

## Estimación de la sensibilidad y especificidad de tres pruebas diagnósticas para la detección de *Toxoplasma gondii* en mujeres con aborto espontáneo en dos localidades de Yucatán, México, utilizando un modelo bayesiano

Ignacio A. Vado-Solís<sup>1</sup>, Víctor Suárez-Solís<sup>1</sup>, Bertha Jiménez-Delgadillo<sup>1</sup>, José C. Segura-Correa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad Interinstitucional de Investigación Clínica Epidemiológica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán. <sup>2</sup> Campus de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad Autónoma de Yucatán, México

### RESUMEN

**Introducción.** La ocurrencia de quistes de *T. gondii* en la carne comestible representa un riesgo potencial para el humano, si la carne es consumida cruda o semi-cocida. La existencia de pruebas diagnósticas exactas y confiables es esencial para la detección, la vigilancia y el control de infecciones en huéspedes intermediarios y para minimizar el riesgo de infección en humanos.

**Objetivo.** Evaluar la sensibilidad y la especificidad de tres pruebas diagnósticas para detectar la presencia de *Toxoplasma gondii* en mujeres con aborto espontáneo en dos localidades de Yucatán, México, utilizando procedimientos Bayesianos.

**Materiales y Métodos.** Las pruebas se evaluaron utilizando análisis Bayesianos que permiten la estimación de la sensibilidad (Se) y la especificidad (Sp) en ausencia de una prueba de oro. Se compararon dos escenarios: 1) considerando distribuciones uniformes *a priori* y 2) distribuciones beta *a priori* de los parámetros.

**Resultados.** La sensibilidad y la especificidad, considerando distribuciones uniformes *a priori*, de la prueba ELISA para detectar IgG fueron 0.915 y 0.568; para ELISA IgM fueron 0.670 y 0.948 y para PCR fueron 0.747 y 0.981. Los resultados, considerando distribuciones beta *a priori* de los parámetros, fueron 0.952 y 0.806

para IgG, 0.856 y 0.986 para IgM, y 0.712 y 0.995 para PCR, respectivamente.

**Conclusión.** Los resultados demuestran que ninguna prueba por sí sola es suficiente para el diagnóstico de *T. gondii* en mujeres con aborto espontáneo. Asimismo, la inclusión de distribuciones beta *a priori* en el modelo mejoró los estimados de Se y Sp de las pruebas.

**Palabras clave:** toxoplasmosis, sensibilidad, especificidad, Bayes

### ABSTRACT

**Estimation of the sensitivity and specificity of three *Toxoplasma gondii* diagnostic tests in women with spontaneous abortions for two localities of Yucatán, Mexico using a Bayesian model**

**Introduction.** The presence of cysts of *T. gondii* in edible meat, represent a potential risk for humans, if the meat is consumed raw or undercooked. Accurate and reliable diagnostic tests are essential for detecting, surveillance and control of intermediate hosts to minimize the risks of human infections.

**Objective.** To evaluate the sensitivity and the

**Autor para correspondencia:** Dr. José C. Segura-Correa, Campus de Ciencias Biológicas y Agropecuarias, Universidad Autónoma de Yucatán, Km 15.5 carretera Mérida-Xmatkuil, Mérida, Yucatán, México, e-mail: jose.segura52@hotmail.com

**Recibido:** 11 de junio de 2012 **Aceptado para publicación:** 12 de septiembre de 2012

Este artículo está disponible en <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb122334.pdf>

specificity of three diagnostic tests to detect the presence of *Toxoplasma gondii* in women with spontaneous abortion in two localities of Yucatan, Mexico, using Bayesian procedures.

**Materials and Methods.** The tests were evaluated using Bayesian analysis which allow the estimation of the Sensitivity (Se) and Specificity (Sp) in absence of a gold standard. Two scenarios were compared: 1) Using *a priori* uniform distributions, and 2) Using *a priori* beta distributions of the parameters.

**Results.** The Se and the Sp using *a priori* uniform distributions for the ELISA test to detect IgG were 0.915 and 0.568; and for IgM ELISA yielded 0.670 and 0.948 levels. PCR test results were 0.747 and 0.981 respectively. The results using *a priori* beta distribution of the parameters were 0.952 and 0.806 for IgG, 0.856 and 0.986 for IgM, and 0.712 and 0.995 for PCR, respectively.

**Conclusion.** The results showed that no single test results were sufficient to diagnose *T. gondii* infections in women with spontaneous abortions. Further, the inclusion of beta parameters in the *a priori* beta distribution of the model also improved the estimates of Se and Sp of the tests.

**Key words:** Toxoplasmosis, Sensitivity, Specificity, Bayes

## INTRODUCCIÓN

Los animales de importancia económica y silvestres son infectados por *Toxoplasma gondii* al ingerir alimentos contaminados con heces de gatos con oocistos. La ocurrencia de quistes de *T. gondii* en la carne comestible de esos animales, asimismo, representa un riesgo potencial para el humano, si la carne es consumida cruda o cocida a temperaturas menores de 67°C (1). La detección de anticuerpos IgG e IgM son comunes en estudios de seroprevalencia contra *T. gondii*. Las dificultades en la interpretación de pruebas serológicas, para la detección de infecciones primarias con toxoplasmosis en el embarazo, han conducido al desarrollo de pruebas diagnósticas mediante la PCR empleando diferentes genes

blanco (2-5).

