

11217
SP
200



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL REGIONAL "20 DE NOVIEMBRE" I.S.S.S.T.E.

TOXOPLASMOSIS Y EMBARAZO

M O N O G R A F I A
PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN
GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA
P R E S E N T A :
LOURDES MARIA MENDEZ ALEJANDRO

Asesor: Dr. Salvador Gaviño Ambriz



FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1990



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

	<u>Pág.</u>
INTRODUCCION	1
ANTECEDENTES HISTORICOS	3
EPIDEMIOLOGIA	4
PARASITOLOGIA	9
MECANISMO DE TRANSMISION	11
FISIOPATOLOGIA	15
CUADRO CLINICO	16
DIAGNOSTICO	17
TRATAMIENTO	23
PREVENCION	28
BIBLIOGRAFIA	31

INTRODUCCION

Sabemos que existe un grupo de enfermedades como la sífilis, rubéola, herpes virus, citomegalovirus y toxoplasmosis, - que pueden ser responsables de serias anomalías congénitas o - bien de pérdidas prenatales o abortos, que en algunos casos - puede prevenirse las complicaciones a través de un diagnóstico oportuno por medio de pruebas serológicas específicas y un tratamiento.

La única prueba considerada de rutina en nuestro medio es para sífilis y más recientemente se ha prestado atención a la determinación de anticuerpos para rubéola, sin embargo para - toxoplasmosis no se hace en forma rutinaria y consideramos debería serlo, ya que de esta manera se puede realizar un tratamiento prematuro.

La toxoplasmosis relacionada con el embarazo es un problema de salud pública significativo, que pocas veces se piensa - en ella como posible causa de abortos, malformaciones congénitas y otras secuelas.

Desde un punto de vista práctico, la toxoplasmosis congénita es una enfermedad grave. Muchas mujeres tienen títulos - elevados contra el toxoplasma pero no necesariamente darán a - luz lactantes afectados.

Si una paciente se ha sometido a investigación, por cualquier motivo, y se observa un incremento importante en ella - del anticuerpo contra toxoplasma, debe someterse a investiga-ción adicional. Como las infecciones primarias plantean el ma-

yor riesgo de lesión para el feto, es importante saber si la infección es reciente a través de pruebas de detección de IgM específica de toxoplasma.

La presente monografía tiene como fin mostrar los conocimientos actualizados sobre esta enfermedad para poder ofrecer al clínico los métodos diagnósticos y terapéuticos actuales.

ANTECEDENTES HISTORICOS

La existencia de la toxoplasmosis humana se determinó cuando en 1939, Wolf, Cowen y Page identificaron al toxoplasma gondii en un recién nacido, y desde entonces, se aceptó la idea de la transmisión congénita de la enfermedad. En 1942, estos mismos autores llamaron la atención hacia la posibilidad de que la enfermedad causara una interrupción en el embarazo, al conocer antecedentes de abortos en enfermas que habían tenido hijos con toxoplasmosis congénita. Desde entonces se ha presentado un gran número de trabajos sobre el tema. (1)

En 1952, Feldman, al ensayar con sueros de 95 enfermas con historia de abortos espontáneos de etiología obscura, llegó a la conclusión de que existía asociación entre la toxoplasmosis y las pérdidas fetales. En 1960 Cech y Jirovec llevaron a cabo una investigación similar en Checoslovaquia y llegaron a conclusiones opuestas. Más tarde, Jirovec presentó un estudio sobre 20,000 pacientes a base de intradermorreacción y opinó que la asociación entre la toxoplasmosis y las pérdidas fetales era un hecho. (1)

En 1964, Jamra no encontró asociación entre las alteraciones obstétricas y la posibilidad a la reacción de Sabin-Feldman. En 1966, Roszkowski y Prawecka aislaron un grupo de pacientes con pérdidas fetales, que demostró únicamente serología positiva para la toxoplasmosis, como causa posible de complicación en el embarazo. Dentro de este grupo encontraron una gran mortalidad perinatal al compararlo con enfermas con serología

negativa. (1)

En 1966, Jones y cols, estudiaron 3,786 enfermas y opinaron que no había asociación entre la toxoplasmosis y una mortalidad elevada. Sin embargo al revisar el mismo conjunto de datos aceptaron que existía asociación entre la serología positiva para la toxoplasmosis y el aborto. En 1968, Zigelboin y cols, encontraron una mortalidad natal más alta en enfermas con serología positiva que en pacientes con serología negativa para la toxoplasmosis. En 1972, Southera no encontró asociación entre los abortos repetidos y la toxoplasmosis. (1)

Algunos investigadores han tratado de demostrar la asociación entre la toxoplasmosis y las pérdidas fetales, por medio del tratamiento de la toxoplasmosis en pacientes que sufrían la parasitosis y tenían historia de pérdidas fetales. A este respecto existe una aceptación general en la literatura sobre el hecho de que el tratamiento de la toxoplasmosis conduce a una mejoría en el pronóstico de los embarazos futuros. (1)

EPIDEMIOLOGIA

La infección humana es muy común pero la enfermedad clínica es por fortuna poco frecuente, estimándose que alrededor de un tercio de la población mundial tiene anticuerpos contra el toxoplasma. Se ha observado que la tasa de prevalencia en sujetos seropositivos es más alta en regiones tropicales o en algunos países como Francia, donde por razones culturales se consu

me la carne cruda. Con algunas excepciones, la seropositividad humana es baja en niños menores de 5 años, luego tiende a elevarse, alcanzando su máximo entre los 20 a 50 años, según la región geográfica. (2)

La enfermedad por toxoplasmosis se presenta de manera esporádica con incidencia baja, aunque se han descrito brotes epidémicos con una fuente común de infección. (2)

