

CONSENSO ARGENTINO DE TOXOPLASMOSIS CONGENITA

RICARDO DURLACH¹, FEDERICO KAUFER¹, LILIANA CARRAL¹, CRISTINA FREULER¹, MARIANA CERIOTTO², MARCELO RODRÍGUEZ³, HECTOR FREILIJ⁴, JAIME ALTCHER⁴, LILIANA VÁZQUEZ⁵, ROSANA CORAZZA⁶, MARÍA DALLA FONTANA⁷, HECTOR ARIENTI⁸, EDGARDO STURBA⁵, SILVIA GONZÁLEZ AYALA⁹, EMILIO CECCHINI¹⁰, CRISTINA SALOMON¹¹, MÓNICA NADAL¹², NÉSTOR GUTIÉRREZ¹³, EDUARDO GUARNERA³. *Medicina (B Aires)*. 2008; 68(1):75-87. Spanish.

Asociación Argentina de Zoonosis

Dirección postal: Ricardo Durlach. Centro de toxoplasmosis y otras zoonosis. Hospital Alemán Avenida Pueyrredón 1640, Ciudad Autónoma de Buenos Aires. CP: 1118. Fax: (54-11) 48277000

Correo electrónico: rdurlach@hospitalaleman.com

Resumen: La transmisión de la infección por *Toxoplasma gondii* de la madre al hijo ocurre cuando la madre se infecta por primera vez en el transcurso del embarazo. Tanto el diagnóstico prenatal, como el del primer año de vida, se basa en pruebas serológicas; y la mayoría de las veces es necesario realizar más de una de estas pruebas ya que tienen distinta sensibilidad y especificidad así como distintos niveles de complejidad. El recién nacido requiere seguimiento serológico en el primer año de vida o hasta que se descarte el diagnóstico de toxoplasmosis congénita. El diagnóstico temprano de la infección, en la mujer embarazada, permite un tratamiento oportuno y se indica con el propósito de reducir la tasa de transmisión y el daño congénito. Es posible que con un programa activo, de prevención y tratamiento temprano, se pueda reducir la tasa de incidencia de la toxoplasmosis congénita de alrededor del 5 por mil nacimientos a 0,5 por mil. El objetivo de este consenso fue revisar la literatura científica para la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la toxoplasmosis congénita, para que se pueda implementar en nuestro país.

Palabras clave: Toxoplasmosis, consenso argentino, toxoplasmosis congénita, toxoplasmosis connatal, diagnóstico, tratamiento.

Abstract: *Argentine Consensus of Congenital Toxoplasmosis.* The mother-to-child transmission in *Toxoplasma gondii* infection occurs only when the infection is acquired for the first time during pregnancy. The prenatal and early postnatal diagnosis can only be achieved by serological testing. Serologic tests have different sensitivity, specificity and complexity, so that different test in more than more than one blood sample are necessary for the diagnosis. Serological follow-up of the infants is conducted during the first year of life or until the diagnosis of congenital toxoplasmosis can be ruled out. Treatment recommendation try to reduce the transmission rate and the risk of congenital damage.

Congenital toxoplasmosis incidence rate is approximately 5 per 1000 births, but can be reduced to 0.5 per 1000 with an active screening program. The aim of this consensus group was to review the scientific literature on congenital toxoplasmosis and prepare a statement on prevention, diagnosis and treatment that should be implemented in our country.

Key words: Toxoplasmosis, Argentine consensus, congenital toxoplasmosis, postnatal, diagnostics, therapy.

La toxoplasmosis es una de las zoonosis parasitarias más difundidas en el mundo. Se estima que más de un tercio de la población mundial está infectada (1).

Es una infección autolimitada, de muy bajo riesgo en las personas inmunocompetentes. En condiciones normales ocurre una vez en la vida y deja un estado de inmunidad humoral y celular permanente. Ello nos obliga a distinguir entre la infección muy común y la enfermedad infrecuente. Se observa en ambos sexos en la misma proporción. La infección puede ser intrauterina o adquirida posnatal (2-4).

La infección aguda en la embarazada, por lo general es asintomática y solo puede ser detectada con pruebas serológicas. La transmisión del parásito de la madre al hijo únicamente puede ocurrir cuando la infección se adquiere por primera vez durante el embarazo y aumenta gradualmente con el progreso de la gestación.

