

CONSENSO ARGENTINO DE TOXOPLASMOSIS CONGÉNITA 2020

RICARDO DURLACH¹, CRISTINA FREULER², MATÍAS MESSINA^{1,2}, HÉCTOR FREILIJ⁴,
SILVIA GONZÁLEZ AYALA³, MARÍA CECILIA VENTURINI⁹, FEDERICO KAUFER²,
FABIANA GARCÍA⁵, MARIANA CEROTTO³, LAIS PARDINI⁹, MÓNICA NADAL¹¹,
MARCELA ORTIZ DE ZÁRATE¹¹, VANESSA SCHNEIDER², MICAELA MAYER-WOLF²,
NÉSTOR JACOB^{1,7}, JUAN CARLOS ABUIN⁶, JAIME ALTCHER⁴, FACUNDO FIAMENI²,
CRISTINA SALOMON¹⁰, BIBIANA LEDESMA¹², EDUARDO GUARNERA¹

¹Asociación Argentina de Zoonosis, ²Centro de Toxoplasmosis, Servicio de Infectología, Inmunología y Epidemiología, Hospital Alemán, ³Hospital Zonal General de Agudos Blas L. Dubarry, Mercedes, Provincia de Buenos Aires, ⁴Servicio de Parasitología e Instituto Multidisciplinario de Investigación en Patologías Pediátricas, CONICET, Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, ⁵Centro de Estudios Infectológicos Dr. Daniel Stamboulian, ⁶Hospital de Infecciosas Francisco J. Muñiz, ⁷Hospital General de Agudos Dr. Cosme Argerich, ⁸Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional La Plata, ⁹Laboratorio de Inmunoparasitología, Facultad de Ciencias Veterinarias, Universidad Nacional de La Plata, ¹⁰Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Cuyo y Facultad de Ciencias Médicas, Universidad del Aconagua, ¹¹Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, ¹²Laboratorio de Referencia Nacional de Toxoplasmosis, Departamento de Parasitología, Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (INEI), Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) Dr. Carlos G. Malbrán, Argentina

Resumen La transmisión vertical de la infección por *Toxoplasma gondii* ocurre cuando la madre se infecta por primera vez en el transcurso del embarazo. El diagnóstico de la infección materna y la del recién nacido se logra con el conjunto de pruebas serológicas, hallazgos clínicos y ecográficos. El reconocimiento temprano de la infección materna permite un tratamiento que reduce la tasa de transmisión y el riesgo de daño en el producto de la concepción. El objetivo de este consenso de expertos fue revisar la literatura científica para actualizar las recomendaciones de práctica clínica respecto de la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la toxoplasmosis congénita en nuestro país.

Palabras clave: toxoplasmosis, consenso argentino, toxoplasmosis congénita

Abstract *Argentine Consensus of congenital toxoplasmosis.* Mother-to-child transmission in *Toxoplasma gondii* infection occurs only when the infection is acquired for the first time during pregnancy. Diagnosis of maternal infection and the newborn is achieved by a combination of serological tests, clinical features and ultrasound images. An early diagnosis of maternal infection allows treatment that offers a reduction both in transmission rate and risk of congenital damage. The aim of this expert consensus was to review the scientific literature which would enable an update of the clinical practice guideline of prevention, diagnosis and treatment of congenital toxoplasmosis in our country.

Key words: toxoplasmosis, argentine consensus, congenital toxoplasmosis

PUNTOS CLAVE

- La transmisión vertical de la infección por *Toxoplasma gondii* ocurre cuando la madre se infecta por primera vez durante el embarazo. El diagnóstico de la infección materna y la del recién nacido se logran mediante pruebas serológicas, hallazgos clínicos y ecográficos. La infección materna librada a su evolución natural puede causar daño neurológico y oftalmológico grave e irreversible en el niño. Su reconocimiento temprano permite un tratamiento parasiticida que reduce la tasa de transmisión vertical y sus secuelas.
- El consenso estableció que es posible desarrollar un programa de pesquisa con pruebas serológicas posibles de realizar en un laboratorio general y agregó otras pruebas para laboratorios especializados, recomendadas en casos de diagnóstico dudoso.

La toxoplasmosis es una de las zoonosis parasitarias más difundidas en el mundo. Se estima que más de un tercio de la población humana está infectada¹. La primoinfección generalmente es asintomática, autolimitada y de muy bajo riesgo en las personas inmunocompetentes; ocurre una vez en la vida y deja un estado de inmunidad humoral y celular permanente, lo cual obliga a distinguir entre la infección muy común y la enfermedad infrecuente. Afecta a ambos sexos en la misma proporción.

Hay dos situaciones de relevancia médica: la infección aguda en la embarazada y la reactivación en pacientes inmunodeficientes. La incidencia global de toxoplasmosis congénita (TC) se calcula en 190 000 casos (179 300-206 300) por año^{2,3} y sucede en un tercio de los niños que nacen de madres que adquirieron el protozoo durante la gestación. La posibilidad de generar una infección vertical, así como su gravedad, dependen de la edad gestacional en que se adquiere el protozoo; a medida que transcurre el embarazo la incidencia en el producto de la concepción será mayor, aunque menor su morbilidad.

A los fines de poder evitar o diagnosticar tempranamente esta infección en la embarazada, el primer control serológico debe ser realizado lo más cercano a la concepción, lo que permitirá establecer su condición de infectada o no. La mayoría los recién nacidos (RN) infectados son asintomáticos y pueden no presentar patología relacionada.

En base a estas condiciones, los objetivos del consenso son actualizar las medidas de prevención primaria y secundaria, las pruebas diagnósticas y el tratamiento de la madre y el niño, según la evidencia científica disponible, junto a las posibilidades en nuestro país.

Como antecedente, se ha reconocido la publicación de la Asociación Argentina de Zoonosis en *Medicina (B Aires)* de 2008⁴. Asimismo, se han organizado cuatro grupos de trabajo, el primero se abocó al parásito, al ciclo biológico, a los genotipos y a la epidemiología molecular; el segundo

se ocupó de los métodos y técnicas de diagnóstico y la prevención; el tercero actualizó la enfermedad congénita, incluyendo la clínica y el tratamiento en el RN y el niño; y el cuarto abordó la infección en la embarazada y su tratamiento. Los coordinadores establecieron la logística, ensamblaron el documento y ordenaron las revisiones.

La toxoplasmosis es una zoonosis causada por *Toxoplasma gondii*, un protozoo intracelular que infecta al ser humano, a los animales de sangre caliente, incluidos mamíferos y aves¹. Los félidos son los hospedadores definitivos, debido a que poseen un ciclo sexuado en su intestino, mientras que las otras especies se consideran los hospedadores intermediarios.

En la naturaleza este protozoo se presenta en tres estadios: los taquizoítos, los bradizoítos y los esporozoítos. Los primeros presentan una estructura citoesquelética o conoide en su parte apical, utilizada para la invasión celular¹. Son elementos intracelulares que se multiplican por endodiogenia dentro de una vesícula parasitófora de las células nucleadas de los vertebrados. Estas vesículas pueden contener de 8 a 32 taquizoítos que, cuando son liberados colonizan nuevas células. Simultáneamente al desarrollo de la respuesta inmune, el parásito deja de proliferar y se forman los quistes tisulares, especialmente en músculo estriado, cardíaco, cerebro y placenta. Estos quistes pueden contener en su interior hasta 1000 bradizoítos, que poseen tamaño y estructura semejantes al taquizoíto, pero de multiplicación muy lenta. Los quistes tisulares, son impermeables a las drogas utilizadas en el tratamiento y destruidos por la cocción durante varios minutos a temperaturas ≥ 66 °C.

Los ooquistes, que contienen en su interior los esporozoítos, se generan solo en el intestino de los felinos y son eliminados en las heces; tienen una pared que los hace muy resistentes a las condiciones de la vida libre. Son impermeables al agua, a los químicos y muy resistentes a las condiciones climáticas. De hecho, se mantienen viables durante más de un año, incluso en el agua de mar, y se los ha encontrado en moluscos^{1,5,6}. El ser humano adquiere esta infección mediante la ingesta de los ooquistes, presentes en verduras y agua, o los quistes tisulares, en los alimentos de origen animal. Cuando llegan al intestino, se transforman en taquizoítos, atraviesan la mucosa intestinal y se diseminan por el torrente sanguíneo, durante algunas semanas, hasta formar los quistes en varios tejidos. Así, pueden permanecer viables durante el resto de la vida del hospedador.