El papel de la infección por toxoplasmosis en la epidemiología del aborto habitual ha sido causa de muchas investigaciones, es aceptado que el parásito puede cruzar la placenta y causar infección congénita en el producto. Hume estableció que la infección aguda durante el embarazo conduce frecuentemente a aborto espontáneo. Hingorani y cols, Ganach y col, y Mahajan y col, han reportado de la India una relación etiológica entre anticuerpos positivos a la toxoplasmosis y los abortos recurrentes. Morsy y cols, también reportaron los casos de mujeres con abortos espontáneos causados por toxoplasmosis aguda, quienes después del tratamiento antitoxoplasma concibieron niños normales. (3)

En un lapso de casi 3 años, en el Instituto Nacional de Perinatología, se realizó pruebas para conocer el perfil antitoxoplasma en mujeres de las clínicas de esterilidad, embarazo de alto riesgo y de planificación de un nuevo embarazo, encontrando el 48% con anticuerpos. (4)

Las muestras séricas de donadores de sangre y mujeres embarazadas en Khon Kaen Japón fueron examinados con anticuerpos para toxoplasma, por la técnica de hemaglutinación indirecta y

fluorescencia indirecta; y se encontró que 6.4% de los donadores de sangre fueron positivos por la prueba de hemaglutinación indirecta y 6.2% para la prueba de fluorescencia. La seroprevalencia en mujeres embarazadas fue de 12% por hemaglutinación indirecta y 4.7% por fluorescencia indirecta. De estos resultados se concluyó que la toxoplasmosis no es endémica en Khon Kaen y la transmisión ocurre en un nivel muy bajo. (5)

La incidencia de infección con toxoplasma gondii latente y primaria en mujeres embarazadas fue estudiada, usando suero almacenado de 4,351 mujeres en la ciudad de Malmo, Suecia en un periodo de 1982 y 1983. Los infantes nacidos de madres con signos de infección primaria fueron estudiados con las incidencias serológicas de la infección congénita, 40% de las mujeres fueron seropositivas en el parto. La incidencia de la infección materna primaria fue calculada en 4 - 6:1,000 partos. Entre los 29 infantes nacidos de madres con seroconversión, 6 tuvieron signos por laboratorio de infección congénita. Uno de los 6 tuvo aislamiento de toxoplasma en material autopsiado y 5 tuvieron valores de IgM claramente positivos en el suero del cordón. (6)

Un estudio fue llevado a cabo usando muestras de mujeres embarazadas, seleccionadas en uno de los más grandes centros en el área de París. Estas mujeres fueron serológicamente seleccionadas para toxoplasmosis entre Oct/1981 y Sep/1983. El porcentaje prevalente de anticuerpos específicos para toxoplasmosis fue estimado en 1,074 mujeres, quienes fueron estudiadas la primera vez durante el estudio. El porcentaje de prevalen-

cia entre mujeres embarazadas en el área de París fue derivada por estandarización directa de acuerdo con la edad y origen geográfico. Un porcentaje prevalente estandarizado fue de $71\% \pm 4\%$ en mujeres francesas, de $51.4\% \pm 5\%$ en mujeres inmigrantes y un ajuste global de porcentaje prevalente de $67.3\% \pm 3\%$ para mujeres embarazadas en el área de París. El porcentaje de incidencia de 1.6% fue estimada para las 2,216 mujeres embarazadas no inmunes incluidas en la muestra. No hay diferencia significativa entre las probabilidades de seroconversión entre mujeres francesas e inmigrantes ($2.3\% \pm 1\%$ y $1.6\% \pm .8\%$ respectivamente). La comparación de los datos con resultados de estudios previos presentó una disminución en el porcentaje prevalente de anticuerpos específicos para toxoplasmosis en el área de París sobre los 20 años pasados que no pudieron ser explicados por cambios en la edad y origen geográfico.⁽⁷⁾

Se realizó un estudio en la prevalencia de seropositividad para *T. gondii*, rubéola, citomegalovirus y herpes simple (tipo 1 y tipo 2), en mujeres embarazadas de 15 a 45 años de edad en Italia, y se observó una prevalencia de 40% para *T. gondii*, de 90.1% para rubéola, de 80.8% para citomegalovirus, de 82.3% y 69% para herpes virus simple tipo 1 y tipo 2 respectivamente. El riesgo fetal esperado para infección de *T. gondii*, rubéola y citomegalovirus ha sido evaluado en las bases a la tasa de seroconversión anualmente para cada patógeno en la población de estudio y de la tasa de transmisión transplacentaria conocida después de la infección primaria y recurrente en el embarazo. Así, la incidencia esperada de la infección congé

nita; de rubéola de 0.02%; e infección congénita de citomegalovirus de 0.3 a 1.15%. (8)

La prevalencia de anticuerpos antitoxoplasma gondii en muestras séricas de 55 mujeres abortadoras habituales, 46 mujeres con embarazos normales, 92 pacientes externas y 150 estudiantes universitarios del norte de Jordania fueron estudiados usando la técnica de ELISA. El suero del grupo de abortadoras habituales fueron también estudiadas por la prueba de inmunofluorescencia indirecta. La diferencia encontrada no fue significativa entre los porcentajes prevalentes en estudiantes universitarios, pacientes externas y mujeres con embarazo normal (25.3%, 22.8% y 26% respectivamente). La prevalencia en mujeres abortadoras habituales excedió 2 veces que en mujeres con embarazo normal o en pacientes femeninas externas (58.2%, 26% y 25% respectivamente) y fue aproximadamente 3 veces que en estudiantes universitarias femeninas (18.3%). (9)

PARASITOLOGIA

La toxoplasmosis es una infección por toxoplasma gondii, esporozoario de la familia Eimeridae y del orden Coccidia. Se trata de un padecimiento cosmopolita. El parásito es intracelular obligado y mide aproximadamente de 3 a 6 micras de longitud y 2 a 4 micras de diámetro. (10)

Se reproduce por división binaria peculiar; el parásito madre divide su núcleo en una primera etapa, después replica -