La existencia de pruebas diagnósticas sensibles y específicas es esencial para la detección, la vigilancia y el control de infecciones en huéspedes intermediarios y para minimizar el riesgo de infección en humanos. Comúnmente, las pruebas serológicas son usadas para la detección de animales infectados porque son económicas y los resultados se obtienen rápidamente. La sensibilidad y la especificidad de las pruebas diagnósticas son evaluadas, generalmente, en experimentos controlados con individuos retados contra el agente de interés; sin embargo, algunos autores (6,7) opinan que la evaluación de las pruebas diagnósticas debería basarse en muestras representativas de individuos naturalmente infectados en vez de estudios con individuos retados experimentalmente. Los estudios experimentales son útiles para estimar el tiempo para detectar una infección y la duración de infecciones detectables; pero la dosis del organismo, rutas de reto y condiciones experimentales (ambiente, manejo, falta de infección concurrente) pueden no ser representativas de las condiciones naturales. Si las recomendaciones de diseño de los estudios son seguidas para minimizar sesgos, el uso de muestras de exposición natural apropiadas mitigan los problemas inferenciales asociados con la generalización de resultados de estudios experimentales de reto y permiten la estimación de la sensibilidad y la especificidad de la prueba diagnóstica en evaluación, con respecto a una prueba estándar de referencia (6,7). La prueba estándar de referencia es, a menudo, denominada “prueba de oro” si proporciona la perfecta clasificación del estatus de infección. Para el caso de enfermedades infecciosas crónicas como toxoplasmosis, es a menudo posible establecer el estatus infeccioso definitivo del individuo mediante examen *post mortem*, seguido de pruebas adicionales de tejidos que son considerados sitios predilectos para los quistes, esto es, músculos esqueléticos y cardíacos y cerebro (8).

## Sensibilidad y especificidad en diagnóstico de *T. gondii*

Los métodos estadísticos que no requieren la designación de una prueba de oro estándar proporcionan una aproximación flexible para estimar la exactitud de las pruebas diagnósticas (9,10) y, potencialmente, pueden prevenir el sesgo que ocurre en las estimaciones de Se y Sp si la prueba en evaluación es comparada con una prueba de referencia estándar imperfecta. Existen varios estudios que estiman la sensibilidad y especificidad de las pruebas diagnósticas en ausencia de una prueba de oro (7,11).

El objetivo de este estudio fue evaluar la sensibilidad y la especificidad de tres pruebas diagnósticas para detectar la presencia de *T. gondii* en mujeres con aborto espontáneo en dos localidades de Yucatán, México, utilizando procedimientos Bayesianos.

### MATERIALES Y MÉTODOS

**Recolección de muestras.** La información utilizada se obtuvo de un estudio cuyo objetivo era estimar la frecuencia de *Toxoplasma gondii* en una población de mujeres con aborto espontáneo en Yucatán, México (12). Muestras de sangre de 100 mujeres con aborto espontáneo en el hospital comunitario de Ticul (n=65) y en el Hospital materno infantil de Mérida, Yucatán, México (n=35) fueron obtenidas de junio de 2008 a mayo de 2009. De cada mujer muestreada se recolectó sangre en dos tubos, uno con ácido etilendiamintetracético (EDTA) y el otro sin EDTA para la obtención de suero sanguíneo. Tanto la sangre como el suero se almacenaron a  $-20^{\circ}\text{C}$  hasta su análisis. Las muestras con EDTA se analizaron por PCR, mientras que los sueros correspondientes se utilizaron para detectar la presencia de anticuerpos IgG e IgM contra *T. gondii*. Las muestras de suero de las mujeres con aborto espontáneo fueron evaluadas mediante pruebas de ensayo inmunoabsorbente ligadas a enzimas (ELISA), usando un equipo comercial para detectar anticuerpos IgG e IgM contra *T. gondii* (Diagnostic Automation Inc., Calabasas, California 91302). Un resultado igual o mayor a 1 IU/ml se consideró positivo. Ambas pruebas de

ELISA se realizaron siguiendo las instrucciones del fabricante. Detalles de los procedimientos diagnósticos de la prueba PCR pueden ser encontrados en Vado-Solís *et al.* (12).

**Análisis estadístico.** Para estimar la sensibilidad (Se) y la especificidad (Sp) de las pruebas diagnósticas, el verdadero estatus de los pacientes (infectados o no infectados) se desconocía y, como es común en el diagnóstico de enfermedades infecciosas, no se disponía de una prueba con Se y Sp perfectas para la detección de la infección por *T. gondii*.