Toxoplasma gondii tiene una sola especie, estructura clonal con tres genotipos (I, II y III), con baja diversidad genética y presenta solamente un 1% de divergencia en el nivel secuencial entre linajes. En Sudamérica, especialmente en Brasil, existe mayor número de genotipos no clonales o atípicos. No hay un genotipo predominante en el hemisferio sur y se desconoce la correlación entre los no clonales y la virulencia en diversas especies animales⁷⁻¹⁰.

En un trabajo realizado en Argentina se genotipificaron 39 muestras obtenidas de animales, que pertenecieron a 21 genotipos⁸. De ellos, cinco no habían sido comunicados previamente. La mayoría de las muestras se agruparon como tipo III (ToxoDB PCR-RFLP genotipo #2) y se observó una población que combina genotipos únicos II y III (humano y cerdo). Estos resultados demostraron una amplia variabilidad genética en las provincias del norte del país, a diferencia de la provincia de Buenos Aires¹¹⁻¹³.

Se estima que el 30% de la población mundial está infectada, variando entre el 10% y el 80% según el país y la región¹. La diferencia se relacionaría con el clima, los hábitos alimentarios, la higiene, la calidad del agua de consumo y las condiciones socioeconómicas.

La prevalencia está en descenso globalmente en las últimas décadas^{14, 15}. Se han estudiado anticuerpos anti *Toxoplasma* en hemodonantes de Buenos Aires de ambos sexos, entre 1967 y 2017, con el propósito de conocer esta variable en el tiempo y se ha observado que el valor promedio en 1967 fue 67.0% (IC95%, 64.4%-69.6%), en 1997, 35% (IC95%, 33.3%-38.3%), en 2007, 31.9% (IC95%, 29.63%-34.2%) y en 2017, 21.2% (IC95%, 19%-23.3%). En el lapso de esos 50 años se observó que la disminución de la prevalencia fue de 45.8%, lo que representó una declinación promedio del 0.91% anual. En 2017 se realizó además una encuesta que mostró una correlación estadísticamente significativa entre la infección y la carencia de agua corriente, estudios secundarios incompletos o la residencia en zona Oeste o Sur de la Ciudad de Buenos Aires, aunque no encontró una asociación considerable con la tenencia de un gato como mascota, el consumo de carne insuficientemente cocida o la práctica de la jardinería¹⁴.

En cuanto a la infección aguda en embarazadas, la prevalencia mundial fue de 1.1% (IC95%, 0.9-1.2), según un meta-análisis en el que se incluyeron 902 228 gestantes pertenecientes a 217 estudios, de 74 países². Cuando se analizaron los estudios empleando como criterio diagnóstico la seroconversión o avidéz baja para la IgG, la tasa global mundial fue de 0.6%². La prevalencia más alta en forma significativa se registró en los países con ingresos bajos ($p = 0.027$), índices de subdesarrollo humano ($p = 0.04$) y temperaturas elevadas ($p = 0.02$)². En este análisis, Argentina mostró 121/13 632 casos, una prevalencia de 0.9% (IC95% 0.7-1.1)².

La seroprevalencia en embarazadas de seis hospitales públicos de la provincia de Buenos Aires durante 2003 fue de 51.7% (3386/6544); en Ciudad de Buenos Aires, de 47.3% (3896/8236); en provincia de Chaco, 23.8% (18 845/78 993); y en la red provincial de Santa Fe, 42.2% (11 103/26 028)¹⁶. En Chascomús, provincia de Buenos Aires, la prevalencia en 320 embarazadas fue de 34% (IC95% 31.7-37.9), con una diferencia estadísticamente significativa entre las residentes del área urbana (26.8%) y periurbana (36.4%)¹⁷.

La enfermedad congénita se genera por la parasitemia producida durante la primoinfección materna en el embarazo. La frecuencia de la transmisión vertical y la gravedad de la enfermedad en el producto de la concepción varía con el progreso de la gestación. Desmont et al demostraron que la probabilidad de adquirir una infección prenatal es aproximadamente del 15%, 50% y 75% para cada uno de los trimestres del embarazo^{18, 19}.

El Grupo de Estudio para la Revisión Sistemática de la Toxoplasmosis Congénita (SYROCOT) halló el 15% (IC95% 13-17), 44% (IC 95% 40-47) y 71% (IC 95% 66-76), según trimestre²⁰. El riesgo de infección fetal a las 6, 18 y 30 semanas de gestación fue 2.2%, 23% y 56%, respectivamente²¹. Los cuadros de TC más graves corresponden a las infecciones del principio del embarazo. En una serie de 787 gestantes infectadas entre las semanas cuatro y 12 se observó un 5.4% de infección fetal²². Otro estudio estimó en 4.5% el riesgo de infección materna entre las semanas dos y ocho post concepcional²³. En las primeras ocho semanas de gestación el riesgo de infección intraútero es de 2-10% en los nacidos vivos²⁴. Estudios similares señalan el riesgo de 1 a 1.2% en las primeras seis semanas, aumentando a 4.5% entre las 6-16 semanas^{25, 26}.

En Francia, desde 2007 se notifican 200-300 casos de TC por año; la prevalencia es de 3-4/10 000 nacidos vivos y las formas graves 0.4/10 000, similar a la hallada en Brasil y tres veces más alta que la demostrada en EE.UU.²⁷⁻²⁹.

En Brasil se efectuó, entre 1995 y 1998, un análisis de tamizaje en 140 914 RNs entre 3 y 15 días de vida, en todo el país, para detectar TC. Se estudiaron por inmunofluorescencia indirecta (IFI) las IgG e IgM específicas de la madre y del hijo y se hallaron 47 casos de TC pero solo ocho (17%) de ellos tuvieron manifestaciones clínicas. La frecuencia fue 1/4800 nacimientos³⁰. En la infección periconcepcional, la que ocurre entre un mes antes a un mes después de la concepción, el riesgo de la transmisión transplacentaria es muy bajo¹⁹. Se han comunicado casos de mujeres infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y el *T. gondii* previa al embarazo en las que hubo transmisión vertical³¹. Esto ocurre en pacientes con deterioro grave de la inmunidad, que posibilita la reactivación de la toxoplasmosis con parasitemia intermitente³². Sin embargo, hay comunicaciones de gestantes con un nivel de linfocitos TCD4 aceptable, incluso en un caso > 500 cél/mm³ que transmitieron toxoplasmosis³³. Algunas series europeas de embarazadas coinfectadas muestran una transmisión de 3.7%, mientras que las cohortes de Belo Horizonte, Brasil o Nigeria revelan una prevalencia mayor^{33, 34}.

La legislación que regula la pesquisa de la embarazada varía según los países. El Reino Unido y Noruega no tienen legislación al respecto. Por su parte, Francia cuenta con el programa más desarrollado, en el que es

obligatorio realizar el control en el primer trimestre de gestación y los posteriores en forma mensual en las mujeres susceptibles²⁶. El programa francés de prevención de la toxoplasmosis se basa en el diagnóstico y tratamiento temprano en la embarazada. La vigilancia desde el primer trimestre de embarazo permitiría saber: a) si la embarazada no está infectada; b) en caso de tener anticuerpos, poder definir si es crónica o aguda y aclarar el momento de adquirir el protozoo por la necesidad de establecer un tratamiento¹⁸. Recomienda, además, realizar un control serológico de dos a tres semanas después del parto para descartar una infección periparto. En Austria los controles se deben realizar cada dos meses³⁵. Bélgica, Italia y la Argentina han adoptado realizar el primer estudio al principio del embarazo y los controles cada tres meses en las seronegativas³⁶. A su vez, en algunos estados de EE.UU., Dinamarca y Polonia el control se realiza en el RN, sin los controles previos a la madre³⁷⁻³⁹.

