

TAMIZACIÓN Y DIAGNÓSTICO DE LA TOXOPLASMOSIS EN EL EMBARAZO

La toxoplasmosis es una enfermedad altamente prevenible, su prevalencia se incrementa con la edad, pasando de un 32% en menores de 10 años a 65% en los mayores de 60 años. El objetivo de la GPC es distinguir entre una infección adquirida durante la gestación o previo al embarazo y prevenir la infección del recién nacido.¹

¿Cómo debe realizarse? (prescripción)

- Realice pruebas de IgG e IgM anti-*Toxoplasma* a la mujer embarazada en su primer control prenatal para determinar la presencia de la infección.
- A las gestantes con IgG e IgM negativa, realice tamización con una periodicidad mensual con una prueba de inmunoglobulina (IgM) para *Toxoplasma*.
- A las gestantes con IgG e IgM positiva, realice prueba de avidéz para confirmar la antigüedad de la infección si el embarazo es menor a 16 semanas, e IgA si mayor a 16 semanas.
- Una prueba IgG positiva con prueba IgM negativa en el inicio de la gestación indican una infección crónica (o antigua) y descarta el riesgo de infección durante el embarazo para la mujer embarazada.
- Una prueba IgG negativa con prueba IgM positiva requiere una nueva muestra para diferenciar entre seroconversión o IgM natural. Estas pacientes deben tener una segunda prueba con IgG. Una segunda prueba IgG positiva es evidencia de seroconversión reciente.

¿Funciona? (eficacia y efectividad)

- Las pruebas ELISA e ISAGA para la detección de IgM anti-*Toxoplasma* permiten detectar la infección luego de 15 días de adquirida y tienen sensibilidades superiores a 98% para detectar seroconversiones.^{1,2}
- Se encontró una disminución del riesgo de infección congénita relacionado con el tiempo en que se inició el tratamiento luego de la seroconversión: el riesgo estimado para la presentación de signos clínicos en el recién nacido con tratamiento prenatal fue de 0,4 si se inició 4 semanas posterior a la seroconversión y de 0,6 si se inició luego de las 4 semanas.³
- La sensibilidad de las pruebas para la detección de IgG en mujeres embarazadas con antecedente de toxoplasmosis fue superior al 95%, con una especificidad superior al 94%.⁴
- El uso secuencial de los ensayos de IgM combinados con métodos que examinaron la avidéz IgG tuvieron una especificidad y sensibilidad de alrededor de 96% en períodos de infección reciente (menor a 16 semanas).²

¿Es costo-efectivo? (costo-efectividad)

- El costo anual del tratamiento de la toxoplasmosis congénita sin realización del tamizaje es de US\$128 por embarazada por año, mientras que el costo anual en las pacientes con la realización de la prueba de tamizaje es de US\$95 por embarazada por año, lo que indica que el tamizaje reduce en un 25% el costo del manejo de la toxoplasmosis.⁵



Referencias

1. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio. Guías No. 11-15. Bogotá 2013.
2. SYROCOT SG. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a metanalysis of individual patient's data. Lancet. 2007;369:115-22.
3. Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W, et al. Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. PLoS Med. 2010;7(10). Epub 2010/10/23.
4. Daveluy A, Haramburu F, Bricout H, Di Costanzo S, Fourrier A, Tan HK, Gilbert R, Kieffer F, Thiébaud R for the Eurotox Group (panel 2). Review of data related to side effects of drugs used in congenital toxoplasmosis [Unpublished report]. Bordeaux (France): The Eurotox Group; 2005. Disponible en internet: http://eurotox.isped.u-bordeaux2.fr/WWW_PUBLIC/DOC/Side_effects_main_drugs_v3.pdf
5. Gimnig JE, MacArthur JR, M'bang'ombe M, Kramer MH, Chizani N, Stern RS, Mkandala C, Newman RD, Steketee RW, Campbell CH. Severe cutaneous reactions to sulfadoxine-pyrimethamine and trimethoprim-sulfamethoxazole in Blantyre District, Malawi. Am J Trop Med Hyg. 2006; 74: 738-743.

