis? *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1395-1397.
- Koppe J.G. *et al.* Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis. *Lancet* 1986; 1: 254-256.
- Lebech M. *et al.* Classification and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1996; 15: 799-805.
- Lebech M. *et al.* Feasibility of neonatal screening for *Toxoplasma* infection in the absence of prenatal treatment. *Lancet* 1999; 353:1834-1837.
- Liesenfeld O. *Et al.* Effect of testing for IgG avidity in the diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women: Experience in a US reference laboratory. *J Infect Dis* 2001; 183: 1248-1253.
- McLeod R. *et al.* Outcome of treatment for congenital toxoplasmosis, 1981-2004: The national collaborative Chicago-based, congenital toxoplasmosis study. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1383-1394.
- Mozzatto L. & Soibelman R. Incidence of congenital toxoplasmosis in southern Brazil: a prospective study. *Rev Inst Med. trop. S Paulo* 2003; 45: 147-151.
- Paul M. *et al.* Neonatal screening for congenital toxoplasmosis in the Poznan region of Poland by analysis of *Toxoplasma gondii*-specific IgM antibodies eluted from filter paper blood spots. *Pediatr*

Infect Dis J 2000; 19: 30-36.

Paul M. *et al.* Prevalence of congenital *Toxoplasma gondii* infection among newborns from the Poznan region of Poland: validation of a new combined enzyme immunoassay for *Toxoplasma gondii*-specific immunoglobulin A and immunoglobulin M antibodies. *J Clin Microbiol* 2001; 39: 1912-1916.

Pelloux H. *et al.* A second European collaborative study on polymerase chain reaction for *Toxoplasma gondii*, involving 15 teams. *FEMS Microbiol Lett* 1998; 165: 231-237.

Petersen E. & Eaton R.B. Control of congenital infection with *Toxoplasma gondii* by neonatal screening based on detection of specific immunoglobulin M antibodies eluted from phenylketonuria filter-paper blood-spot samples. *Acta Paediatr* 1999; 432: 36-39.

Peyron F. *et al.* Treatments for toxoplasmosis in pregnancy (Cochrane review). *The Cochrane database of systematic reviews* 1999, Issue 3. Art. No.: CD0011684. DOI: 10.1002/14651858.CD001684.

Reis M.M. *et al.* *Toxoplasma*-IgM and IgG avidity in single samples from areas with a high infection rate can determine the risk of mother-to-child transmission. *Rev Inst Med. trop. S Paulo* 2006; 48: 93-98.

Remington J.S. *et al.* Toxoplasmosis. In: Remington J.S., Klein J.O. *Infectious diseases of the fetus and newborn*. 6th ed. Pennsylvania: Elsevier & Saunders, 2006: 947-1091.

Rilling V. *et al.* Evaluation of a commercial IgG/IgM Western Blot assay for early postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 174-180.

Roberts A. *et al.* Multicenter evaluation of strategies for serodiagnosis of primary infection with *Toxoplasma gondii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20: 467-474.

Romand S. *et al.* Prenatal diagnosis using polymerase chain reaction on amniotic fluid for congenital toxoplasmosis. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 296-300.

Signorell L.L. *et al.* Cord blood screening for congenital toxoplasmosis in Northwestern Switzerland, 1982-1999. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 123-128.

Teixeira P.V. *et al.* Prenatal toxoplasmosis diagnosis from amniotic fluid by PCR. *Rev Soc Bras Med Trop* 2002; 35: 1-6.

Thiebaut R. *et al.* Biases in observational studies of the effect of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 124: 3-9.

Tissot Dupont D. *et al.* Usefulness of Western Blot in serological follow-up of newborns suspected of congenital toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2003; 22: 122-125.

Vela-Amieva M. *et al.* Short report: neonatal screening pilot study of *Toxoplasma gondii* congenital infection in Mexico. *Am J Trop Med Hyg* 2005; 72: 142-144.

Villena I. *et al.* Pyrimethamine-sulfadoxine treatment of congenital toxoplasmosis: follow-up of 78 cases between 1980 and 1997. *Scand J Infect Dis* 1998; 30: 295-300.