La incertidumbre previa referida a los valores de Se, Sp de las pruebas y de la probabilidad de que la enfermedad esté presente en la población muestreada (prevalencia, p) fueron modeladas a través de distribuciones de probabilidad conocidas como distribuciones beta *a priori*. Los datos del estudio de Vado-Solís *et al.* (12) se utilizaron para modificar las distribuciones beta *a priori* y, así, producir una nueva distribución referida a la incertidumbre en los valores de los parámetros de interés, denominada distribución *a posteriori*. La distribución *a posteriori* representa entonces la incertidumbre en los valores de Se, Sp y p resultantes de la distribución *a priori* y de los valores recolectados en el estudio. La inclusión de información *a priori* constituye el eje metodológico de las estimaciones bayesianas. En estadística bayesiana, la probabilidad de identificación correcta de un resultado (Se, Sp) se estima en forma condicional a la probabilidad de presencia de la enfermedad en la población muestreada y teniendo en cuenta la incertidumbre previa del investigador con respecto a los valores reales de los parámetros. Los detalles matemáticos de las aplicaciones bayesianas para la estimación de Se y Sp de pruebas diagnósticas pueden consultarse en Branscum *et al.* (13) y Toft *et al.* (14).

La incertidumbre *a priori* de los valores de Se Sp fue modelada usando información reportada previamente en la literatura científica. Los valores *a priori* más probables de la Se y la

Sp para el ELISA para detectar anticuerpos contra inmunoglobulinas IgG fueron asumidos como 0.975 y 0.991 (15), con una credibilidad (IC) del 95% de que la Se y la Sp fueran mayores de 0.90 y 0.95, respectivamente. La Se y la Sp de la prueba serológica para detectar IgM fueron asumidas como 0.909 y 0.998 (15), con una credibilidad de 95% de que la Se y la Sp fueran mayores de 85 y 95%. Con respecto a la prueba de PCR, que detecta ADN, la Se y la Sp fueron tomadas de Greiner *et al.* (6) quienes reportan una Se de 0.73 y una especificidad de 1; sin embargo, en este estudio se utilizó una Se de 0.9999, con una credibilidad de 95% de que la Se y la Sp fueran menores de 80 y mayores de 97%.

Con respecto a la prevalencia de *T. gondii*, solamente existía en la región una publicación en mujeres con abortos espontáneos (16). Estudios

en México indicaban que, en las regiones en donde la enfermedad estaba presente, la infección alcanza prevalencias de 14.8 a 35.8% (17). En este estudio, se utilizó una prevalencia de 0.50 con una credibilidad de 95% de que sea menor de 60%, dado que se esperaba una prevalencia mayor que para estudios donde las muestras son tomadas al azar.

Dado que todos los parámetros de interés en este estudio son proporciones, sus distribuciones *a priori* fueron modeladas como distribución beta, ya que ésta es la más adecuada para datos con límites entre 0 y 1. Los datos se analizaron utilizando modelos que contemplaban distribuciones beta *a priori* informativas y no informativas. Los parámetros alfa y beta para el modelo con distribución beta no informativa se fijaron como alfa=1 y beta=1 (Apéndice 1). Los

#### Apéndice 1. Modelo informativo, datos y valores iniciales en el programa WinBUGS para estimar la sensibilidad y la especificidad de dos pruebas dependientes condicionales y una prueba independiente, usando datos de una población de mujeres con abortos espontáneos

```

Model
{
  y[1:k, 1:k, 1:k] ~ dmulti(p[1:k, 1:k, 1:k], n)
  ## Se1= IgG Se2=IgM Se3=PCR
  p[1,1,1] <- pi*Se3*(Se1*Se2+covDp)+(1-pi)*(1-Sp3)*((1-Sp1)*(1-Sp2)+covDn)
  p[1,2,1] <- pi*Se3*(Se1*(1-Se2)-covDp)+(1-pi)*(1-Sp3)*((1-Sp1)*Sp2-covDn)
  p[1,1,2] <- pi*(1-Se3)*(Se1*Se2+covDp)+(1-pi)*Sp3*((1-Sp1)*(1-Sp2)+covDn)
  p[1,2,2] <- pi*(1-Se3)*(Se1*(1-Se2)-covDp)+(1-pi)*Sp3*((1-Sp1)*Sp2-covDn)
  p[2,1,1] <- pi*Se3*((1-Se1)*Se2-covDp)+(1-pi)*(1-Sp3)*(Sp1*(1-Sp2)-covDn)
  p[2,2,1] <- pi*Se3*((1-Se1)*(1-Se2)+covDp)+(1-pi)*(1-Sp3)*(Sp1*Sp2+covDn)
  p[2,1,2] <- pi*(1-Se3)*((1-Se1)*Se2-covDp)+(1-pi)*Sp3*(Sp1*(1-Sp2)-covDn)
  p[2,2,2] <- pi*(1-Se3)*((1-Se1)*(1-Se2)+covDp)+(1-pi)*Sp3*(Sp1*Sp2+covDn)
  ls <- (Se1-1)*(1-Se2)
  us <- min(Se1,Se2)-Se1*Se2
  lc <- (Sp1-1)*(1-Sp2)
  uc <- min(Sp1,Sp2)-Sp1*Sp2
  pi ~ dbeta(1, 1)
  Se1 ~ dbeta(1, 1)
  Sp1 ~ dbeta(1, 1)
  Se2 ~ dbeta(1, 1)
  Sp2 ~ dbeta(1, 1)
  Se3 ~ dbeta(1, 1)
  Sp3 ~ dbeta(1, 1)

  covDn ~ dunif(lc, uc)
  covDp ~ dunif(ls, us)
  rhoD <- covDp/sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2))
  rhoDc <- covDn/sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2))
}
Data list(n=100, y=structure(.Data = c(12,5,6,32,1,2,0,42),.Dim = c(2,2,2)), k=2)
Valores list(pi=0.50, Se1=0.975, Sp1=0.991, Se2=0.899, Sp2=0.998, Se3=0.73, Sp3= 0.9999, covDn=0, covDp=0)