DIAGNÓSTICO DE INFECCIÓN CONGÉNITA DE LA TOXOPLASMOSIS

El recién nacido de una madre con infección en el embarazo requiere una evaluación diagnóstica que permita confirmar o descartar la infección congénita. Dado que la infección puede ser asintomática o los signos clínicos inespecíficos, se deben utilizar pruebas serológicas que permitan diferenciar entre anticuerpos maternos o propios.¹

¿Cómo debe realizarse? (prescripción)

- Se recomienda el uso conjuntamente de IgG, IgM e IgA para el diagnóstico de infección congénita por toxoplasma en todos los recién nacidos que cumplen criterios de sospecha tales como:
 - Toxoplasmosis materna adquirida en el embarazo con pruebas IgM positiva con avidéz baja.
 - Toxoplasmosis materna con presencia de síntomas como adenopatías en la madre.
 - La madre recibió tratamiento para toxoplasmosis.
 - Síntomas compatibles en el recién nacido (ictericia desde el primer día de nacido, sospecha de sepsis neonatal o TORCHS).
- Ante resultado de IgG positivo y resultados negativos en el IgA y el IgM, se recomienda la confirmación por Western Blot (WB) para infección por toxoplasma.
- Ante resultado de IgG positivo y resultados negativos en las tres pruebas (IgM, IgA y WB), se recomienda el seguimiento del recién nacido mensualmente durante 6 meses y luego cada 3 meses hasta el año con IgG para descartar seroconversión.

¿Funciona? (eficacia y efectividad)

- La sensibilidad de la realización de las pruebas IgM e IgA combinadas se encuentra entre 63% y 94%. El seguimiento con IgG a los niños es importante dado que los títulos maternos desaparecen entre los 6 y 10 meses de vida en los menores no infectados.^{1,2-6}
- Se estimó una sensibilidad del WB de 85% al tercer mes de vida y al combinarlo con serología la sensibilidad aumentó a 94% con especificidad de 100%.³⁻⁷
- La sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivos en inmunoblot para IgG son de 92,6%, 89,1% y 92,4%, respectivamente.⁸
- La prueba de WB para el diagnóstico de la toxoplasmosis congénita muestra que la técnica estándar diagnóstica el 72% de los casos, mientras que la realización de un nuevo criterio determinado por densitometría de las bandas o inmunodensitometria, diagnosticó 91% de los casos.⁹

¿Es costo-efectivo? (costo-efectividad)

- En una población de 1000 recién nacidos vivos de madre con infección por toxoplasmosis durante el embarazo, el costo promedio de la estrategia de tamización recomendada es de 230 millones de pesos, con 88,5 casos diagnosticados. Así, si la disponibilidad a pagar por caso correctamente identificado de toxoplasmosis congénita es mayor a \$65.5 millones de pesos, la alternativa de tamización recomendada es costo efectiva¹



Referencias

1. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio. Guías No. 11-15. Bogotá 2013.
2. Chicaiza L, García Molina M, Oviedo S, Gómez Marín JE, Gómez P. Costo efectividad de diferentes estrategias diagnósticas para detección de toxoplasmosis congénita en el recién nacido. Infectio 2013; 17: 53-60
3. Robert-Gangneux F, Gavinet MF, Ancelle T, Raymond J, Tourte-Schaefer C, Dupouy-Camet J. Value of prenatal diagnosis and early postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: retrospective study of 110 cases. J Clin Microbiol. 1999;37(9):2893-8. Epub 1999/08/17.
4. Pinon JM, Dumon H, Chemla C, Franck J, Petersen E, Lebech M, et al. Strategy for diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of methods comparing mothers and newborns and standard methods for postnatal detection of immunoglobulin G, M, and A antibodies. J Clin Microbiol. 2001;39(6):2267-71. Epub 2001/05/29.
5. Naessens A, Jenum PA, Pollak A, Decoster A, Lappalainen M, Villena I, et al. Diagnosis of congenital toxoplasmosis in the neonatal period: A multicenter evaluation. J Pediatr. 1999;135(6):714-9. Epub 1999/12/10.
6. Wallon M, Dunn D, Slimani D, Girault V, Gay-Andrieu F, Peyron F. Diagnosis of congenital toxoplasmosis at birth: what is the value of testing for IgM and IgA? Eur J Pediatr. 1999;158(8):645-9. Epub 1999/08/13.
7. Rilling V, Dietz K, Krczal D, Knotek F, Enders G. Evaluation of a commercial IgG/IgM Western blot assay for early postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2003;22(3):174-80. Epub 2003/03/22.
8. Chumpitazi BF, Boussaid A, Pelloux H, Racinet C, Bost M, Goullier-Fleuret A. Diagnosis of congenital toxoplasmosis by immunoblotting and relationship with other methods. J Clin Microbiol. 1995;33(6):1479-85. Epub 1995/06/01.
9. Gallego-Marin C, Henao AC, Gomez-Marin JE. Clinical validation of a western blot assay for congenital toxoplasmosis and newborn screening in a hospital in Armenia (Quindío) Colombia. J Trop Pediatr. 2006;52(2):107-12. Epub 2005/07/15.