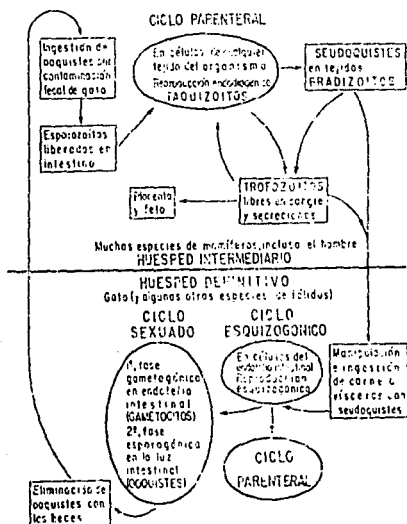
el conoide y las otras estructuras, y posteriormente, por una especie de gemación interna, se individualizan los dos parásitos hijos, por lo cual se llama endodiogenia. Muchas de las estructuras del parásito madre no son tomadas por los hijos. (10)

En forma intracelular también hay reproducción esquizogónica, en la cual el parásito divide su núcleo varias veces; cada núcleo replica su conoide y otras estructuras, para finalmente, individualizarse cada nuevo parásito. (10)

La reproducción sucesiva, ya sea por endodiogenia o por esquizogonia, lleva a la producción de una gran masa de parásitos en la célula huésped, la cual se cubre de una capa quística originada por el huésped. A esta masa de parásitos algunos autores la llaman quistes, pero generalmente se llama pseudoquiste. Los pseudoquistes contienen muchos miles de trofozoitos. Se ha dado el nombre de taquizoitos a los trofozoitos que se están dividiendo activamente y de bradizoitos a los que se encuentran en el pseudoquiste. Esto ocurre en las vísceras y tejidos de muchos mamíferos y aves. (10)

En el gato y en algunos otros felinos, el parásito realiza su ciclo sexuado, durante el cual los trofozoitos invaden células del endotelio intestinal, en los que en lugar de formar pseudoquistes, evolucionan hasta microgametocitos o macrogametocitos, convirtiéndose en macrogametos, equivalente al óvulo; y el microgametocito da origen a cuatro microgametos, cada uno con núcleo haploide. El macrogameto es fecundado por el microgameto, cada uno con núcleo haploide y así se origina el huevo, que pronto se enquistas. (10)

En el caso de las coccideas, el huevo enquistado se llama ooquiste; tiene originalmente un blastómero que se divide en dos esporoblastos, y cada uno de éstos se divide en cuatro células con su núcleo, llamadas esporozoitos. La gametogenia ocurre en la luz intestinal, por lo que el ooquiste es expulsado con las heces del gato; por lo tanto, este mamífero es el huésped definitivo. En sentido biológico, la toxoplasmosis es primariamente una parasitosis intestinal del gato.⁽¹⁰⁾ Figura 1.⁽¹³⁾

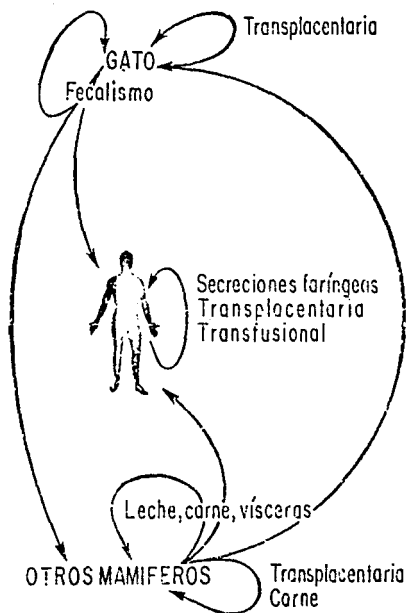


17.2 Ciclo de *Toxoplasma gondii*.

Figura 1.- Ciclo del toxoplasma gondii.

MECANISMO DE TRANSMISION

La transmisión de la toxoplasmosis es muy variada. En primer lugar debemos considerar la transmisión fecal por heces de gato. Hay muchos mamíferos (cerdos, perros, ratones) que sirven de intermediarios; de algunos de éstos al hombre, existe la transmisión por manipulación o ingestión de carne o vísceras crudas. De mamíferos a mamíferos ocurre la transmisión por canibalismo o por los hábitos carnívoros de algunos animales; los carnívoros, en general, tienen índices de frecuencia mayores. También otros mamíferos se pueden infectar con las heces del gato, particularmente los herbívoros. Un mecanismo muy interesante es la transmisión transplacentaria; el parásito se disemina por la sangre y se puede alojar en todos los tejidos de la economía, así que si la embarazada sufre parasitemia, puede desarrollar nidos de parásitos en la placenta, los cuales, al romperse, pueden pasar hacia el torrente fetal. Otra forma es la transmisión láctea al infectarse las glándulas mamarias; este mecanismo es válido tanto para la transmisión de hombre a hombre como de mamífero a hombre. Las gotas de secreción mucofaríngeas que se liberan al toser pueden también llevar toxoplasma gondii. Finalmente, esta parasitosis puede transmitirse mediante transfusión sanguínea. (10) Figura 2. (10)



17.3 Mecanismos de transmisión de *Toxoplasma gondii*.

Figura 2.- Mecanismo de transmisión del *T. gondii*.

Transmisión materno-fetal: El paso del toxoplasma gondii al feto se logra cuando la infección es primaria, existe parasitemia y paso transplacentario, o a partir de quistes de toxoplasma acantonados en el endometrio y por tanto, en la decidua (infección crónica o latente).⁽¹¹⁾

Infección durante el embarazo.- La infección aguda tiene variación dependiendo del trimestre del embarazo en el cual se produce la infección. Sólo en el 49% de las primoinfecciones - hay paso transplacentario, en estos fetos el daño será mayor - mientras más temprana sea la infección. Aún en las peores condiciones, sólo el 10% de los infectados en el primer trimestre desarrollan la enfermedad florida. Se puede esperar que 3% terminen en aborto, 3-4% en muerte neonatal, 15% en toxoplasmosis severa y 20% toxoplasmosis con manifestaciones discretas, las cuales pueden hacerse evidentes en los primeros años de vida.⁽⁴⁾