```

## Sensibilidad y especificidad en diagnóstico de *T. gondii*

parámetros alfa y beta de la distribución beta para cada parámetro (Se, Sp y p), considerando distribuciones *a priori* informativas, fueron calculados utilizando el software BetaBuster (<http://www.epi.ucdavis.edu/diagnostictests/>). Los parámetros alfa y beta de la distribución beta *a priori* fueron 47.29 y 2.19 (Se-IgG), 84.30 y 1.76 (Sp-IgG), 135.8 y 16.14 (Se-IgM), 62.94 y 1.12 (Sp-IgM), 63.11 y 23.97 (Se-PCR), 98.97 y 1.01 (Sp-PCR) y 33.39 y 33.39 para la prevalencia (p). Se supuso que existía dependencia entre las pruebas diagnósticas de ELISA, ya que ambas miden anticuerpos IgG o IgM en suero e independencia entre éstas y la prueba de PCR, ya que la prueba de PCR mide un proceso biológico diferente (ADN en sangre). El modelo correspondiente se presenta en el

Apéndice 2.

Las distribuciones *a posteriori* fueron obtenidas mediante el método Cadena de Markov Monte Carlo (MCMC, por sus siglas en inglés), empleando el muestreador Gibbs, según el paquete WinBUGS (18). Los resultados fueron computados mediante 100,000 iteraciones del modelo después que fueron descartadas las 500 iniciales. La estabilidad convergencia y ausencia de correlación de las estimaciones se evaluaron utilizando procedimientos estándares. La mediana de la distribución *a posteriori* fue utilizada para estimar los parámetros de interés. Los percentiles 2.7 y 97.5 fueron usados para estimar el intervalo de credibilidad al 95%.

### RESULTADOS

**Apéndice 2. Modelo informativo, datos y valores iniciales en el programa WinBUGS para estimar la sensibilidad y la especificidad de dos pruebas dependientes condicionales y una prueba independiente, usando datos de una población de mujeres con abortos espontáneos**

Model

```

{
y[1:k, 1:k, 1:k] ~ dmulti(p[1:k, 1:k, 1:k], n)
## Se1= IgG Se2=IgM Se3=PCR
p[1,1,1] <- pi*Se3*(Se1*Se2+covDp)+(1-pi)*(1-Sp3)*((1-Sp1)*(1-Sp2)+covDn)
p[1,2,1] <- pi*Se3*(Se1*(1-Se2)-covDp)+(1-pi)*(1-Sp3)*((1-Sp1)*Sp2-covDn)
p[1,1,2] <- pi*(1-Se3)*(Se1*Se2+covDp)+(1-pi)*Sp3*((1-Sp1)*(1-Sp2)+covDn)
p[1,2,2] <- pi*(1-Se3)*(Se1*(1-Se2)-covDp)+(1-pi)*Sp3*((1-Sp1)*Sp2-covDn)
p[2,1,1] <- pi*Se3*((1-Se1)*Se2-covDp)+(1-pi)*(1-Sp3)*(Sp1*(1-Sp2)-covDn)
p[2,2,1] <- pi*Se3*((1-Se1)*(1-Se2)+covDp)+(1-pi)*(1-Sp3)*(Sp1*Sp2+covDn)
p[2,1,2] <- pi*(1-Se3)*((1-Se1)*Se2-covDp)+(1-pi)*Sp3*(Sp1*(1-Sp2)-covDn)
p[2,2,2] <- pi*(1-Se3)*((1-Se1)*(1-Se2)+covDp)+(1-pi)*Sp3*(Sp1*Sp2+covDn)
ls <- (Se1-1)*(1-Se2)
us <- min(Se1,Se2)-Se1*Se2
lc <- (Sp1-1)*(1-Sp2)
uc <- min(Sp1,Sp2)-Sp1*Sp2
pi ~ dbeta(33.39, 33.39) ## Mode=50, 95% sure > 0.60
Se1 ~ dbeta(47.29, 2.19) ## Mode=0.975, 95% sure > 0.95
Sp1 ~ dbeta(84.30, 1.76) ## Mode= 0.991, 95% sure > 0.95
Se2 ~ dbeta(135.8, 16.14) ## Mode= 0.899, 95% sure > 85
Sp2 ~ dbeta(62.94, 1.12) ## Mode= 0.998, 95% sure > 95
Se3 ~ dbeta(63.11, 23.97) ## Mode= 0.73, 95% sure > 0.60
Sp3 ~ dbeta(98.97, 1.01) ## Mode=0.9999, 95% sure > 95
covDn ~ dunif(lc, uc)
covDp ~ dunif(ls, us)
rhoD <- covDp/sqrt(Se1*(1-Se1)*Se2*(1-Se2))
rhoDc <- covDn/sqrt(Sp1*(1-Sp1)*Sp2*(1-Sp2))
}
Data list(n=100, y=structure(.Data = c(12,5,6,32,1,2,0,42),.Dim = c(2,2,2)), k=2)
Valores list(pi=0.50, Se1=0.975, Sp1=0.991, Se2=0.899, Sp2=0.998, Se3=0.73, Sp3= 0.9999,
covDn=0, covDp=0)