En términos generales un tercio de las madres con infección aguda darán a luz un hijo con toxoplasmosis, en su mayoría con un desarrollo normal, sin embargo el 4% tiene posibilidades de morir, tener un daño neurológico permanente o compromiso visual desde los primeros años de vida (5, 6).

El control serológico de la embarazada debe ser realizado de rutina con el fin de ofrecerle tratamiento oportuno y así con él, reducir la tasa de transmisión vertical o, si la infección ya se produjo, para reducir el daño del producto.

No hay consenso general sobre la mejor estrategia para el control de la embarazada y el mejor esquema de tratamiento. En nuestro país una gestante puede no tener ningún control, un control por embarazo, o un control trimestral según el lugar donde se atiende y posibilidades del equipo tratante. No siempre las pruebas serológicas disponibles son las adecuadas o suficientes.

Si en los países del primer mundo la conducta y el esquema de tratamiento utilizado varían, con más razón es necesario ordenar el tema. En la biblioteca Cochrane se puede observar que no existe un trabajo aleatorizado y controlado sobre el tratamiento de la toxoplasmosis congénita. El efecto del tratamiento prenatal sobre la reducción en la tasa de transmisión de la madre al hijo y el riesgo de manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis congénita fueron estudiadas por diferentes autores (6-10).

Los objetivos de este consenso fueron analizar las medidas de prevención, las pruebas diagnósticas y el tratamiento de la toxoplasmosis congénita de acuerdo a la disponibilidad y posibilidades en nuestro país. Finalmente, realizar una guía para el diagnóstico y la decisión terapéutica según la opinión de los expertos argentinos.

MÉTODOS

Se realizaron en Buenos Aires tres reuniones. En la primera se presentaron las pruebas de diagnóstico de laboratorio con su sensibilidad, especificidad y disponibilidad. En la segunda reunión se trató el algoritmo para el diagnóstico serológico de la infección en la embarazada y se elaboraron las guías para la prevención y el tratamiento de la toxoplasmosis congénita.

La tercera reunión fue abierta, participaron más de 100 profesionales que asistieron espontáneamente por su interés en participar en la discusión de los algoritmos elaborados el día anterior.

Toxoplasmosis en la embarazada y la enfermedad congénita

A la primoinfección acaecida durante el embarazo puede seguir la transmisión vertical del parásito al producto de la concepción y causar una amplia gama de secuelas que van desde el aborto espontáneo hasta el nacimiento de un niño con diferentes manifestaciones clínicas o asintomático. Sin embargo la mayoría de los neonatos infectados son aparentemente sanos y pueden presentar las manifestaciones de la infección años después del nacimiento (11, 12).

La infección materna es subclínica en la mayoría de los casos, por lo tanto, el diagnóstico se basa en pruebas serológicas. La gestante debe conocer su estado inmunológico con respecto a la enfermedad y las mujeres susceptibles deben tomar los recaudos específicos.

Los distintos países han reglamentado el control de la embarazada, utilizando criterios diferentes. Inglaterra y Noruega no tienen legislación al respecto, mientras que en Francia es obligatorio realizar controles mensuales. El programa francés de prevención de la

toxoplasmosis se basa en el diagnóstico y tratamiento temprano en la embarazada. La vigilancia mensual de la mujer desde el primer trimestre de embarazo permite el diagnóstico de la infección y su confirmación en las primeras semanas de la misma, y con ello un tratamiento más efectivo (13).

Austria legisló que los controles se deben realizar cada dos meses (14). Bélgica, Italia y la Argentina han adoptado la conducta de realizar el primer estudio al principio del embarazo y los controles cada tres meses (4).

En algunos estados de EEUU y en Dinamarca y Polonia han optado por hacer el control del recién nacido, sin los controles previos durante la gestación (15).

Epidemiología

En Argentina, en la Ciudad de Buenos Aires la prevalencia de anticuerpos en embarazadas fue 47,3%. En la Provincia de Buenos Aires 51,7%, en un Centro de la Ciudad de Jujuy 39,7%, Provincia de Santa Fe el promedio de la Red Provincial fue 42,2% y en la Ciudad de Resistencia de 28,5%, cuando se tomó el total de la Provincia de Chaco fue 23,8% (16).