Las manifestaciones clínicas con las que nace un niño infectado pueden ser desde un RN a término asintomático hasta uno con lesiones graves. Si el parásito alcanza el sistema nervioso central (SNC), el feto puede presentar necrosis focal e inflamación que, en caso de afectar el acueducto de Silvio, bloquearía los ventrículos laterales y produciría hidrocefalia. Son raros los casos graves con retardo mental, sordera, microcefalia, convulsiones y deficiencias psicomotoras^{40, 41}. La coriorretinitis es la forma más frecuente de manifestación ocular y puede ser uni o bilateral, asintomática toda la vida o presentar reactivaciones en diferentes momentos⁴²⁻⁴⁵. No existen medidas para evitar las reactivaciones⁴⁶.

Jack Remington planteó cuatro formas de presentación, según los diferentes grados de afectación y manifestación en el desarrollo del niño^{47, 48}.

1. Enfermedad neonatal temprana.
2. Enfermedad moderada a grave, que ocurre en los primeros meses de vida.
3. Enfermedad con secuelas o manifestaciones tardías.
4. Infección subclínica o asintomática.

Dentro del primer grupo -de manifestaciones tempranas- se evidencian síntomas de infección diseminada, tales como hepatomegalia, esplenomegalia, exantema maculopapular, púrpura, ictericia prolongada, miocarditis, distrés respiratorio, anemia, trombocitopenia y coriorretinitis, entre otros. Se asocian síntomas de compromiso del SNC: microcefalia, hidrocefalia progresiva, convulsiones, secundarios al daño estructural del encéfalo (necrosis, obstrucción del acueducto de Silvio), y su mejoría es improbable.

En el segundo grupo, con enfermedad moderada a grave, se incluyen los niños a quienes el diagnóstico se efectúa en diferentes tiempos después del nacimiento, ya sea por el reconocimiento tardío de la enfermedad (síntomas leves e inespecíficos previos) o que nacieron asintomáticos y se manifestaron tardíamente. En este gru-

po, los síntomas y signos son secundarios a inflamación aguda del SNC, en quienes las lesiones con tratamiento oportuno pueden involucrar completamente, a excepción de la coriorretinitis.

El tercer grupo comprende a niños con desórdenes leves y signos solitarios de infección prenatal: hepatomegalia, esplenomegalia e ictericia con o sin trombocitopenia, que suelen pasar desapercibidos. Se diagnostica por la presencia de una secuela o la reactivación de lesiones retinianas.

Por último, el cuarto grupo, el más frecuente, comprende a niños con infección subclínica o asintomática; son los RNs cuya evaluación inicial muestra ausencia de síntomas pero presentan títulos de IgG persistentes o crecientes como única expresión de su infección. No es posible predecir cuáles de estos niños desarrollarán o no manifestaciones tardías. El mayor porcentaje de los neonatos infectados en la segunda mitad del embarazo pertenecerán a este grupo y su diagnóstico dependerá de la evaluación serológica adecuada del binomio. El compromiso oftalmológico y del SNC debe investigarse de rutina y exhaustivamente en los niños expuestos con alto riesgo de transmisión, independientemente del tratamiento materno.

Al nacer, solo el 3-5% de los RNs con toxoplasmosis presenta una o varias cicatrices retinianas y menos del 1% evidencia cataratas o microoftalmia⁴⁹. Cabe señalar que, en una cohorte francesa de seguimiento de niños, en los primeros 15 años de vida (477 niños, media de seguimiento 10.5 años), el 30% desarrolló una nueva lesión ocular (68% unilateral), con una media de presentación a los 3.1 años de edad (0.0-20.7), y una recurrencia del 33.8% a los 12 años posteriores a la primera⁵⁰. Esto se contrapone con la experiencia en los EE.UU. donde, en el seguimiento a largo plazo, el 72% de los hijos de madres no tratadas desarrollaron nuevas lesiones²⁶.

Diagnóstico

Enfrentar el diagnóstico en la embarazada puede ofrecer dificultades. El estudio tiende a obtener dos respuestas: a) ¿La mujer tiene o no una infección?, y b) si estuviera infectada, ¿fue antes o durante la gestación? La demora en el pedido de los estudios, las limitaciones de las pruebas y la interpretación inadecuada de los resultados son parte de las dificultades.

El diagnóstico de un niño que nace de una madre con infección por *T. gondii* también enfrenta ciertas dificultades: a) en numerosas madres no se sabe con certeza si la infección ha sido adquirida o no durante el embarazo y b) no es sencillo asegurar que el neonato está infectado. El diagnóstico en algunos niños puede llevar varios meses hasta que pueda asegurarse o descartarse la infección. En el neonato que tiene estigmas clínicos, y/o la serología

característica, el diagnóstico se realiza fácilmente. En cambio, un grupo de ellos, presentará dudas diagnósticas y recibirá tratamiento ante la alta sospecha; con los estudios posteriores se podrá afirmar o descartar la infección.

La presencia de *T. gondii* en una persona puede determinarse por métodos de diagnóstico directos e indirectos. Los directos son los que identifican la presencia del parásito o el ácido nucleico parasitario en muestras de tejidos y/o en fluidos. Las técnicas empleadas son la observación en fresco, tinciones citológicas, estudios histopatológicos, la prueba de la reacción de la polimerasa en cadena (PCR) y el bioensayo o aislamiento del parásito. La metodología indirecta, en cambio, recurre a reacciones de laboratorio para poner en evidencia los anticuerpos específicos. Durante la primera semana posterior a la infección comienzan a ser detectables los anticuerpos en las IgM, IgA e IgE. Los primeros anticuerpos IgG detectables están dirigidos hacia antígenos de membrana del parásito y, más tarde, hacia los antígenos intracitoplasmáticos. De acuerdo a la sensibilidad de la técnica utilizada las IgG específicas pueden detectarse entre una a tres semanas posteriores a la infección. Los títulos máximos se alcanzan a partir 6 a 12 semanas, después disminuyen lentamente y se estabilizan con valores medianos/bajos, que persisten toda la vida⁵¹⁻⁵³. La IgM específica debe interpretarse en forma cuidadosa, se

demonstró que solo el 27% de los casos negativiza su título en menos de tres meses y podría persistir hasta dos años⁵⁴. La IgA específica tiene una duración más breve y puede detectarse hasta siete meses postinfección^{55, 56}. El caso de la IgE es más difícil de detectar porque la duración es breve, desaparece a los tres meses y su hallazgo es un indicador específico de infección reciente. Estas dos técnicas solo se realizan en algunos laboratorios de referencia. Las reacciones que detectan antígenos de membrana del parásito son: Sabin Feldman, IFI y aglutinación directa. Las pruebas de enzimoimmunoensayo (ELISA) se basan en la detección de anticuerpos anti-antígenos citoplasmáticos o mezcla de ellos. ELISA e IFI permiten detectar diferencialmente IgG e IgM.

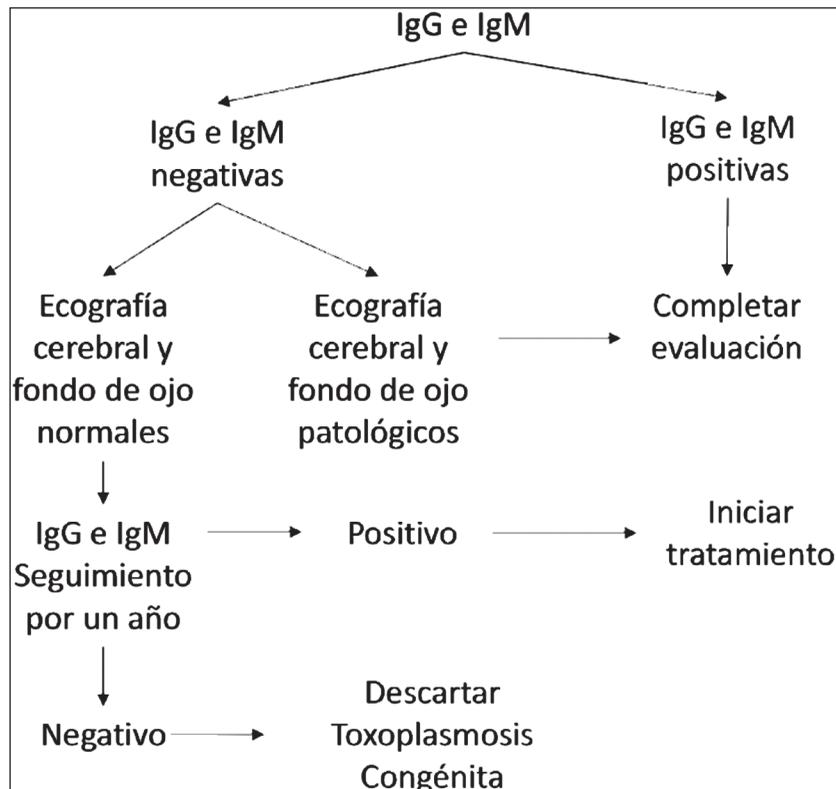
Se considera que la hemaglutinación indirecta (HAI) no es una prueba adecuada para el seguimiento de la embarazada porque se positiviza tardíamente.