```

Cincuenta y ocho (58.0%) muestras fueron positivas a, al menos, una de las pruebas (IgG, IgM o PCR), mientras que 42 (42.0%) resultaron negativas a las tres pruebas. De las 58 muestras positivas, 32, 2 y 0 lo fueron sólo para IgG, IgM o PCR, respectivamente; 5 para IgG e IgM, 6 para IgG y PCR, 1 para IgM y PCR, y 12 positivas a las tres pruebas (12).

Los resultados de las distribuciones de probabilidad *a posteriori* estimadas para la Se y la Sp de las pruebas, y de  $p$ , utilizando distribuciones beta *a priori* informativas y no informativas, se presentan en el **Cuadro 1**. La prueba de ELISA para IgG tuvo la mejor sensibilidad y la prueba

muestra un mezclado marginal. La cadena toma pequeños pasos y no transita su distribución rápidamente, pero convergió. Las estimaciones fueron, asimismo, carentes de autocorrelación (**Figura 2**).

## DISCUSIÓN

Este estudio confirmó la presencia de *T. gondii* en las muestras analizadas y, además, evaluó la Se y la Sp de tres pruebas diagnósticas para la detección de la presencia de *T. gondii*, en una población de mujeres con abortos espontáneos. Las estimaciones *a posteriori* de la proporción de mujeres infectadas con *T. gondii*,

**Cuadro 1**  
Estimadores de la sensibilidad y especificidad de tres pruebas diagnósticas usando distribuciones *a priori* no informativas e informativas

| Prueba | Parámetro | Distribución <i>a posteriori</i> (no informativa) |              | Valores <i>a priori</i> | Distribución <i>a posteriori</i> (informativa) |              |
|--------|-----------|---|--------------|-------------------------|--|--------------|
|        |           | Mediana   | IC95%        |                         | Mediana  | IC95%        |
| IgG    | Se        | 0.915   | 0.734, 0.991 | 0.975                   | 0.952  | 0.882, 0.988 |
|        | Sp        | 0.568   | 0.450, 0.694 | 0.991                   | 0.806  | 0.736, 0.868 |
| IgM    | Se        | 0.670   | 0.440, 0.910 | 0.909                   | 0.856  | 0.794, 0.905 |
|        | Sp        | 0.948   | 0.861, 0.995 | 0.998                   | 0.986  | 0.950, 0.999 |
| PCR    | Se        | 0.747   | 0.472, 0.980 | 0.730                   | 0.712  | 0.619, 0.795 |
|        | Sp        | 0.981   | 0.905, 0.999 | 0.999                   | 0.995  | 0.975, 0.999 |

de PCR la mayor especificidad. Los intervalos de credibilidad para estos parámetros fueron más estrechos cuando se utilizaron distribuciones beta *a priori* informativas. Con respecto a las prevalencias estimadas, éstas fueron 0.24 (IC95%, 0.135-0.377) y 0.37 (IC95%, 0.293-0.451) cuando se utilizaron distribuciones beta *a priori* no informativas e informativas, respectivamente. Las correlaciones estimadas entre los resultados positivos de las pruebas de IgG e IgM, con distribuciones *a priori* no informativas e informativas, fueron -0.008 (IC95% = -0.275 a 0.413) y 0.002 (IC95% = -0.118 a 0.293); mientras que las correlaciones entre los resultados negativos fueron 0.036 (IC95% = -0.165 a 0.271) y 0.010 (IC95% = -0.084 a 0.184). La **Figura 1**

$p = 0.24$  para el caso del modelo con distribución beta *a priori* no informativa y 0.37 para el caso del modelo con distribución beta *a priori* informativa, fueron menores que la prevalencia utilizada en el modelo ( $p = 0.50$ ). Sin embargo, las dos prevalencias *a posteriori* del modelo se encuentran dentro del rango de valores reportados (17) en tres localidades del Norte de México (14.8, 16.5 y 35.8%).