En el Hospital Alemán de Buenos Aires, se estudiaron 6655 mujeres gestantes. El total de seropositivas fue 1399 (22%). Seis tuvieron una seroconversión y 14 presentaron un perfil serológico de infección aguda (17). En este mismo hospital, con el propósito de conocer la prevalencia de anticuerpos en la población general se estudiaron los anticuerpos en hemodonantes de ambos sexos en 4 oportunidades en los últimos 40 años. La media de la población estudiada fue en 1967 de 67,4% (IC 55,8% a 79%), en 1992 de 42,5 % (IC 33,5 a 51,6%), en 1997 de 39,4% (IC 30,8 a 48%) y en 2002 de 35% (IC 24,3 a 45,5%). En todos los casos se pudo observar que la prevalencia de anticuerpos aumentó con la edad de la población y que desde 1967 ha ido disminuyendo el número de personas infectadas (18).

En Brasil, se efectuó, entre setiembre de 1995 y diciembre de 1998, un estudio de tamizaje en 140.914 recién nacidos entre 3 y 15 días de vida, de todo el país, para detectar toxoplasmosis congénita. Se estudiaron por inmunofluorescencia indirecta las IgG e IgM de la madre y del hijo y se hallaron 47 casos de toxoplasmosis congénita, pero solo 8 (17%) de ellos tuvieron manifestaciones clínicas. La frecuencia fue 1 cada 4800 nacimientos (19).

Enfermedad congénita. El riesgo de la transmisión al hijo

La enfermedad congénita ocurre cuando la mujer susceptible adquiere la infección durante el embarazo, infecta la placenta y se la transmite al producto de la concepción.

La placenta es una estación entre la parasitemia de la madre y la infección del hijo. De tal manera que el protozoario se multiplica en ella y algunos taquizoítos alcanzan la circulación fetal.

La enfermedad en el hijo se manifiesta en la vida intrauterina o después del nacimiento. El compromiso de quienes presentan la infección varía de acuerdo al grado de lesión: coriorretinitis, ceguera, hidrocefalia, calcificaciones intracerebrales, epilepsia, retraso mental o psicomotor (20).

La transmisión placentaria ocurre en relación lineal con el tiempo de gestación: es baja la frecuencia en el primer trimestre y aumenta hacia el final del embarazo. Según G Desmonts la probabilidad de adquirir una infección prenatal es aproximadamente del 15%, 50% y 75% para cada uno de los trimestres del embarazo y para el Grupo de Estudio para la Revisión Sistemática de la Toxoplasmosis Congénita (SYROCOT) 15% (IC 95% 13-17), 44% (IC 95% 40-47) y 71% (IC 95% 66-76), para el 1er, 2do o 3er trimestre (10, 21). La probabilidad de transmisión crece en 12% (IC 95% 10-14) por semana de gestación considerado a la fecha de la seroconversión (10). La tasa estimada de infección fetal tras la infección primaria de la madre; varía entre 1 y 18% según el autor (22). Hohlfeld observó 5,4% de infección en el producto en una serie de 787 mujeres infectadas entre las semanas 4 y 12 después de la concepción (23). Couvreur y col. estimaron en 4,5% el riesgo de infección en la infección materna entre la semana 2 y 8 post concepcional (24).

El riesgo global de transmisión vertical del parásito en la infección materna es alrededor de 40%, pero se reduce, significativamente con la administración de espiramicina (21, 24). En las 2 a 3 últimas semanas el riesgo alcanza a 90% y no debieran dejar de tratarse. El riesgo de generar lesiones, es mayor en las primeras semanas y muy raro después de la semana 26ª (25).

En Francia, con el objetivo de estimar las consecuencias en el producto en los dos primeros meses de embarazo, evaluaron prospectivamente 360 embarazadas con toxoplasmosis aguda en las primeras 8 semanas de gestación. Hubo 336 recién nacidos vivos, 7 (2%) estaban infectados y 27 se perdieron para el seguimiento. El riesgo estimado fue entre 2 y 10% de los RN vivos. Todos los pacientes habían recibido tratamiento específico, ni bien fue efectuado el diagnóstico. A los 6 años de vida, de los 7 niños infectados, incluyendo uno con calcificaciones cerebrales y dos con escaras oculares periféricas inactivas, ninguno tenía discapacidad. La afectación del embrión en el primer bimestre es leve si no causó la interrupción del embarazo (26).

Daffos y col. demostraron que fueron las infecciones del primer o segundo trimestre las asociadas a necrosis cerebral y a hidrocefalia (27).

La infección fetal es causa de retardo de crecimiento intraútero o prematuridad. McAuley y Alford informan de partos prematuros en el 38, 50 y 14 por ciento de sus pacientes (28-32).