La infección aguda por *T. gondii* en la embarazada es mayormente subclínica; es imprescindible el tamizaje serológico para su diagnóstico. Se sugieren los siguientes pasos:

1. Verificar si la gestante tiene un estudio serológico previo para *T. gondii*. Si posee anticuerpos IgG está protegida, no es necesario repetirlo.

2. En caso de que no tuviera un estudio anterior o que la serología previa fuese negativa se debe realizar el primer control con determinaciones de IgG e IgM lo más cercano a la concepción (Fig. 1)⁵⁷:

Fig. 1.- Algoritmo para el diagnóstico serológico de TC.



La triada serológica para el diagnóstico de la infección aguda es el estudio de anticuerpos IgM, IgG y el test de avididad de IgG, con los que se puede resolver la mayoría de los casos. Los laboratorios de análisis clínicos generales deberían poder realizar estas pruebas. En su interpretación se considera:

- Un valor de IgG e IgM negativos indicaría ausencia de infección previa.
- Un valor alto de IgG e IgM positivas podría deberse a una infección reciente o con varios meses de evolución.
- La seroconversión detectada es un marcador de infección reciente.
- La IgG es baja y la IgM es negativa, hasta la semana 16, es indicador de una infección previa a la concepción.
- Si la IgG es alta y la IgM positiva es indicación de un test de avididad de IgG.
- Si el resultado de la avididad tiene un valor alto se considera una infección de más de cuatro meses de evolución.
- Si el resultado de la avididad por la IgG es bajo indica una infección reciente^{10,56}.

Los resultados de avididad alta son los más categóricos y concluyentes para definir infección pasada⁵⁸. Podría ocurrir que en el tercer trimestre la IgM hubiera bajado o desaparecido, por lo cual una IgM negativa en ese trimestre no descarta una infección intragestacional, sobre todo si presenta valores altos de IgG específicas. Como se observa en el algoritmo (Tabla 1), el consenso establece que el diagnóstico de infección aguda se hace con los valores hallados de IgG e IgM y el test de avididad. La detección de IgM tiene una sensibilidad del 80% y la de IgA del 83%; si se realizan ambas determinaciones se incrementa la sensibilidad al 91.4%, y si se suma la IgE aumenta aún más⁵⁹⁻⁶¹. La interpretación final de los resultados corresponde al médico tratante, en comunicación con el bioquímico y el infectólogo, para decidir el tratamiento. En las pacientes a las que la IgG e IgM son positivas en una primera determinación posterior a la semana 16 de gestación, será difícil establecer el momento

de adquirida la infección; son situaciones en las que la ecografía obstétrica adquiere valor, en presencia de lesión grave. Cabe señalar que se observa una correlación entre la gravedad de las lesiones ecográficas y el pronóstico neonatal⁶². A su vez, es recomendable el control ecográfico mensual en aquellas pacientes que tienen evidencia o sospecha de infección aguda; realizar controles serológicos periódicos durante el tratamiento carece de valor, no se recomienda realizar resonancia nuclear magnética ni tomografía axial computarizada en la embarazada con sospecha o confirmación de infección aguda.

El diagnóstico de certeza de infección fetal se realiza mediante la técnica PCR en líquido amniótico (LA), obtenido a partir de la semana 18 de gestación. La presencia de ADN en LA y la conversión serológica con alteraciones ecográficas, confirman la infección fetal. La sensibilidad global de la PCR es del 83%, con un índice de heterogeneidad de 66.5% para la sensibilidad y la especificidad del 98.3%, dependiendo del blanco molecular utilizado⁶³⁻⁶⁵. El aislamiento del parásito de la placenta o sangre de cordón no es mandatorio para establecer el diagnóstico de TC. Si fuera posible enviarlo a un laboratorio especializado la información sumaría en precisión al diagnóstico obtenido por la serología o al seguimiento del RN y el aislamiento permitiría realizar estudios de genotipificación. No es particularmente riesgosa la obtención de la muestra. Un meta análisis en 2019 encontró que el riesgo de complicaciones relacionado con la amniocentesis fue de 0.3% (IC95%, 0.11-0.49%)⁶⁶ (Tabla 2).

En síntesis, el diagnóstico adecuado y el tratamiento oportuno por un médico entrenado ofrecen la mejor oportunidad para prevenir y reducir la transmisión vertical, la morbilidad y las secuelas de la TC^{67, 68}.

Por otra parte, en cuanto a las gestantes infectadas con HIV, el diagnóstico puede ser complejo ya que en estas pacientes la respuesta inmunológica es impredecible. No está indicada la profilaxis a las coinfectadas por el solo hecho del embarazo; su indicación es la habitual y según

TABLA 1.- Algoritmo de diagnóstico en el primer trimestre del embarazo

Resultados de la serología	IgG* e IgM* Ambas negativas	IgG positiva IgM negativa	IgG e IgM Ambas positivas
Interpretación de los resultados	No presenta infección (mujer susceptible)	Infección antigua (mujer inmunizada naturalmente)	Posible infección reciente
Conducta médica a seguir	Prevención primaria		Test de avididad*
	Controles serológicos hasta el parto		Ampliar y repetir serologías**

*Laboratorio de rutina

**Laboratorio especializado

TABLA 2.— Técnicas de laboratorio: ventajas y desventajas

Técnica	Ventajas	Desventajas	Citas
Laboratorios especializados			
Sabin Feldman	Reacción de referencia	Necesidad de cultivo o bioterio, no automatizable. Se necesita personal entrenado	87, 88
Isaga	IgM	Detecta SC y TC en el RN	10, 56,
	IgA	Alta sensibilidad y especificidad	60, 92, 93
	IgE	Alta especificidad	
Western blot	Para muestras pareadas madre hijo.	Altos costos. No hay kit comercial disponible en el país	54, 68
PCR	Alta sensibilidad y especificidad.	Reservada para laboratorios especializados, altos costos	25, 59
Aislamiento	Permite aislamiento parasitario en placenta y sangre de cordón. Permite caracterización molecular.	Reservada para laboratorios especializados. Requiere bioterio	10, 58
Laboratorios de Rutina			
IFI IgM	Accesible para laboratorios de mediana complejidad.	No automatizable. Se necesita personal entrenado. Baja Sensibilidad en la SC. Se necesita equipamiento especializado	89, 90, 91
IFI IgG	Accesible a laboratorios de mediana complejidad.	No automatizable, se necesita personal entrenado. Se necesita equipamiento especializado	89, 90
AD	Accesible para laboratorios de baja complejidad. Bajo costo.	No es automatizable	19
HAI	Accesible para laboratorios de baja complejidad. Bajo costo.	Detecta en forma tardía la IgG. No se recomienda para tamizaje en la embarazada. No es automatizable	94, 95
Elisa	Accesible para laboratorios de baja complejidad. Bajo costo.	Menor sensibilidad que otras técnicas de inmunoensayo	96, 97
Clia / Eclia / Elfa	Apto para laboratorios de mediana complejidad, no se necesita personal entrenado. Automatizable.	Altos costos. Necesidad de equipamiento analítico	96, 97
Avidez	Varias plataformas comerciales. Automatizable.	Costo variable. Falta estandarización entre plataformas	96, 97, 98

SC: seroconversión, SCU: wangre de cordón umbilical, IFI: inmunofluorescencia indirecta, LA: líquido amniótico; TC: toxoplasmosis congénita; HAI: hemaglutinación indirecta; AD: aglutinación directa; CLIA: quimioluminiscencia; ECLIA: electroquimioluminiscencia; ELFA: inmunoensayos fluorométrico; RN: recién nacido

niveles de linfocitos CD4. Los RNs de madres coinfectadas deben ser estudiados para descartar transmisión y ofrecerles tratamiento en forma temprana, como a todo niño infectado.