La incidencia de toxoplasmosis congénita varía en las diferentes partes del mundo. La escasa información útil disponible sugiere que es rara en Australia, sin embargo, dado que la mayoría de los infantes son normales al nacimiento, no puede ser detectada sin pruebas de seguimiento específicos. Varias investigaciones de anticuerpo antitoxoplasma, en donadores de sangre y mujeres embarazadas en varias partes de Australia han mostrado que el 25 al 45% de los adultos tienen evidencia de infección previa, y la infección congénita puede encontrarse - más comúnmente de lo que es reconocida. Su incidencia depende de la tasa de seroconversión durante el parto.⁽¹²⁾

En un estudio realizado durante un período de 12 meses en

un hospital de Melbourne E.U.A., se encontró seroconversión para toxoplasmosis durante el embarazo de 4/1,000. La prevalencia de anticuerpos de toxoplasma se eleva progresivamente de 40.2% en mujeres de 16 a 20 años a 54.8% en aquellas de 34-40 años de edad. (12)

En un estudio prospectivo en Francia, 60% de los infantes de madres infectadas, fueron infectados; sólo 8% fueron severamente infectados y no fueron detectadas anomalías clínicas al nacimiento en cerca de 70% de infantes infectados. Presumiblemente la incidencia de toxoplasmosis congénita en esta comunidad es de menos de 2-2.5:1,000 niños nacidos, pero menos tienen anomalías obvias al nacimiento, y la mayoría no son reconocidas. En un estudio de seguimiento en los Estados Unidos, de los niños con toxoplasmosis congénita asintomática, se demostró que al menos, 85% sufrieron alguna secuela a largo plazo, incluyendo coriorretinitis y daño neurológico. Los investigadores franceses mostraron que la incidencia puede ser reducida al 50% por tratamiento a la mujer embarazada con toxoplasmosis comprobada con espíramicina. Se presume que la incidencia de secuelas puede ser reducida por tratamiento de niños congénitamente infectados después de nacer. Es necesaria la realización de estudios prospectivos y debe ser tomado en cuenta el hecho de que la nueva prueba de ELISA para detección de anticuerpos antitoxoplasma, incluyendo IgM, son más seguros y baratos que los otros métodos. (12)

FISIOPATOLOGIA

Frenkel describe 3 mecanismos de lesión:

1.- Destrucción de células parasitadas por taquizoitos se guidas por fibrosis o gliosis si la magnitud de la lisis celular es muy grande. (13)

2.- Necrosis tisular consecutiva a la ruptura de los quistes: la destrucción de las células vecinas se considera producto de hipersensibilidad. Casi siempre los bradizoitos liberados son destruidos por anticuerpos, complementos y linfocitos sin que lleguen a parasitar a otras células. (13)

3.- Necrosis periacueductal y periventricular, aparece sólo en la toxoplasmosis congénita. Los parásitos procedentes de lesiones parenquimatosas infectan al epéndimo con formación de úlcera e intensa reacción inflamatoria que llega a obstruir al acueducto de Silvio. (13)

Cuando las lesiones celulares o parenquimatosas ocurren - en la cercanía de un vaso pequeño (arteriolas, vénulas o capilares) se pueden encontrar parásitos en la íntima de esos vasos y posteriormente ocurre un infarto y trombosis que producen necrosis. En el feto, la necrosis parenquimatosa de la cor teza cerebral, ganglios basales y zonas periventriculares, pro gresan hasta formar quistes que se calcifican en la periferia y aparecen en la radiografía simple de cráneo. (13)

Las lesiones primarias de los ojos se encuentran en retina y coroides; son de naturaleza inflamatoria y destruyen la - arquitectura tisular incluyendo el epitelio pigmentario. (13)

CUADRO CLINICO

Este dependerá del tipo de infección, ya que puede ser - congénita o adquirida en forma postnatal, presentándose en esta última la forma subclínica asintomática, forma aguda febril exantemática, formas encefalíticas y forma adquirida ganglionar. (11)

La gestante puede presentar linfadenopatía, fiebre y fatiga. Los ganglios más afectados son los cervicales, suboccipitales, subclaviculares, axilares e inguinales. En ocasiones, el cuadro clínico simula una mononucleosis infecciosa. (11)

La toxoplasmosis congénita, es el resultado de una infección aguda, adquirida por la madre durante la gestación. La incidencia de las manifestaciones clínicas variará en función de la edad del feto en el momento de la infección, la dosis infectante, la virulencia del parásito y el nivel de resistencia materno-fetal. (4)

La mayoría de los niños infectados nacen asintomáticos y pueden continuar así, o bien años después desarrollarán coriorretinitis, estrabismo, ceguera, epilepsia o retraso psicomotor. Otras manifestaciones encontradas son: hidrocefalia o microcefalia, fiebre, hepatoesplenomegalia, ictericia, linfadenopatía, xantema y en el líquido cefalorraquídeo se puede encontrar xantocromía, pleocitosis con dominio de células mononucleares y elevación de las proteínas, aunque el dato más constante sea la retinocoroiditis bilateral. (4)

Se ha descrito un infante con hidropesía fetal severa de-

bido a toxoplasmosis congénita. Aunque no común, la toxoplasmosis puede ser considerada en el diagnóstico diferencial de fetos hidróticos, particularmente cuando el trabajo clínico preliminar sugirió una base no inmunológica de la hidropesía. Aunque la evolución clínica en un infante severamente afectado sigue teniendo una pobre evolución, la terapia de la toxoplasmosis ha mejorado a través de los años, y con el diagnóstico temprano de la enfermedad, la infección infantil severa puede tener un mejor pronóstico. (4)

En los pacientes con toxoplasmosis congénita las lesiones nuevas continúan apareciendo después de 5 años de edad, y el deterioro puede ser severo. (15)

DIAGNOSTICO

El diagnóstico clínico de toxoplasmosis presenta dificultad debido al carácter generalizado de la enfermedad, porque puede presentarse como infección subclínica, porque aún en presencia de síntomas puede no haber elevación de anticuerpos en las pruebas serológicas y porque a pesar de ser una infección de distribución mundial, se le considera "poco frecuente", tal vez por falta de confirmación de la enfermedad por no tener siempre al alcance las pruebas serológicas específicas. (16)