La Se y la Sp, para la prueba utilizada para detectar IgG en este estudio (0.952 y 0.806), fueron menores que los valores notificados (0.975 y 0.991) en mujeres embarazadas (15), así como las notificadas en Irán (0.973 y 0.920) (19). Asimismo, la Se y la Sp para IgM (0.856 y 0.986) fueron menores que las notificadas

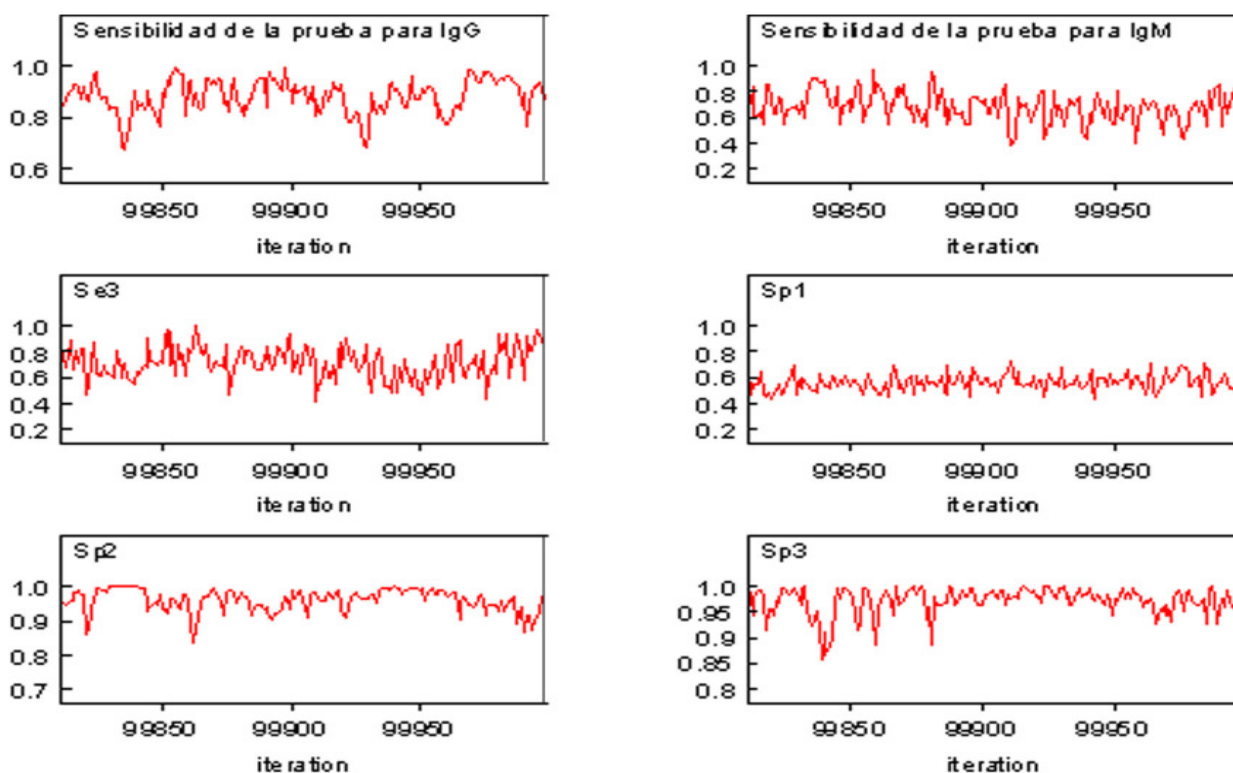
Sensibilidad y especificidad en diagnóstico de *T. gondii*

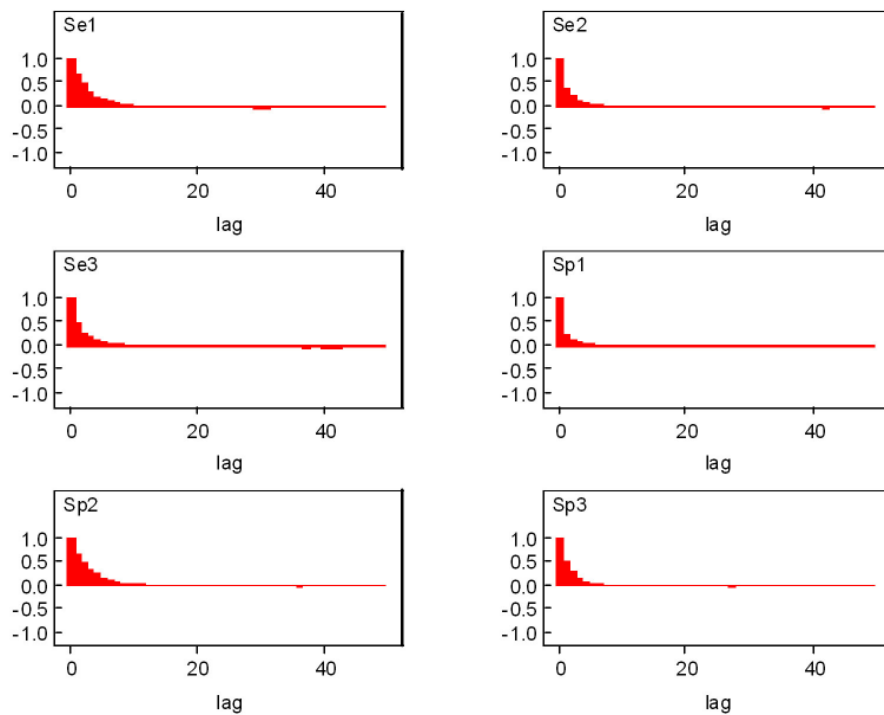
Figura 1. Convergencia de las predicciones para la sensibilidad (Se) y la especificidad (Sp) de las pruebas ELISA para IgG (Se1 y Sp1), IgM (Se2 y Sp2) y de la reacción en cadena de la polimerasa (Se3). Los gráficos corresponden al programa WinBUGS