La prevención primaria en las gestantes seronegativas está dirigida a evitar la infección. Las recomendaciones escritas deben estar disponibles en el consultorio obstétrico. Los médicos deberían entregar un texto con las medidas de profilaxis cuando el resultado de la serología es negativo y todos deberían destacar en cada consulta la importancia de la prevención^{69, 70}.

Las medidas son:

- Lavarse las manos antes de ingerir alimentos.
- Durante y después de la manipulación de la carne cruda, lavarse bien las manos con agua y jabón.
- Consumir únicamente carne cocida a más de 66 °C o carne congelada en cámara frigorífica. El parásito se destruye a -20 °C²⁵.
- No consumir embutidos.
- En la preparación de los alimentos, utilizar una tabla y utensilios diferentes para cortar las carnes y los vegetales crudos. Mantener los alimentos separados en la heladera.
- Limpiar las superficies y utensilios de cocina que tuvieron contacto con carne cruda.
- Lavar prolijamente frutas y verduras. No ingerir vegetales crudos cuando no se pueda asegurar que fueron bien lavados.
- Si va a realizar trabajos de jardinería debe usar guantes y después lavarse las manos.
- Evitar el contacto con gatos desconocidos o sus excretas. En el caso de poseer mascota felina, se recomienda remover las excretas diariamente, con guantes y lavado de manos, ya que los oocistos esporulan y se hacen infectivos fuera del intestino del gato a partir de 1 a 5 días de eliminados, dependiendo de la temperatura y las condiciones ambientales.

La prevención secundaria, por su parte, está dirigida a proteger al embrión/feto cuando la madre presenta una infección durante la gestación. Esta prevención se basa en el tratamiento antiparasitario hasta el parto y su efectividad es mayor cuando antes se inicie. Es conveniente realizar el estudio serológico en forma pareada con la madre a partir de los 10 días del nacimiento, con determinaciones de IgG e IgM específicas. Algunos centros de referencia sugieren la detección de ADN en sangre de cordón umbilical y en sangre entera del RN como dato de gran especificidad, complementario a la serología del RN¹⁰. Las IgG atraviesan la placenta y el título obtenido al nacimiento generalmente coincide con el materno. En el RN, son indicios de infección congénita un título de IgG significativamente mayor al materno y la presencia de IgM. El niño es considerado libre de infección recién cuando las IgG se negativizan, y sucede, generalmente, entre los 6 y 12 meses de vida. La persistencia de IgG después del año de edad confirma la infección prenatal⁴⁷. Ante sospecha

diagnóstica al RN debe solicitarse hemograma, hepatograma y orina completa, como control inicial, y valorar el compromiso sistémico de la infección^{71,72}.

La radiografía de cráneo puede mostrar calcificaciones cerebrales; no es necesario realizarla si se cuenta con ecografía. Así, la ecografía transfontanelar y abdominal se utiliza para la búsqueda de alteraciones cerebrales o hepáticas. La tomografía computarizada cerebral o resonancia magnética nuclear encefálica, a su vez, permiten identificar las lesiones, fundamentalmente en pacientes con diagnóstico tardío, cuando el tamaño de la fontanela no permite una evaluación ecográfica.

Resulta recomendable que el fondo de ojo sea realizado por un profesional especializado en pediatría al nacimiento o dentro del primer mes de vida. En caso de ser confirmada la infección congénita, ante la posibilidad de reactivaciones oculares el niño deberá tener exámenes oftalmológicos cada 6 o 12 meses durante los primeros años de vida, hasta que tenga la posibilidad referir dificultad en la visión. Es de destacar, a modo de contexto que en nuestro país la pesquisa auditiva neonatal es obligatoria por la Ley 25.415.

Tratamiento

Debido a la dificultad en el diagnóstico, la toxicidad e intolerancia que pueden presentar las drogas recomendadas, es aconsejable que los tratamientos sean indicados y controlados por el infectólogo, obstetra, neonatólogo o pediatra entrenado. Recurrir a un laboratorio de referencia para completar el diagnóstico, de ser necesario, pero ello no debiera retrasar la decisión de iniciar el tratamiento en los casos sintomáticos o con alta sospecha diagnóstica en la embarazada y/o en el niño.

Se aconseja el tratamiento específico en todas las embarazadas con toxoplasmosis aguda o con fuerte sospecha, el objetivo es disminuir la tasa de transmisión vertical y evitar o reducir el daño intraútero. Asimismo, los niños con TC confirmada dentro de las primeras semanas de vida deben recibir tratamiento hasta los 12 meses de edad. Los infectados y quienes tienen fuerte sospecha de infección, deberían consultar a centros de referencia. El propósito es prevenir la progresión o recurrencia de la infección^{59, 67, 73}.

Las drogas de primera línea (espiramicina, pirimetamina y sulfadiazina), utilizadas para el tratamiento de la infección aguda, actúan solo sobre el taquizoito, la forma activa del parásito, y no tienen actividad ante los bradizoítos, presente en los quistes^{21, 74-78}. La espiramicina es un macrólido oral que actúa sobre los ribosomas parasitarios, inhibiendo la síntesis proteica. Está recomendada hasta las 18 primeras semanas de gestación; disminuye la transmisión transplacentaria pero no alcanza la concentración necesaria en el tejido fetal para su tratamiento.

La dosis es 1 gramo o 3 millones de U, cada ocho horas, preferentemente alejada de las comidas.

La pirimetamina + sulfadiazina + ácido fólico están recomendados para gestantes a partir de las 18 semanas de embarazo, con sospecha o confirmación de infección aguda o cambios ecográficos sugestivos de infección fetal. La pirimetamina se une e inhibe de manera reversible a la enzima dihidrofolato reductasa (DHFR) del protozoo, bloquea selectivamente la conversión del ácido dihidrofólico a su forma funcional, el ácido tetrahidrofólico, interfiriendo la producción de proteínas y ácido nucleico del protozoo. La vida media es de 96 horas a la dosis recomendada y tiene buena penetración en el LCR. Se presenta en comprimidos de 25 mg. La dosis sugerida en los adultos, para los dos primeros días, es 100 mg/día, como dosis de carga. La dosis diaria de mantenimiento es de 25 a 50 mg/día hasta el parto. En los niños, la dosis de ataque de la pirimetamina es 2 mg/kg/día, por dos días y la de mantenimiento de 1 mg/kg/día en una dosis diaria. A partir de los 2-6 meses de edad se recomienda la misma dosis tres veces por semana hasta los 12 meses de vida.

El tratamiento se debe controlar con hemogramas semanales los primeros tres meses y luego mensualmente. El efecto secundario posible es la supresión de la médula ósea, plaquetopenia, neutropenia y anemia. Los trastornos hematológicos se corrigen con doble dosis de ácido fólico y es necesario estar atento a la aparición de petequias^{25, 79}. No se utiliza en las primeras 18 semanas de embarazo, en el periodo de organogénesis, porque es potencialmente teratogénica según experiencias en animales. Otros efectos menos comunes son exantema y síntomas gastrointestinales.

La sulfadiazina inhibe la enzima dihidropteroato sintetasa, que participa en la síntesis de los folatos. No debe emplearse como monoterapia; sulfadiazina y pirimetamina son sinérgicas y son ocho veces más activas que cada componente aislado. Esta droga está disponible en comprimidos de 500 mg, es de absorción y excreción rápida: de tres a seis horas alcanza 50 µg/ml, su nivel máximo de concentración en sangre. La fracción difusible se distribuye de modo uniforme en el agua corporal total y los tejidos del cuerpo. La vida media es de 9.9 ± 4.3 horas y difunde en el LCR. La dosis recomendada en el niño es 75 mg/kg/dosis, por única vez, como dosis de carga, seguida de 50-100 mg/kg/día repartidas en dos o tres tomas, acompañados de líquidos para asegurar una buena diuresis y evitar la cristaluria. En el adulto la dosis estándar es 4 g/día, repartida en cuatro tomas diarias. Es preciso evitar la administración durante el último mes del embarazo, por el riesgo de ictericia y anemia hemolítica neonatal. La sulfadiazina se administra a partir del tercer día del inicio de la pirimetamina, esto permite identificar la causa de una eventual reacción alérgica. Provoca reacciones de hipersensibilidad, tales como exantemas, litiasis renal y, muy raramente, el síndrome de Stevens-Johnson.