La embarazada y el feto son huéspedes susceptibles de infección durante los meses de gestación. Es posible reconocer los riesgos específicos de algunas infecciones, como los inclui

dos en el síndrome de TORCH; sin embargo, es indispensable establecer un sistema de prevención que limita o impida el daño a la salud materna y fetal más que el mismo diagnóstico de la enfermedad. (17)

La toxoplasmosis congénita puede presentarse cuando una embarazada adquiere la infección por primera vez o por reactivación; como consecuencia de esto se puede establecer, que la realización de una prueba de anticuerpos toxoplasma gondii positivo obliga a la realización por lo menos de otra determinación, que permite establecer si se trata de memoria inmunológica o de infección activa. (18)

Los métodos empleados para el diagnóstico son: cuadro clínico, aislamiento de parásito, histología y serología. (4)

El aparato inmune de un organismo normal, reconoce los diferentes determinantes inmunogénicos y responde con la formación de anticuerpos de diferente estirpe, las cuales aparecen a diferentes intervalos, alcanzan un máximo, permanecen en meseta y finalmente muestran una caída asintomática lenta. (17)

La presencia de toxoplasma gondii en líquido amniótico fue demostrado usando cultivo de tejido en 4 de 9 casos de toxoplasmosis congénita, mientras que el antígeno del toxoplasma gondii no fue detectable usando técnica de inmunoensayo a enzimas sensitivas. Los parásitos fueron identificados en una capa única 4 días después de la inoculación del ensayo de inmunofluorescencia indirecta. Dado que el cultivo de tejido puede dar evidencia de infección dentro de pocos días, este método es propuesto para el diagnóstico prenatal temprano de toxoplas

mosis congénita. (19)

El diagnóstico por ultrasonido de ascitis fetal causado - por toxoplasma gondii es presentado. Cuando un diagnóstico de ascitis fetal sin malformaciones etiológicas evidentes es establecido, la toxoplasmosis puede ser sospechada y una prueba serológica debe ser llevada a cabo, en vista de la posibilidad - de tratamiento antenatal de los fetos. (20)

Se reportó un recién nacido con lesiones típicas de toxoplasmosis congénita. Retrospectivamente, el tiempo de la infección pudiera haber sido al momento de la concepción, o aún antes de ésta. Un trabajo de diagnóstico debería efectuarse en - cada recién nacido cuya madre presentase títulos persistentemente altos de anticuerpos toxoplasma positivos durante el embarazo. (21)

La selección de las pruebas tiene 2 propósitos: demostrar infección o inmunidad pasada, y documentar infección reciente, para cada propósito, ciertos métodos pueden ser seleccionados en base a simplicidad, costo, velocidad y precisión. (12)

En la infección previa: para demostrar una infección antigua o memoria inmunológica, la prueba debe dirigirse a detectar anticuerpos inmunoglobulina G (Ig G). La presencia de anticuerpos (prueba positiva) puede ser tomada como evidencia de - infección antigua, sin embargo, debe recordarse que los anticuerpos no necesariamente significan inmunidad completa para - toxoplasmosis, los pacientes pueden ocasionalmente tener exacerbaciones del padecimiento como toxoplasmosis ocular, con la presencia de anticuerpos previos. (12) Figura 3. (11)

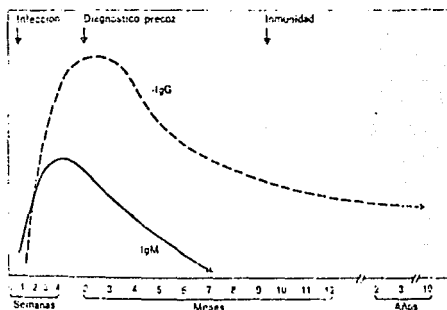


Fig. 23. Evolución de la primoinfección y de las pruebas serológicas.

Figura 3. Pruebas serológicas de la primoinfección.

Para detectar una infección reciente se pueden usar los anticuerpos específicos por inmunoglobulina M (Ig M), generalmente se desarrollan prontamente después del inicio de la infección y persisten por uno o más meses. Las pruebas para IgM son más útiles para toxoplasmosis y rubéola, en toxoplasmosis reciente se encuentran títulos significativamente altos, de 4-8 meses, de 4 meses por inmunofluorescencia y de 3 meses por ELISA.⁽¹⁷⁾ Figura 3.⁽¹¹⁾

El perfil de respuesta de anticuerpos en la variedad de IgM e IgG o ambas, ha sido cuantificado por diversas pruebas, de las más utilizadas son la del colorante de Sabin-Feldman, la de fijación del complemento de Warren-Feldman, la de hemo-

aglutinación indirecta de Lunde-Jacobs, la de inmunofluorescencia indirecta de Walton y, recientemente, de aglutinación de ELISA y sus variantes y de anticuerpos monoclonales. El problema con estas pruebas radica en la interpretación, donde se debe tener en cuenta todas las variantes inherentes a la prueba, así como las condiciones clínicas del paciente. (4)

Prueba de Sabin-Feldman: se considera prueba positiva a la dilución igual o mayor de 1:16. La prueba mide anticuerpos antitoxoplasma de las variedades IgM e IgG. A partir de la primera semana posterior a la infección se reconoce la presencia de anticuerpos IgM inespecífica; la variedad IgM específica - contra algunas determinantes antigénicas de toxoplasma gondii aparece más tardíamente y se prolonga por semanas e incluso algunos meses. La variedad IgG aparece dos a cuatro semanas después de iniciada la infección. Los títulos pueden permanecer elevados por meses o incluso años. Este conocimiento permite establecer como premisa, que una sola determinación no indica si la infección es aguda o reflejo de exposición en un lapso previo a la realización de la prueba. (17)

La máxima utilidad de la prueba es cuando se demuestra un aumento importante en varias muestras con intervalos de 2 a 4 semanas o bien, la conversión de negativo a positivo con franca tendencia a seguir aumentando. (17)