Wallon M. *et al.* Diagnosis of congenital toxoplasmosis at birth: what is the value of testing IgM and IgA? *Eur J Pediatr* 1999; 158: 645-649.

Wallon M. *et al.* Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *BMJ* 1999; 318: 1511-1514.

Wallon M. *et al.* Long-term ocular prognosis in 327 children with congenital toxoplasmosis. *Pediatrics* 2004; 113: 1567-1572.

Wilson C.B. *et al.* Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital *Toxoplasma* infection. *Pediatr* 1980; 66: 767-774.

ANEXOS

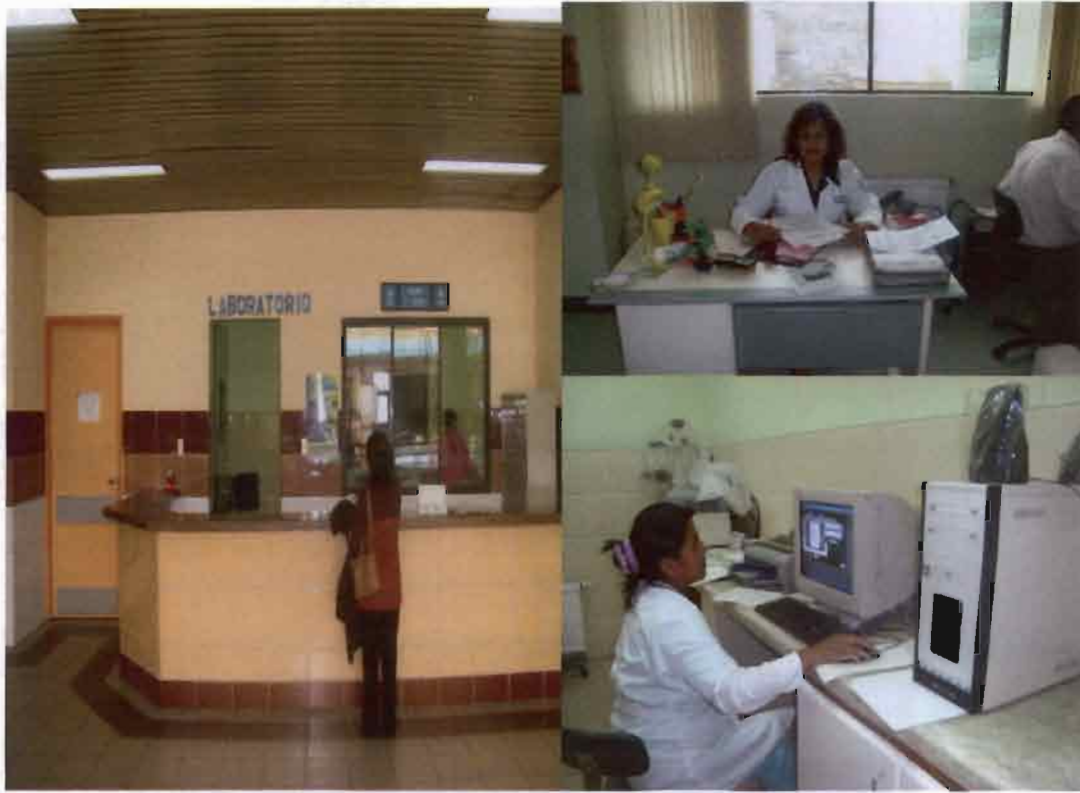
HOSPITAL MATERNO INFANTIL



TOMA DE MUESTRA Y CAPACITACIÓN



APOYO DEL LABORATORIO DEL HOSPITAL



APOYO DE TRABAJO SOCIAL



Ramirez S., Santalla J.A., Espinoza E., Oporto P., Torres L., Balboa V., Brutus Laurent (collab.), Romero G. (collab.) (2009)

Informe final : proyecto de prevencion terciaria de la toxoplasmosis congenita en la ciudad de La Paz : busqueda de IgM especificas mediante tamizaje neonatal (noviembre 2006-marzo 2008)

In : Proyecto de lucha contra las grandes endemias : informe tecnico final

La Paz (BOL) ; La Paz : INLASA ; IRD, 55-103.