El ácido fólico (leucovorina cálcica), a la dosis es de 15 mg se da tres veces por semana, hasta una semana después de finalizar la pirimetamina. Inhibe la acción antifolatos de la pirimetamina, sin afectar la acción inhibitoria de la pirimetamina en el parásito a las concentraciones utilizadas en los regímenes terapéuticos. El ácido fólico no debe reemplazar al ácido fólico.

En las gestantes alérgicas a las sulfamidas, una posibilidad es combinar la pirimetamina más ácido fólico con clindamicina (300 mg cada ocho horas), con evidencia de eficacia parcial frente al *T. gondii*²⁵. Trimetoprima-sulfametoxazol es menos efectiva en cultivos de tejido y modelos murinos que pirimetamina más sulfadiazina y no es el tratamiento de elección para enfermedad activa⁷⁴. No hay tratamiento efectivo para tratar la enfermedad crónica en humanos.

Es importante destacar que el tratamiento de la TC tiene como fundamento evitar la progresión de la enfermedad hasta que el propio sistema inmune madure y controle la infección. La duración del tratamiento es hasta el año de vida, con una duración mínima de seis meses, en el caso que el diagnóstico se realice posteriormente a los 6 meses de vida. Los corticoides están indicados en la coriorretinitis activa⁸⁰.

Drogas y esquema, en el niño:

- Pirimetamina, dosis de ataque: 2 mg/kg/día durante dos días, mantenimiento: 1 mg/kg/día de dos a seis meses; luego, continua solo tres veces por semana.
- Sulfadiazina: 75-100 mg/kg/día en 2 dosis diarias.
- Ácido fólico (leucovorina cálcica): 5-10 mg, tres veces a la semana.
- Prednisona: 1.5 mg/kg/día en 2 dosis, con coriorretinitis activas.

No existe la formulación pediátrica; se sugiere preparar la suspensión a partir de los comprimidos disponibles en una solución de 2 mg/ml de pirimetamina y de 100 mg/ml de sulfadiazina.

No hay datos que avalen el uso de azitromicina o claritromicina como tratamiento profiláctico en un RN hasta confirmar la infección.

Si la toxicidad hematológica no revierte el efecto adverso, se suspenderá transitoriamente el tratamiento hasta recuperar el nivel de leucocitos y/o plaquetas.

Es frecuente observar un aumento de la colesterolemia total reversible post suspensión del tratamiento. Debe indicarse abundante ingesta de líquidos para evitar el daño renal que pueda causar la precipitación de la sulfadiazina.

La toxoplasmosis en la gestante y el niño en el primer año de vida debería ser una enfermedad elegible para incluir en un programa de salud pública nacional porque:

- a) es posible la identificación de las mujeres en edad fértil susceptibles,
- b) la infección librada a su evolución natural puede causar daño grave e irreversible,

c) el programa de pesquisa contaría con pruebas que son válidas, económicas, fáciles de realizar y no implicarían molestias adicionales a la gestante,

d) el tratamiento efectuado a la embarazada tempranamente puede ser beneficioso para el hijo.

e) el objetivo primario de un programa de pesquisa de toxoplasmosis en la embarazada y los niños nacidos con TC es reducir la morbilidad y mortalidad a través de la detección temprana y el tratamiento oportuno.

Francia y Austria tienen un régimen de vigilancia y control de la embarazada que incluye a la toxoplasmosis en forma obligatoria y con este lograron reducir los daños neurológicos, oftalmológicos y secuelas de los niños nacidos con TC^{18, 19, 35, 37, 81-86}.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Dubey JP. Toxoplasmosis of Animals and Humans, Second Edition. 2010. CRC Press, Boca Raton, Florida, p 313.
- Rostami A, Riahi SM, Contopoulos-Ioannidis DG, et al. Acute Toxoplasma infection in pregnant women worldwide: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2019; 13. En: <https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0007807>.
- Torgerson PR, Mastriacovo P. The global burden of congenital toxoplasmosis: a systematic review. *Bull World Health Organ* 2013; 91: 501-8. En: <https://dx.doi.org/10.2471/BLT.12.111732>.
- Durlach R, Kaufe F, Freuler C, et al. Consenso Argentino de Toxoplasmosis Congénita. *Medicina (B Aires)* 2008; 68: 75-87.
- Su C, Zhang X, Dubey JP. Genotyping of *Toxoplasma gondii* by multilocus PCR-RFLP markers: a high resolution and simple method for identification of parasites. *Int J Parasitol* 2006; 36: 841-8.
- Robertson LJ. The potential for marine bivalve shellfish to act as transmission vehicles for outbreaks of protozoan infections in humans: a review. *Int J Food Microbiol* 2007; 120: 201-16.
- Howe DK, Sibley LD. *Toxoplasma gondii* comprises three clonal lineages: correlation of parasite genotype with human disease. *J Infect Dis* 1995; 172: 1561-6. En: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001684/full/es?highlightAbstract=withdrawn%7C-toxoplasmosi%7Ctoxoplasmosis>. Consultado 22/1/2019.
- Pardini L, Bernstein M, Carral LA, et al. Congenital human toxoplasmosis caused by non-clonal *Toxoplasma gondii* genotypes in Argentina. *Parasitol Int* 2019; 68: 48-52.
- Rico-Torres C, Vargas-Villavicencio JA, Correa D. ¿Is *Toxoplasma gondii* type related to clinical outcome in human congenital infection? Systematic and critical review. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2016; 35: 1079-88.
- Carral L, Kaufe F, Pardini L, et al. Toxoplasmosis congénita: serología, PCR, aislamiento parasitario y caracterización molecular de *Toxoplasma gondii*. *Rev Chilena de Infectología* 2018; 35: 36-40.
- Bernstein M, Pardini L, Moré G, Unzaga JM, Su C, Venturini MC. Population structure of *Toxoplasma gondii* in Argentina. *Infect Gen Evol* 2018; 65: 72-9.
- Pardini L, Carral LA, Bernstein M, et al. First isolation and molecular characterization of *Toxoplasma gondii* from a human placenta in Argentina. *Parasitol Int* 2014; 63: 470-2.
- El Bissati K, Levigne P, Lykins J, et al. Global initiative for congenital toxoplasmosis: an observational and international comparative clinical analysis. *Emerg Microb Infect* 2018; 7: 165.
- Kaufe F, Carral L, Messina M, et al. Prevalencia de anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii* en hemodonantes en la Ciudad de Buenos Aires, desde 1967 a 2017. *Medicina (B Aires)* 2017; 77: 475-80.
- European Collaborative Study and Research Network on Congenital Toxoplasmosis. Low incidence of congenital toxoplasmosis in children born to women infected with human immunodeficiency virus. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 68: 93-6.
- Carral LA, Kaufe F, Durlach R, et al. Estudio Multicéntrico para la Prevención de la Toxoplasmosis Perinatal en Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 2008; 68: 417-22.
- Rivera ME, Lavayén SN, Sánchez P, et al. *Toxoplasma gondii* seropositivity associated to peri-urban living places in pregnant women in a rural area of Buenos Aires province, Argentina. *Parasite Epidemiol Control* 2019; 7:e00121. doi: 10.1016/j.parepi.2019.e00121.
- Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. *N Eng J Med* 1974; 290: 1110-6.
- Desmonts G, Couvreur J. Toxoplasmosis congénitale. Etude prospective de l'issue de la grossesse chez 542 femmes atteintes de toxoplasmosis acquise en cours de gestation. *Ann Pédiatr* 1984; 31: 805-9.
- The SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) Study Group. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2007; 369: 115-22.
- Peyron F, L'Ollivier C, Mandelbrot L, et al. Maternal and Congenital Toxoplasmosis: Diagnosis and Treatment Recommendations of a French Multidisciplinary Working Group. *Pathogens* 2019; 8: 2-15.
- Hohlfeld P, Daffos F, Thulliez P, et al. Fetal toxoplasmosis: outcome of pregnancy and infant follow-up after in utero treatment. *J Pediatrics* 1989; 115: 765-9.
- Couvreur J. Le problème de la toxoplasmosis congénitale. L'évolution sur quatre décennies. *Presse Med* 1999; 28: 753-7.
- Wallon M. Infection toxoplasmique de début de grossesse: conséquences et conduite à tenir. *J Gynécol Obstétr Biol Reprod* 2002; 31: 478-84.
- Baquero-Artigao F, del Castillo Martín F, Fuentes Corripio I, et al. The Spanish Society of Pediatric Infectious Diseases Guidelines for the diagnosis and treatment of congenital toxoplasmosis. *An Pediatr (Barc)* 2013; 79: 116.e1-116.e16.
- Peyron F, Wallon M, Kieffer F, Garweg J. Toxoplasmosis. Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant, cap 31 951-1044, 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2016; p 949-1042.
- Andrade JV, Resende CT, Correia JC, et al. Recém-nascidos com risco de toxoplasmosis congénita, revisão de 16 anos. *Sci med (Porto Alegre, Online)* 2018; 28: ID32169, out-dez 2018.
- Jones JL, Dargelas V, Roberts J, Press C, Remington JS, Montoya JG. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in the United States. *CID* 2009; 49: 878-84.
- Peyron F, McLeod R, Ajzenberg D, et al. Congenital toxoplasmosis in France and The United States: One parasite, two diverging approaches. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11: e0005222.
- Camargo Neto E, Anele E, Rubim R, et al. High preva-