Inmunofluorescencia Indirecta. Es un método económico, fácil, sensible y seguro, reproducible en más de 90%. Los títulos de anticuerpos de IgG e IgM medidos son paralelos con los de Sabin-Feldman; generalmente se hacen presentes a las dos se

manas de la infección, alcanzan títulos de 1:1,000 o más en 6-8 semanas y luego disminuyen gradualmente en meses o años con valores persistentes entre 1:4 y 1:64; sin embargo, el nivel de anticuerpos séricos no guarda correlación ninguna con la gravedad del padecimiento. (2)

Prueba de hemaglutinación indirecta. Esta prueba mide IgG, sus anticuerpos tienen un sitio receptor diferente en el toxoplasma a los de Sabin-Feldman, aparecen más tardíos, los títulos alcanzados son mayores y permanecen así más tiempo que los de la prueba del colorante. Se hace positiva en 7-10 días y los títulos permanecen altos por varios años. No se recomienda su uso en casos de toxoplasmosis congénita en donde frecuentemente es negativa, por otro lado, los reactivos disponibles actualmente no son de calidad uniforme. Por ello, no han logrado reemplazar a la inmunofluorescencia indirecta en la rutina diagnóstica. (2)

Prueba de fijación de complemento. Se hace positiva más tardíamente que la inmunofluorescencia y los títulos declinan antes, aunque pueden permanecer positivos por varios años; su utilidad principal radica en usarla conjuntamente con otros métodos cuando se intenta confirmar la existencia de una infección aguda. (2)

Prueba de ELISA. Tiene especificidad, sensibilidad, reproducibilidad mayor al 90%. Determina anticuerpos específicos del tipo de IgG e IgM. Corre parejo a lo observado con el Sabin-Feldman, se considera un título francamente positivo de 30 UI y se consideran títulos muy altos por arriba de 300 UI, lo

cual no es sinónimo de actividad, a menos que se demuestre entre determinación y otra con intervalo de 2-4 semanas, un aumento de por lo menos cuatro diluciones. Los títulos muy elevados en una sola determinación son fiel reflejo de la respuesta de un aparato inmune óptimo, por otra parte diferente de un individuo a otro. (17)

TRATAMIENTO

El tratamiento ante la evidencia de infección reciente en una mujer embarazada se indica durante tres semanas: La pirimetamina a dosis de 1 mg/Kg/día en una dosis diaria, asociado con sulfisoxazol a dosis de 120 mg/kg/día en 3 a 4 tomas fraccionadas al día. La espiramicina no pasa la placenta y su administración preventiva es cuestionable. (4)

Diaminopirimidinas.- De las varias 2,4-diaminopirimidinas sintetizadas y ensayadas como fármacos antimicrobianos dos sobresalen por su actividad. La primera, Pirimetamina, fue producida y empleada casi exclusivamente como agente antipalúdico; la segunda trimetoprim, fue obtenido como substancia antibacteriana y utilizada después por sus propiedades antipalúdicas. (22)

Su mecanismo de acción de las 2,4-diaminopirimidinas es un inhibidor directo de la enzima reductasa de dihidrofolato.- La reductasa del dihidrofolato, que cataliza la reducción del dihidrofolato a tetrahidrofolato, es de vital importancia para las células en la biosíntesis de purinas, pirimidinas y tier--

tos amino-ácidos. (22)

Los protozoos, como ciertas bacterias, han perdido o nunca tuvieron, la facultad de utilizar el folato preformado y requieren una provisión de ácido para-aminobenzoico para sintetizar su propio ácido fólico. (22)

La noción de inhibir dos etapas en una vía metabólica esencial con fármacos diferentes fue desarrollada por Hitching y col. Este bloque secuencial o sucesivo probablemente resultara en un efecto supraaditivo. En esta circunstancia las dos etapas investigadas fueron la utilización de PABA en la síntesis de ácido dihidropterico, inhibido por sulfonamidas, y la reducción de dihidrofolato en el tetrahidrofolato activo, inhibido por pirimetamina. (22)

La pirimetamina es absorbida en el tubo digestivo, es excretada en la leche materna. Varios metabolitos aparecen en la orina pero se sabe poco de su estructura y de su actividad antimicrobiana. (22)

Sulfamídicos.- Los medicamentos del grupo de las sulfonamidas, fueron los primeros agentes quimioterápicos eficaces que se emplearon sistemáticamente en la prevención y curación de las infecciones bacterianas del hombre. Las sulfonamidas tienen un amplio campo de actividad antimicrobiana contra los organismos gram positivos y gram negativos. En general, las sulfonamidas en el organismo del enfermo sólo produce efecto bacteriostático, y los mecanismos celulares y humorales de la defensa del huésped compete la erradicación final de la infección. (22)

Su mecanismo de acción se basa en el antagonismo competitivo entre el ácido para-aminobenzoico (PABA) y la sulfonamida, y supone que este medicamento impide la utilización normal del PABA por la bacteria. Las sulfonamidas inhiben el desarrollo bacteriano al impedir que el PABA sea incorporado a la molécula del ácido pteroilglutámico (APG, ácido fólico, que contiene un radical PABA). Los organismos sensibles son aquellos que deben sintetizar su propio ácido fólico, en tanto que las bacterias que no necesitan este ácido o que pueden utilizar ácido pteroilglutámico preformado, no son afectadas por las sulfonamidas. (22)

Absorción.- Las sulfonamidas se absorben rápidamente y en cantidades suficientes en el conducto gastrointestinal. Con frecuencia la absorción es tan rápida que al cabo de 30 min. se encuentra la substancia en la orina. El sitio principal de absorción es el intestino delgado, y parte del medicamento se absorbe también en el estómago. La absorción en otros puntos, es variable e inconstante. (22)

Las sulfonamidas se distribuyen en todos los tejidos del organismo. La fracción difusible de la sulfadiazina se distribuye uniformemente por toda el agua corporal, mientras que el sulfisoxazol se limita principalmente al espacio extracelular. El tiempo necesario para llegar al equilibrio con el plasma varía según los tejidos y los compuestos. Las sulfonamidas penetran rápidamente en los líquidos pleural, peritoneal, sinovial, ocular y otros similares. (22)