Clínica

Las formas graves de toxoplasmosis congénita han disminuido en frecuencia en la mayoría de los países de los que hay información y ello podría estar relacionado a las medidas de prevención aplicadas (33).

La adquisición de una toxoplasmosis en el paciente inmunocompetente suele ser asintomática, un número muy bajo de los niños y adultos tienen manifestaciones clínicas con la infección aguda (34, 35). La forma de presentación es tan variable que no hay estudios epidemiológicos que reúnan esta información. La forma de presentación clínica más frecuente de la toxoplasmosis aguda adquirida, en el individuo inmunocompetente, es la linfadenitis. Se presenta con fiebre, astenia y adenopatías, la ausencia de linfomonocitosis hiperbasófila en el hemograma permite establecer el diagnóstico diferencial con la mononucleosis infecciosa (36). Habitualmente la infección se confunde con cuadros de influenza, astenia o fiebre de origen desconocido. Es infrecuente observar este cuadro clínico en la embarazada.

La coriorretinitis toxoplásmica puede ocurrir intraútero o como consecuencia de la infección en la vida postnatal. La forma congénita puede mantenerse asintomática toda la vida o presentar un número impredecible de reactivaciones. La forma adquirida postnatal ocurre durante una primoinfección donde el ojo es una de las posibles localizaciones. Desde el punto de vista clínico es muy difícil distinguir entre una y otra forma de adquisición. Ambas pueden ser uni o bilaterales y tener reactivaciones posteriores (37). No existen medidas para evitar las reactivaciones, ya que los bradizoítos que habitan los quistes de la coroides-retina no son alcanzados por las drogas conocidas.

Infección congénita por *Toxoplasma gondii*.

Se citan las cuatro formas de presentación, adaptado de Remington et al. (38).

1.- Enfermedad neonatal

Recién nacido gravemente afectado con clínica de enfermedad generalizada, signos de compromiso del Sistema Nervioso Central (SNC) y con secuelas no siempre modificables con el tratamiento.

2.- Enfermedad que se manifiesta en los primeros meses de vida

El diagnóstico del niño se efectúa meses después del nacimiento. Se incluyen los niños nacidos con enfermedad, independientemente de la gravedad de los síntomas (reconocimiento tardío de la enfermedad) y niños que nacieron asintomáticos y se manifestaron tardíamente. Los signos y síntomas pueden desaparecer con el tratamiento.

3.- Enfermedad que se manifiesta tarde en la vida

Se diagnostica por la presencia de una secuela o la reactivación de una infección no diagnosticada durante la infancia. Ocurre con frecuencia en las coriorretinitis, pero es más raro si los síntomas son neurológicos como convulsiones o hidrocefalia por estenosis de un acueducto.

4.- Infección asintomática

El 90% de los niños infectados son clínicamente normales y muestran IgG persistentes o crecientes como única expresión de su infección. Pueden padecer secuelas o pueden desarrollar coriorretinitis, sordera, hidrocefalia, retardo mental o psicomotor años más tarde por lo que requieren tratamiento.

Todos los pacientes con toxoplasmosis congénita, independientemente de su condición clínica al nacimiento, deben recibir tratamiento.

Clasificación de la infección congénita por *Toxoplasma gondii* por los signos clínicos según Desmots y Couvreur (39).

1.- Niño con desórdenes neurológicos:

Los síntomas y signos que pueden presentar estos niños serían consecuencia del daño ocurrido. Los más frecuentes son hidrocefalia, microcefalia o microoftalmia con o sin coriorretinitis. Los síntomas pueden estar presentes al nacer o ser diagnosticadas después. El diagnóstico de hidrocefalia se presenta como un signo de afección cerebral postencefalitis.

2.- Niño con enfermedad grave generalizada:

Puede presentar un exantema maculopapular, púrpura, neumonía, ictericia intensa y prolongada o hepatoesplenomegalia. La uveítis y el agrandamiento ventricular pueden estar ausentes.

3.- Niño con desórdenes leves y signos solitarios de infección prenatal:

Hepatoesplenomegalia e ictericia con o sin trombocitopenia ocurre como signos inespecíficos. La relación con una infección toxoplásmica congénita frecuentemente se establece retrospectivamente frente a un foco de coriorretinitis.

4.- Niño con infección subclínica.

Diagnóstico

La infección genera en el individuo la respuesta de la inmunidad humoral y celular. Los anticuerpos presentes se ponen en evidencia con técnicas de laboratorio específicas.