en otros países (0.899 y 0.998) (15) y (0.920 y 1.00) (19). Diferencias en las Se y Sp de las pruebas diagnósticas pueden variar debido a los puntos de corte arriba de los cuales el individuo es considerado positivo o negativo. Si el punto de corte se modifica, la sensibilidad podría incrementarse a expensas de la especificidad o viceversa. Asimismo, los valores de Se y Sp pueden ser afectados por la población de la cual se derivan esos valores (20). Según estos autores, las pruebas diagnósticas, cuando se evalúan utilizando pacientes enfermos y grupos control (pacientes sanos), darán más resultados que son verdaderos positivos y verdaderos negativos, en comparación con una muestra tomada al azar de la población. Por lo tanto, la Se y Sp serán más altas que en la población general, donde se encuentra más de un espectro de salud y enfermedad.

Como se esperaba, la prueba de PCR tuvo una Sp (0.995; IC95%, 0.975-0.999) más

elevada para el diagnóstico de esta infección. Meganathan *et al.* (4) reportan Se y Sp de 0.73 y 1.00, respectivamente. Existen escasos estudios a nivel mundial en donde la PCR ha sido utilizada para definir la presencia de *T. gondii* en una población de mujeres con abortos espontáneos. Como se mencionó anteriormente, diferencias en la Se y la Sp de las pruebas pueden surgir como resultado de la elección del punto de corte para definir a un individuo positivo y al diseño experimental para definir la Se y la Sp. Asimismo, en ocasiones, las pruebas de oro no son 100% sensibles y específicas.

Los parámetros de las distribuciones beta *a posteriori* ( $p$ , Se y Sp) fueron influenciados por el uso de distribuciones beta informativas o no informativas (**Cuadro 1**), aunque las diferencias no fueron significativas, excepto para Sp de ELISA para detectar anticuerpos IgG. Esto enfatiza la importancia de elegir apropiadamente



**Figura 2. Autocorrelación de las predicciones para la sensibilidad (Se) y la especificidad (Sp) de las pruebas ELISA para IgG (Se1 y Sp1), IgM (Se2 y Sp2) y de la reacción en cadena de la polimerasa (Se3 y Sp3). Los gráficos corresponden al programa WinBUGS**

los valores para las distribuciones beta *a priori*. Es conocido que los parámetros de las distribuciones *a posteriori*, cuando se usa el procedimiento Bayesiano, son altamente dependientes de los valores de los parámetros de la distribución *a priori*, sobre todo, cuando el tamaño de muestra es pequeño, como en este estudio ( $n=100$ ).

Las pruebas ELISA para IgG e IgM, más sencillas, accesibles y adecuadas para el análisis masivo que la PCR, fueron más sensibles pero menos específicas si se las compara con la PCR (**Cuadro 1**). Sin embargo, la Se estimada aquí para las pruebas de IgG e IgM hace que su uso pueda ser adecuado como prueba tamiz dirigida a la identificación de mujeres expuestas o infectadas.

Las correlaciones cercanas a cero, entre los resultados de IgG e IgM para las mujeres infectadas y para las no infectadas, posiblemente se debieron a que los anticuerpos IgM permanecen pocas semanas después de la infección, mientras

que los anticuerpos IgG permanecen más tiempo en los individuos expuestos. Es posible, entonces, que las mujeres positivas a IgG e IgM sean el resultado de una reinfección. Asimismo, desde el punto de vista del modelo, uno más sencillo que no incluyera dependencia entre las pruebas ELISA es posible de considerar en futuros trabajos.

En conclusión, este estudio provee estimaciones sobre la Se y la Sp de tres pruebas diagnósticas en ausencia de una prueba de oro. Los resultados de este análisis pueden ser útiles para diseñar e implementar otros estudios dirigidos al mejor entendimiento de las características epidemiológicas de la enfermedad y su impacto potencial sobre las mujeres en las regiones infectadas. A pesar que estos resultados no pueden generalizarse a otras poblaciones no incluidas en la investigación, sí provee estimaciones generales sobre la seguridad esperada en la aplicación de estas pruebas diagnósticas en otras poblaciones



Sensibilidad y especificidad en diagnóstico de *T. gondii*

o regiones. Los resultados indican que la prueba de PCR es una técnica de alta especificidad para el diagnóstico de la infección por *T. gondii* en mujeres con aborto espontáneo; por lo que será fundamental para futuros estudios tendientes a comprender la patogenia de la enfermedad y la transmisión de *T. gondii*.