Las sulfonamidas atraviesan fácilmente la placenta y pene

tra en la circulación fetal. El equilibrio entre la sangre materna y fetal se alcanza, generalmente, 3 horas después de la ingestión de una sola dosis. Las concentraciones que se obtienen en los tejidos fetales bastan para causar efectos antibacterianos y tóxicos. Los niveles sanguíneos de sulfadiazina en el feto varían entre 50 y 90% de los de la sangre materna. El medicamento aparece más lentamente en el líquido amniótico que en la sangre del feto. La concentración de la sulfonamida en la leche humana es semejante a la del plasma. (22)

Las sulfonamidas sufren cambios metabólicos en grado variable en los tejidos, especialmente en el hígado. Se produce la acetilación y la oxidación. Las sulfonamidas son completamente eliminadas del organismo, en parte sin alteración y en parte como productos metabólicos. La fracción mayor se elimina con la orina y la semidesintegración de los sulfamídicos en el cuerpo depende por lo menos de la función renal. Pequeñas cantidades se excretan con las heces, bilis, leche y otras secreciones. (22)

En un grupo de pacientes embarazadas con infección de toxoplasma fetal, recibieron tratamiento con espiramicina durante el embarazo, presentando sólo un infante toxoplasmosis congénita severa y un grupo adicional fue tratado con pirimetamina y sulfonamidas, observándose que la eficacia del tratamiento adicional con pirimetamina y sulfonamidas fue demostrado por una reducción significativa de la toxoplasmosis congénita severa y la disminución relativa de la relación de las formas benignas y subclínicas y recomienda que el tratamiento con es-

piramicina debe empezarse tan pronto como sea posible una vez diagnosticada la infección de toxoplasma materna durante el embarazo es demostrada o sospechada fuertemente, porque un intervalo prolongado entre el ataque de la infección y comienzo del tratamiento parece estar asociado con la presencia de lesión fetal severa como el tiempo del diagnóstico prenatal.⁽²³⁾

Se desarrolló un método de diagnóstico y tratamiento de toxoplasmosis congénita en útero. El diagnóstico fue basado en la identificación de la infección aguda materna, seguido por cultivo de sangre fetal y líquido amniótico, las pruebas de sangre fetal para IgM específica de toxoplasma y medidas no específicas de la infección, y examen de ultrasonido cerebral fetal. El tratamiento incluyó la administración de antibióticos de todas las madres con confirmación de la infección aguda durante el embarazo, con tratamiento de antibióticos intensivo de aquellas quienes tuvieron fetos infectados y quienes eligieron continuar con el embarazo. Reportaron un estudio prospectivo de 756 casos documentados de infección de toxoplasma materna, en quienes los infantes fueron seguidos por un mínimo de 3 meses. La infección fue diagnosticada antenatalmente en 39 de 42 fetos. Veinticuatro de los 39 embarazos fueron terminados, y 15 continuaron. Todas las madres fueron tratadas con espiramicina durante todo el embarazo; si la infección fetal se demuestra, pirimetamina y también sulfadoxina o sulfadiacina fueron agregadas a este régimen. A los 14 fetos con toxoplasmosis congénita que fueron llevados a término, todos excepto 2 tenían coriorretinitis, permanecieron bien durante el periodo

de seguimiento. Concluyen que el diagnóstico prenatal de la toxoplasmosis congénita es práctico y que la terapia prenatal de la toxoplasmosis congénita en mujeres quienes desean continuar con su embarazo reduce la severidad de las manifestaciones de la enfermedad. (24)

La profilaxis usual de toxoplasmosis consiste de espiramicina o la combinación de pirimetamina-sulfamida. Esta profilaxis puede ser usada: 1.- En la mujer embarazada: la espiramicina evita o tiene un daño fetal bajo. En caso de infección materna después de las 33 semanas de embarazo, la combinación de pirimetamina-sulfadiazina debería ser usada a pesar de su potencial toxicidad. 2.- En el infante recién nacido, la profilaxis previene la emergencia de retinocoroiditis. 3.- En retinocoroiditis toxoplásmica congénita, sistemática, repetitiva, cura con pirimetamina-sulfamida, reduce la frecuencia de recurrencias. 4.- En pacientes inmunocomprometidos, el uso sistemático de pirimetamina y sulfadoxina previene la neurotoxoplasmosis en caso de injertos de riñón, corazón y de médula ósea alogénica, y también en caso de pacientes con hemopatías maligna o SIDA. (25)

PREVENCION

El riesgo de toxoplasmosis durante el embarazo puede ser reducido, por la simple advertencia a la embarazada de evitar contacto con tierra que pudiera estar contaminada con heces de

gato infectado, o ingestión de carne cruda. El lavado cuidadoso de manos después de manejar carne cruda o de hacer labores de jardinería, el lavado de vegetales crudos, y la disposición cuidadosa de las almohadillas de los gatos son de las precauciones requeridas. Algunas autoridades creen que esta educación de salud pública básica es más importante que el seguimiento serológico para detectar infección después de que ha ocurrido. (26)

Hasta ahora, fue asumido que la prevención primaria de toxoplasmosis congénita era posible por medio de medidas higiénicas específicas. Un estudio prospectivo de mujeres embarazadas fue hecho en un hospital de Bruselas en el periodo de 1979 a 1986 para cuantificar el impacto como tal en el programa de prevención. En el primer periodo de estudio (1979-1982), cuando no fueron enseñadas medidas profilácticas, 2,986 mujeres consecutivas demostraron un porcentaje de seroconversión de 1.43% entre los sujetos no inmunizados; 1.07% de los pacientes seropositivos tuvieron altos niveles de anticuerpos en su primera muestra sérica. En el 2o. periodo del estudio (1983-1986) todos los 3,563 pacientes fueron instruidos a adoptar medidas profilácticas. La proporción de seroconversión en pacientes seronegativos y el porcentaje de pacientes con altos niveles de anticuerpos inicial fue de 0.95 y 1.26% respectivamente. Aunque el porcentaje de seroconversión fue reducido en 34% en el segundo periodo de estudio, esta diferencia no tuvo significación. (27)