Las pruebas disponibles de primera línea, utilizadas en una primera instancia o de tamizaje, detectan anticuerpos específicos anti *Toxoplasma gondii*, tipo IgG e IgM. Estas técnicas deben estar accesibles en los laboratorios generales (40,41).

Existen pruebas más complejas, que en conjunto ofrecen más seguridad para el diagnóstico, que están reservadas a los laboratorios de referencia.

La cinética de los anticuerpos en la infección aguda sigue una curva de ascenso muy rápida y los títulos máximos se alcanzan en 6 a 12 semanas, según la técnica empleada (36, 42-44).

Las pruebas de tamizaje permiten agrupar a las mujeres embarazadas en tres categorías:

- a) Susceptibles de infección con serología negativa
- b) Con sospecha de infección reciente
- c) Con inmunidad previa

Para la determinación de IgG debe elegirse una técnica sensible y temprana. Estas características las cumplen las pruebas de inmunofluorescencia indirecta anti-IgG, el enzoinmunoensayo, la aglutinación directa y la técnica de Sabin-Feldman (45-47)

La técnica de hemoaglutinación indirecta no se recomienda para diagnóstico de toxoplasmosis aguda, ni como única prueba en la embarazada ya que su positivización es tardía, más de dos meses después de la infección y por lo tanto no detecta en forma temprana la seroconversión. Se la puede utilizar para realizar estudios epidemiológicos que determinen la prevalencia de infección poblacional (48, 49).

Las mujeres con pruebas serológicas negativas previas al embarazo, deben ser advertidas de las probables fuentes de infección y reevaluadas serológicamente en el transcurso de la gestación para pesquisar posibles seroconversiones asintomáticas.

La detección de una seroconversión es prueba inequívoca de primoinfección.

La primera determinación serológica debe realizarse lo más cercano a la concepción, dentro de las primeras 12 semanas de gestación ya que ello facilita mucho la interpretación de los resultados. Los controles serán trimestrales y el último un mes antes de la fecha probable de

parto. Las pacientes deben ser instruidas sobre las medidas higiénico-dietéticas de prevención primaria (38).

La detección de anticuerpos IgG, independientemente del título obtenido, confirma el estado inmune de la paciente. Los títulos elevados son expresión de infección reciente; debe tenerse presente que los títulos elevados pueden persistir más allá del año. En las infecciones antiguas predominan los títulos bajos. Sin embargo un título bajo puede ser también el primer estadio en la curva ascendente de la IgG en una infección reciente. El hallazgo de ascenso significativo de títulos de IgG en muestras pareadas, obtenidas con 14 a 21 días de diferencia, es indicio de infección aguda. Este ascenso es improbable de detectar ya que es rápido y en general los títulos ya están elevados en la primera muestra (36).

Las IgM están habitualmente presentes en la infección aguda y ausentes en la crónica, aunque puede persistir reactiva durante meses o años. Una IgM positiva no alcanza para realizar el diagnóstico de infección aguda y su ausencia no la descarta. Una IgM negativa con una técnica de inmunocaptura (ISAGA o DS-ELISA) asociada a la presencia de IgG en baja concentración, prácticamente excluye la infección aguda durante el primero y segundo trimestre permitiendo considerar a estas embarazadas como previamente inmunes (50). Una determinación de IgM negativa en el tercer trimestre no descarta la posibilidad de una primoinfección en los primeros meses del embarazo (51, 52).

Una reacción de IgM positiva, si bien es indicio de infección aguda, requiere solicitar otras técnicas diagnósticas para su confirmación (53).

Algunos pacientes pueden tener IgM detectable más allá de los 12 meses de producida la infección, es decir, que una mujer puede tener una IgM positiva y corresponder a una infección previa a la concepción (12).

Los resultados positivos de las pruebas de tamizaje deben ser complementados mediante otras reacciones más complejas, que se realizan en los laboratorios de referencia, que permiten a través de un perfil serológico confirmar o descartar una infección aguda (54). Estas pruebas incluyen a las reacciones de Sabin Feldman, inmunofluorescencia indirecta, la determinación de IgM e IgA específicas por técnicas de inmunocaptura y la prueba de avidéz (38).

La interpretación final de estos resultados está en manos del médico tratante, en comunicación con los profesionales que realizan las pruebas en el laboratorio.

Es muy importante el diálogo entre el médico que debe decidir el tratamiento y el bioquímico que realiza las pruebas diagnósticas. De este intercambio surge la conducta a seguir.