- lence of congenital toxoplasmosis in Brazil estimated in a 3-years prospective neonatal screening study. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 941-7.
31. Martins Lopes de Azevedo K, Setúbal S, Silami Lopes VG, Bastos Camacho LA, Artimos de Oliveira S. Congenital toxoplasmosis transmitted by human immunodeficiency-virus infected women. *Braz J Infect Dis* 2010; 14: 186-9.
 32. Minkoff H, Remington JS, Holman S, Ramírez R, Goodwin S, Landesman S. Vertical transmission of toxoplasma by human immunodeficiency virus-infected women. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 555-9.
 33. Alves Campos F, Manzan Queiroz de Andrade G, de Pádua Santos Lanna A, Freitas Lage B, Mourão Assumpção MV, Pinto JA. Incidence of congenital toxoplasmosis among infants born to HIV-coinfected mothers: case series and literature review. *Braz J Infect Dis* 2014; 18: 609-17.
 34. Okwuzu JO, Odunukwe N, Ezechi O, et al. *Toxoplasma gondii* infection in HIV/Aids: Prevalence and risk factors. *African J Clin Exp Microbiol* 2014; 15: 2.
 35. Aspöck H. Prevention of congenital toxoplasmosis in Austria: experience of 25 years. In: Ambroise-Thomas P, Petersen E (eds). Congenital toxoplasmosis. Scientific Background, Clinical Management and Control. Chateau-Gontier, France: Springer 2000, p 1277-92.
 36. Prusa AR, Kasper DC, Sawers L, et al. Congenital toxoplasmosis in Austria: Prenatal screening for prevention is cost-saving. *PLoS Negl Trop Dis* 2017; 11: e0005648.
 37. Gilbert R, Dunn D, Wallon M, 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: 113-20.
 38. Maldonado YA, Read JS. AAP Committee on infectious diseases. Diagnosis, Treatment, and Prevention of Congenital Toxoplasmosis in The United States. *Pediatrics* 2017; 139: e20163860.
 39. Binquet C, Lejeune C, Seror V, et al. The cost-effectiveness of neonatal versus prenatal screening for congenital toxoplasmosis. *PLoS One* 2019; 14: e0221709.
 40. McAuley J, Boyer Km, Patel D, et al. Early and longitudinal evaluation of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: The Chicago Collaborative Treatment Trial. *Clin Infect Dis* 1994; 18: 38-72.
 41. McLeod R, Boyer KM, Lee D, et al. Prematurity and severity are associated with *Toxoplasma gondii* alleles (NCCCTS, 1981-2009). *Clin Infect Dis* 2012; 54: 1595-605.
 42. Kieffer F, Wallon M, Garcia P, Thulliez P, Peyron F, Franck J. Risk factors for retinochoroiditis during the first two years of life in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Pediatr Infect Dis J* 2008; 27: 27-32.
 43. Kodjikian L, Wallon M, Fleury J, et al. Ocular manifestations in congenital toxoplasmosis. *Arch Clin Exp Ophthalmol* 2006; 244: 14-21.
 44. Ngoungou EB, Bhalla D, Nzoghe A, Dardé ML, Preux PM. Toxoplasmosis and epilepsy--systematic review and meta-analysis. *PLoS Negl Trop Dis* 2015; 9:e0003525.
 45. Holland G. Ocular Toxoplasmosis: A Global Reassessment. Part I: Epidemiology and Course of Disease. *Am J Ophthalmol* 2003; 973-88.
 46. Quintella do Couto Aleixo AL, Vasconcelos de Oliveira R, Cavalcanti Albuquerque M, et al. Toxoplasmic retinochoroiditis: clinical characteristics and visual outcome in a prospective study. *PLoS Negl Trop Dis* 2016; 10: e0004685.
 47. Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmots G. Toxoplasmosis. En: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ (eds). *Infectious Diseases of Fetus and Newborn Infant*, 6th ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders Company 2006; p 947-1091.
 48. Hayde M, Pollak A. Clinical picture. Neonatal signs and symptoms. En: Ambroise-Thomas P, Petersen E (eds). Congenital toxoplasmosis. Scientific Background, Clinical Management and Control. Chateau-Gontier, France: Springer 2000; p 153-63.
 49. Wilson CB. Toxoplasmosis. Ch 31. En: Remington and Klein's *Infectious Diseases of the fetus and newborn infant*, 8th ed., Philadelphia: Elsevier Saunders, 2016; p 949-1042.
 50. Wallon M, Garweg JG, Abrahamowicz M, et al. Ophthalmic outcomes of congenital toxoplasmosis followed until adolescence. *Pediatrics* 2014; 133: e601-8.
 51. Haute Autorité de Santé. Diagnostic biologique de la toxoplasmose par recherche d'anticorps spécifiques et/ou recherche de l'ADN du parasite (PCR). Feuille de route. Saint-Denis La Plaine: HAS 2016. En: http://www.hassante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2016-07/ldr_toxo_vd.pdf; consultado octubre 2020.
 52. Piergili Fioretti D. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection: correlation between the conventional and in progress methods. *Parasitol* 2004; 1-2: 177-81.
 53. Robert-Gangneux F, Gavinet MF, Ancelle T, Raymond J, Tourte-Schaeffer C, Dupuy-Camet J. Value of prenatal diagnosis and early postnatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: Retrospective study of 110 cases. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 2893-8.
 54. Gras L, Gilbert RE, Wallon M, Peyron F, Cortina-Borja M. 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: 541-8.
 55. Santos Nascimento FS, Suzuki LA, Rossi CL. Assessment of the value of detecting specific IgA antibodies for the diagnosis of a recently acquired primary toxoplasma infection. *Prenat. Diagn* 2008; 28: 749-52.
 56. Olariu T, Blackburn B, Press C, Talucod J, Remington J, Montoya J. Role of toxoplasma IgA as part of a reference panel for the diagnosis of acute toxoplasmosis during pregnancy. *J Clin Microbiol* 2019; 30; 57.
 57. Robert-Gangneux F, Darde ML. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. *Clin Microb Rev* 2012; 25: 264-96.
 58. Belaz S, Gangneux JP, Dupretz P, Guiguen C, Robert-Gangneux F. A 10-year retrospective comparison of two target sequences, REP-529 and B1, for *Toxoplasma gondii* detection by quantitative PCR. *J Clin Microbiol* 2015; 53: 1294-300.
 59. Saathoff M, Seitz HM. Nachweis von toxoplasma spezifischen IgA und IgM-Antikörpern in Serumproben von Erwachsenen miterworbenen Toxoplasma Infektion. *Z Geburtsh Perinat* 1992; 196: 221-3.
 60. Foudrinier F, Marx-Chemla C, Aubert D, Bonhomme A, Pinon JM. Value of specific immunoglobulin A detection by two immunocapture assays in the diagnosis of toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1995; 14: 585-90.
 61. Carral L, Kaufer F, Olejnik P, Freuler C, Durlach R. Prevención de toxoplasmosis congénita en un hospital de Buenos Aires. *Medicina (B Aires)* 2013; 73: 238-42.
 62. Malinger G, Werner H, Rodríguez Leonel JC, et al. Prenatal brain imaging in congenital toxoplasmosis. *Prenat Diagn* 2011; 31:881-6.
 63. Oliveira Azevedo CT, Brasil PE, Guida L, Lopes Moreira ME. Performance of Polymerase Chain Reaction analysis of the amniotic fluid of pregnant women for diagnosis of congenital toxoplasmosis: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0149938.