## REFERENCIAS

- Dubey JP, Kotula A, Sharar A, Andrews CD, Lindsay DS.** Effect of high temperature on infectivity of *Toxoplasma gondii* tissue cysts in pork. *J. Parasitol* 1990;76: 201-4.
- Burg JL, Grover CM, Pouletty P, Boothroyd JC.** Direct and sensitive detection of a pathogenic protozoan, *Toxoplasma gondii*, by polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1989; 27:1787-92
- Chiabchalard R, Toompong Wiengcharoen J, Yaowalark Sukthana Y.** Sensitivity and specificity of polymerase chain reaction for the detection of *Toxoplasma gondii* DNA added to laboratory samples. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2005; 36: 408-11.
- Meganathan P, Singh S, Yee Ling L, Singh J, Subrayan V, Nissapatorn V.** Detection of *Toxoplasma gondii* DNA by PCR following microwave treatment of serum and whole blood. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2010; 41: 265-73.
- Menotti J, Garin YJF, Thulliez P, Se´rugue1 MC, Stanislawiak J, Ribaud P, et al.** Evaluation of a new 5¢-nuclease real-time PCR assay targeting the *Toxoplasma gondii* AF146527 genomic repeat. *Clin Microbiol Infect* 2010; 16:363-8
- Greiner M, Gardner IA.** Epidemiologic issues in the validation of veterinary diagnostic tests. *Prev Vet Med* 2000; 45:3-22.
- Gardner IA, Greiner M, Dubey JP.** Statistical evaluation of test accuracy studies for *Toxoplasma gondii* in food animal intermediate hosts. *Zoonoses Public Health*, 2010; 57:82-94.
- Dubey JP.** Advances in the life cycle of *Toxoplasma gondii* . *Int J Parasitol* 1998; 28: 1019-1024.
- Hui SL, Walter SD.** Estimating the error rates of diagnostic tests. *Biometrics* 1980; 36:167-71.
- Enøe C, Geargiadis MP, Johnson WO.** Estimation of sensitivity and specificity of diagnostic tests and disease prevalence when the true disease is unknown. *Prev Vet Med* 2000; 45:61-81.
- Speybroeck N, Praet N, Claes F, Van Hong N, Torres K, Mao S, et al.** True versus apparent Malaria infection prevalence: The contribution of a Bayesian approach. *PLoS One* 2011; 6:1-7.
- Vado-Solis IA, Suárez-Solis V, Jiménez-Delgado B, Zavala Velázquez JE, Segura-Correa JC.** *Toxoplasma gondii* presence in women with spontaneous abortion in Yucatan, Mexico. *J Parasitol* 2012; doi: <http://dx.doi.org/10.1645/GE-3189.1>
- Branscum AJ, Gardner IA, Wagner BA, PS McInturff, MD Salman.** Effect of diagnostic testing error on intra-cluster correlation coefficient estimation. *Prev Vet Med* 2005; 69: 63-75.
- Toft N, Jørgensen E, Højsgaard S.** Diagnosing diagnostic tests: evaluating the assumption underlying the estimation of sensitivity and specificity in absence of a gold standard. *Prev Vet Med* 2005; 68:19-33.
- Gay-Andrieu F, Fricker-Hidalgo H, Sickinger E, Espern A, Brenier-Pinchart MP, Braun H B, et al.** Comparative evaluation of the ARCHITECT Toxo IgG, IgM, and IgG Avidity assays for anti-*Toxoplasma* antibodies detection in pregnant women sera. *Diag Microbiol Infect Dis* 2009; 65:279-87.
- Zavala J, Guzmán E, Barrera M, Rodríguez.** Toxoplasmosis y aborto en pacientes del Hospital O´Horán de Mérida Yucatán. *Sal Pub Méx* 1989; 31:664-88.
- Alvarado-Esquivel C, Cruz-Magallanes HM, Esquivel-Cruz R, Estrada-Martínez S, Rivas-González M, Liesenfeld O, et al.** Seroepidemiology of *Toxoplasma gondii* infection in human adults from three rural communities in Durango State, Mexico. *J Parasitol* 2008; 94:811-16.
- Lunn DJ, Thomas A, Best N, Spiegelhalter D.** WinBUGS 1.4.3 a Bayesian modeling framework: concepts, structure, and extensibility. *Stat Comp* 2000; 10:325-37.
- Gharavi MJ, Oormazdi H, Roointan ES.** A comparative study on sensitivity and specificity of conventional and unconventional IgG and IgM Assays for diagnosis of Toxoplasmosis. *Iranian J Public Health* 2008; 37:42-5.
- Nicoll D, Pignone M.** Basic principles of diagnostic test use and interpretation. In Nicoll D, McPhee SJ, Pignone M, Chou TM Detmer (eds). *Pocket Guide to Diagnostic Tests*, 3rd ed. McGraw-Hill, New York 2001, pp 1-21.