PREVENCIÓN DE LA TRANSMISIÓN FETAL DE LA TOXOPLASMOSIS

El propósito de los programas de detección de infección durante el embarazo es poder detectar y tratar los casos, así como disminuir la transmisión de la infección y los daños severos en el feto y en el recién nacido.¹

¿Cómo debe administrarse? (prescripción)

- Administre tratamiento farmacológico con Espiramicina (3 g/día vía oral por el resto del embarazo) para la infección confirmada por toxoplasma en la gestante.
- En caso de confirmación de la transmisión fetal de toxoplasmosis (por pruebas de PCR o ecografías que sugieren compromiso neurológico), se recomienda el cambio a pirimetamina más sulfadiazina (1 mg/kg/día y 100mg/kg/día, respectivamente) más ácido fólico.

¿Funciona? (eficacia y efectividad)

- El tratamiento con espiramicina (3 g/día hasta el parto) fue efectivo para la prevención de la transmisión cuando se inicia en las primeras 4 semanas posterior a la seroconversión (0,58 veces menor riesgo), pero solo 0,36 veces menor riesgo si se dio posterior a este tiempo.¹
- En mujeres con seroconversión o bebés con infección de toxoplasmosis congénita, el tratamiento prenatal con espiramicina o pirimetamina redujo 0,77 veces el riesgo de las secuelas neurológicas graves en comparación con el no tratamiento.²

¿Es seguro? (seguridad)

- La espiramicina ha sido utilizada de manera extensa en el embarazo para tratamiento de toxoplasmosis sin asociación a efectos adversos fetales.⁴
- La pirimetamina no se recomienda durante el primer trimestre del embarazo por efecto teratogénico en ratones. Otros síntomas incluyen síntomas gastrointestinales y anemia megaloblástica. Para evitar la anemia se debe administrar concomitantemente ácido fólico.^{4,5}
- La sulfadiazina puede llevar a reacciones idiosincráticas como fiebre, discrasias sanguíneas y reacciones de hipersensibilidad.⁴

¿Es costo-efectivo? (costo-efectividad)

- No se encuentra evidencia de costo-efectividad en Colombia.
- A nivel internacional existen varios análisis de costo-efectividad que muestran que el tamizaje mensual y el tratamiento con espiramicina son costo-efectivos para Estados Unidos y Francia (países con prevalencias menores que Colombia), cuando se incluyen los costos asociados al manejo de complicaciones por no tamizaje o tratamiento en el embarazo.^{6,7}



Referencias

1. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social, Colciencias. Guía de práctica clínica para la prevención, detección temprana y tratamiento de las complicaciones del embarazo, parto o puerperio. Guías No. 11-15. Bogotá 2013.
2. SYROCOT SG. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a metanalysis of individual patient's data. *Lancet*. 2007;369:115-22.
3. Cortina-Borja M, Tan HK, Wallon M, Paul M, Prusa A, Buffolano W, et al. Prenatal treatment for serious neurological sequelae of congenital toxoplasmosis: an observational prospective cohort study. *PLoS Med*. 2010;7(10). Epub 2010/10/23.
4. Daveluy A, Haramburu F, Bricout H, Di Costanzo S, Fourrier A, Tan HK, Gilbert R, Kieffer F, Thiébaud R for the Eurotox Group (panel 2). Review of data related to side effects of drugs used in congenital toxoplasmosis [Unpublished report]. Bordeaux (France): The Eurotox Group; 2005. Disponible en internet: http://eurotox.isped.u-bordeaux2.fr/WWW_PUBLIC/DOC/Side_effects_main_drugs_v3.pdf
5. Gimnig JE, MacArthur JR, M'bang'ombe M, Kramer MH, Chizani N, Stern RS, Mkandala C, Newman RD, Steketee RW, Campbell CH. Severe cutaneous reactions to sulfadoxine-pyrimethamine and trimethoprim-sulfamethoxazole in Blantyre District, Malawi. *Am J Trop Med Hyg*. 2006; 74: 738-743.
6. Stillwaggon E, Carrier CS, Sautter M, McLeod R. Maternal serologic screening to prevent congenital toxoplasmosis: a decision-analytic economic model. *PLoS Negl Trop Dis*. 2011 Sep;5(9):e1333. doi: 10.1371/journal.pntd.0001333.
7. Wallon M, Peyron F, Cornu C, Vinault S, Abrahamowicz M, Kopp CB, Binquet C. Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. *Clin Infect Dis*. 2013 May;56(9):1223-31. doi: 10.1093/cid/cit032