La inmunización puede probar ser el mejor método costo-

efectividad en la prevención de la toxoplasmosis congénita si se desarrolla una vacuna segura y efectiva. (28)

B I B L I O G R A F I A

- 1.- Gómez U.A. Estudio de las relaciones entre la toxoplasmosis y las pérdidas fetales. Bol. de la Oficina Sanitaria Panamericana. Oct. 1978, 315-321.
- 2.- Carrada B T. La toxoplasmosis de salud pública. Avances y perspectivas. Bol. Med Hosp Inf Mex 1983; 40(7):253-262.
- 3.- Uchenna Megafu, Innocent Ug Wuegbulam. Incidence of positive toxoplasmosis hemagglutination. Test in the Nigerian (Ibo) women with recurrente abortions. Int J Fertil 1981; 26(2): 132-134
- 4.- Calderón JE, Arredondo GJ, Karchmer KS, Nasrallah RE. La toxoplasmosis en la medicina perinatal. Conceptos actuales en infectología perinatal. Editorial Fco Méndez Cervantes 1988; 63-74.
- 5.- Maleewong W, Lulitanond V, Pipitgool V, Auwijitaroon Y, - Kuttsarejariya S, Morakote N. Prevalence of toxoplasma antibodies in blood donors and pregnant women in Khon Kaen Province. J Med Assoc Thai; 1989; 72(5): 256-9.
- 6.- Ahlors K, Borjeson M, Huldt G, Forsberg E. Incidence of toxoplasmosis in pregnant women in the city of Malmo Sweden. Scand J Infect Dis 1989; 21(3): 315-21.
- 7.- Jeannel D, Kiel G, Costagliola D, Danis M, Traore BM, - Gentilini. Epidemiology of toxoplasmosis among pregnant women in the Paris area. Int J Epidemiol 1988; 17(3): - 595-602.
- 8.- Canessa A, Pantarotto F, Miletich, Russo A, Gotta C, - Bozzuffi PM, Ferrari G, Fiorelli A, Terragna A. Antibody prevalence to torch agents in pregnant women - and relative risk of congenital infections in Italy (Liguria). Biol Res Pregnancy Perinatol 1987; 8:84-8.
- 9.- Abdel-Hafez SK, Shbeeb I, Ismail HS, Abdel RF. Serodiagnosis of toxoplasma gondii in habitually abortin women and toher adults from North Jordan. Folia Parasitol (Praha) 1986; 33:7-13.
- 10.- Biagi F. Toxoplasmosis. Enfermedades parasitarias. Editorial La Prensa Médica. Edición 2a. 1982. 171-176.
- 11.- Carrera MJ. Toxoplasmosis. Protocolos de obstetricia. Editorial Salvat. 2a. edición. 240-243.

- 12.- Sever JL, TORCH Test: and what they mean.
Am J Obstet Gynecol. 1985; 152:495-498.
- 13.- Kumate J. Toxoplasmosis. Infectologia. Editorial Manual Moderno. Edición 1988; 371-375.
- 14.- Zornes SL, Anderson PG, Lott RL.
Congenital toxoplasmosis in a infant with hydrops fetalis
South Med J 1988; 81:391-3.
- 15.- Koppe JG, Loewr-Sieger DH, de Roever-Bonnet H.
Results of 20 year follow-up of congenital toxoplasmosis.
Lancet 1986; 1:254-6.
- 16.- Morales Castilló M, Cedillo Rivera R.
Dificultades en el diagnóstico y tratamiento de la toxoplasmosis. Bol Med Hosp Inf Mex 1982; 39:261-265.
- 17.- Calderón JE. Respuesta inmune a la toxoplasmosis.
Bol Med Hosp Inf Mex 1986; 43:658-661.
- 18.- Nasrallah RE. Toxoplasmosis como riesgo perinatal.
Bol Med Hosp Inf Mex 1986; 43:662-663.
- 19.- Derouin F, Thulliez P, Candolfi E, Daffos F, Forestier F.
Early prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis using amniotic fluid samples and tissue culture.
Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1988; 7:423-5.
- 20.- Blaakaer J.
Ultrasonic diagnosis of fetal ascites and toxoplasmosis.
Acta Obstet Gynecol Scand 1986; 65:653-4.
- 21.- Haentjens M, Sacre L, Demeuter F.
Congenital toxoplasmosis after maternal infection before or slightly after conception.
Acta Paediatr Scand 1986; 75:343-5.
- 22.- Goodman S. Medicamentos utilizados en la quimioterapia - del paludismo. Bases farmacológicas de la terapéutica. Tulles B de Mex. Tomo II 1979; 884-7 y 934-46.
- 23.- Hohlged P, Daffos F, Thulliez P, Aufrant C, Couvreur J, - Macaleese J, Descombey D, Forestier F.
Fetal toxoplasmosis: outcome of pregnancy and infant - follow-up after in utero treatment.
J Paediatr 1989; 115:765-9.
- 24.- Daffos F, Forestier F, Capella Pavlovsky M, Thulliez P, - Aufrant C, Valenti D, Cox WL.
Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis.
N Engl J Med 1988 4; 318:271-5.

- 25.- Piens MA, Garin JP.
New perspectives in the chemoprophylaxis of toxoplasmosis.
J Chemother 1989; 1:46-51.
- 26.- Salvatore FS, Ian JS, Cwendolyn LG.
Antenatal screening for congenital infection with rubella,
citomegalovirus and toxoplasma.
Aust N.Z. Obstet Gynaecol 1986; 26:257-260.
- 27.- Foulon W, Naessens A, Lauwers S, De Meuter F, Amy JJ.
Impacto of primary prevention on the incidence of toxoplas
mosis during pregnancy.
Obstet Gynecol 1988; 72:363-6.
- 28.- Carter AD, Faank JW.
Congenital toxoplasmosis: epidemiologic features and con-
trol. Can Med Assoc J 1986; 135:618-23.