64. Roux G, Varlet-Marie E, Bastien P, et al. Evolution of Toxoplasma-PCR methods and practices: a French national survey and proposal for technical guidelines. *Int J Parasitol*. 2018; 48: 701-7.
65. Paquet C, Yudin MH, Allen V, et al. Toxoplasmosis in pregnancy: Prevention, screening and treatment. *J Obstet Gynaecol Can* 2013; 35: 78-81.
66. Salomon LJ, Sotiriadis A, Wulff CB, Odiba A, Akolekar R. Risk of miscarriage following amniocentesis or chorionic villus sampling: systematic review of literature and updated meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2019; 54: 442-51.
67. Pomares C, Montoya JG. Laboratory Diagnosis of Congenital Toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 2016, 54: 2448-54.
68. Health Protection Agency. Investigation of Toxoplasma Infection in Pregnancy. UK Standards for Microbiology Investigations 2012. P5 Issue 2.2. En: <http://www.hpa.org.uk/SMI/pdf>; consultado octubre 2020.
69. Koppe JG, Lower-Sieger DH, Roeber-Bonnet H. Results of 20-year follow-up of congenital toxoplasmosis. *Lancet* 1986; 1: 254-5.
70. Ambroise-Thomas P, Petersen E. Congenital toxoplasmosis: past, present and future. En: Ambroise-Thomas P, Petersen E (eds). *Toxoplasmosis congénitale. Scientific Background, Clinical Management and Control*. Chateau-Gontier, France: Springer 2000; p 1-7.
71. Di Mario S, Basevi V, Gagliotti C, et al. Prenatal education for congenital toxoplasmosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009. CD006171. doi: 10.1002/14651858.CD006171.pub2.
72. Suijkerbuijk AWM, Over EAB, Opsteegh M, et al. A social cost-benefit analysis of two One Health interventions to prevent toxoplasmosis. *PLoS One* 2019; 14: e0216615.
73. Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counseling. *Lancet* 1999; 353: 1829-33.
74. Gras L, Wallon M, Pollak A, et al. Association between prenatal treatment and clinical manifestation of congenital toxoplasmosis in infancy: a cohort study in 13 European centres. *Acta Paediatrica* 2005; 94: 1721-31.
75. Couvreur J, Thulliez P, Daffos F, et al. In utero treatment of toxoplasmic fetopathy with the combination pyrimethamine-sulfadiazine. *Fetal Diagn Ther* 1993; 8: 45-50.
76. Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P. Treatments for toxoplasmosis in pregnancy. *Cochrane Syst Rev* 2000. CD001684. doi: 10.1002/14651858.CD001684.
77. McLeod R, van Tubbergen C, Montoya JG, Petersen E. Human Toxoplasma Infection. Chapter 4. En: *Toxoplasma gondii. The model Apicomplexan: Perspectives and Methods*. Weiss LM & Kim K (eds). Elsevier. 2nd edition 2014, p 99-159.
78. Montoya JG. Systematic screening and treatment of toxoplasmosis during pregnancy: is the glass half full or half empty? Editorial. *Am J Obstet Gynecol* 2018; 315-9.
79. Montazeri M, Sharif M, Sarvi S, Mehrzadi S, Ahmadvan E, Daryani A. A Systematic Review of in vitro and in vivo activities of anti-toxoplasma drugs and compounds (2006-2016). *Front Microbiol* 2017; 8:25.
80. Rajapakse S, Krishan Shivanthan M, Samaranyake N, Rodrigo C, Deepika Fernando S. Antibiotics for human toxoplasmosis: a systematic review of randomized trials. *Pathog Glob Health* 2013; 107:162-9.
81. Rajapakse S, Weeratunga P, Rodrigo C, De Silva N, Fernando SD. Prophylaxis of human toxoplasmosis: a systematic review. *Pathog Glob Health* 2017; 111: 333-42.
82. Ben-Harari RR, Goodwin E, Casoy J. Adverse event profile of pyrimethamine-based therapy in toxoplasmosis: A Systematic Review. *Drugs* 2017; 4: 523-44.
83. Altcheh J, Moscatelli G, Lapeña A, Freilij H. Toxoplasmosis en infecciones perinatales: guía para neonatólogos y pediatras. Prevención, diagnóstico y tratamiento. 1era ed. Buenos Aires: *Fundación Sociedad Argentina de Pediatría* 2005; p 103-15.
84. Ambroise-Thomas P. Congenital toxoplasmosis: les différentes stratégies préventives. *Arch Pediat* 2003; 10: 12-4.
85. Montoya JG, Rosso F. Diagnosis and Management of Toxoplasmosis. *Clin Perinatol* 2005; 32: 705-26.
86. Reiter-Owona I, Petersen E, Joynson D, et al. The past and present role of the Sabin-Feldman dye test in the serodiagnosis of toxoplasmosis. *Bull World Health Organ* 1999; 77: 929-35.
87. Sabin AB, Feldman HA. Dyes as microchemical indicators of a new immunity phenomenon affecting a protozoan parasite (*Toxoplasma*) *Science* 1949; 108: 660-3.
88. Walton BC, Benchoff BM, Brooks WH. Comparison of the indirect fluorescent antibody test and methylene blue dye test for detection of antibodies to *Toxoplasma gondii*. *Am J Trop Med Hyg* 1966; 15: 149-52.
89. De Meuter F, De Decker H. Indirect fluorescent antibody test in toxoplasmosis. Advantage of the use of fluorescent anti-IgG conjugate. *Zentralbl Bakteriol* 1975; 233: 421-30.
90. Naot Y, Barnett EV, Remington JS. Method for avoiding false positive results occurring in immunoglobulin M enzyme-linked immunosorbent assays due to presence of both rheumatoid factor and antinuclear antibodies. *J Clin Microbiol* 1983; 17: 939-41.
91. Stepick-Biek P, Thulliez P, Araujo FG, Remington JS. IgA antibodies for diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasmosis. *J Infect Dis* 1990; 162: 270-3.
92. Wong SY, Hajdu MP, Ramirez R, Thulliez P, McLeod R, Remington JS. Role of specific immunoglobulin E in diagnosis of acute Toxoplasma infection and toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2952-9.
93. Welch PC, Masur H, Jones TC, Remington JS. Serologic diagnosis of acute lymphadenopathic toxoplasmosis. *J Infect Dis*. 1980; 142: 256-64.
94. Balfour AH, Bridges JB, Harford JP. An evaluation of the ToxHA test for the detection of antibodies to *Toxoplasma gondii* in human serum. *J Clin Pathol* 1980; 33: 644-7.
95. Sickinger E1, Gay-Andrieu F, Jonas G, et al. Performance characteristics of the new ARCHITECT Toxo IgG and Toxo IgG Avidity assays. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008; 62: 235-44.
96. Gay-Andrieu F, Fricker-Hidalgo H, Sickinger E, et al. Comparative evaluation of the ARCHITECT Toxo IgG, IgM, and IgG Avidity assays for anti-Toxoplasma antibodies detection in pregnant women sera. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2009; 65: 279-87.
97. Kasper DC, Sadeghi K, Prusa AR, et al. Quantitative real-time polymerase chain reaction for the accurate detection of *Toxoplasma gondii* in amniotic fluid. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2009; 63:10-5.
98. Findal G, Stray-Pedersen B, Holter EK, et al. Persistent low Toxoplasma IgG avidity is common in pregnancy: Experience from antenatal testing in Norway. *PLoS One* 2015; 10: e0145519.