El diagnóstico de infección fetal se puede realizar investigando el líquido amniótico mediante la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), o el aislamiento del parásito por inoculación al ratón. Su indicación no es mandatoria. La técnica de PCR no está estandarizada y tiene resultados falsos positivos y negativos (55).

La realización de estudios de líquido amniótico se reserva a situaciones muy especiales, a pacientes con infección aguda confirmada y luego de transcurrido como mínimo 6 semanas de la misma. No se recomienda realizar en caso de dudas diagnósticas. Ante el diagnóstico de infección aguda materna, la evolución fetal se controla con ecografía.

Después del parto, se debe evaluar al recién nacido clínica y serológicamente con determinaciones de IgG, IgM e IgA.

Las IgG atraviesan la placenta y el título obtenido al nacimiento generalmente coincide con el materno. Títulos de IgG significativamente mayores o la presencia de IgM y/o IgA, que no atraviesan la placenta, es indicio de infección prenatal. Para la detección de IgM e IgA las técnicas de inmunocaptura son las más adecuadas por su sensibilidad y especificidad. Es importante la determinación de ambas inmunoglobulinas porque en algunos niños infectados solo se detecta una de estas (56). La técnica de ISAGA para la detección de IgM tiene una sensibilidad del 80% y para IgA del 83%, la realización de ambas determinaciones incrementa la sensibilidad al 91.4% (57, 58).

Aún con estas pruebas negativas el niño será considerado libre de infección recién cuando las IgG, supuestamente de origen materno, se hayan negativizado.

La persistencia de IgG al año confirma la infección prenatal (38).

PRINCIPALES TÉCNICAS UTILIZADAS.

Enzimoimmunoensayo (EIA). Existen numerosos equipos comerciales y la falta de uniformidad en el antígeno y en la expresión de los resultados hace que no sea posible la comparación entre los distintos equipos (59).

La EIA para IgM tiene las mismas interferencias que la IFI para IgM. Algunos equipos tienen baja especificidad dando lugar a falsos positivos que dificultan el diagnóstico (60).

Para la detección de IgM es preferible la técnica de ELISA IgM de captura que posee mayor sensibilidad y especificidad.

Inmunofluorescencia indirecta (IFI). Los títulos de la IFI anti IgG concuerdan satisfactoriamente con la reacción de Sabin-Feldman (45, 61).

La IFI anti-IgM o test de Remington tiene interferencias. Los títulos de elevados IgG pueden dar lugar a un resultado negativo falso. El factor reumatoideo o el factor antinuclear puede dar resultados positivos falsos. Se requiere un pretratamiento con una anti-IgG, para eliminar la interferencia (62). La reacción tiende a negativizarse a partir de los 6 meses (63).

Reacción de Sabin-Feldman (SF). Según la Organización Mundial de la Salud es la **prueba de referencia** para el diagnóstico de la toxoplasmosis, considerando que es la de mayor sensibilidad, especificidad y reproducibilidad (47, 64, 66).

La reacción utiliza toxoplasmas vivos y el mantenimiento de la cepa requiere un bioterio o una línea de cultivo celular solo disponible en laboratorios especializados.

Prueba de inmunoabsorción y aglutinación (ISAGA). Es una técnica de inmunocaptura altamente sensible y específica. Es la técnica más sensible con un 98% de efectividad en las primoinfecciones. Se la utiliza también para la detección de IgM, IgA e IgE como marcadores de la fase aguda de la infección en la embarazada y en el recién nacido. En el adulto la IgM se torna negativa entre los 9 meses y el año del inicio de la infección, la IgA entre los 6 y 9 meses y la IgE entre los 4 y 6 meses (51, 52, 67, 68).

El hallazgo de estas inmunoglobulinas, que no atraviesan placenta en sangre del recién nacido es indicio de infección prenatal (69).

Aglutinación directa (AD). Es una técnica sencilla y accesible a laboratorios de baja complejidad. (70).

Prueba de avidez de los anticuerpos (P-A). Esta prueba se basa en la baja avidez que presentan los anticuerpos IgG por los antígenos parasitarios en los primeros 3 a 5 meses de la infección. Con la maduración de la respuesta inmune los anticuerpos adquieren mayor avidez. En el primer trimestre de un embarazo la detección de anticuerpos con alta avidez, permite descartar una infección reciente. Una baja avidez sugiere una infección reciente pero no es confirmatoria y se debe interpretar en el contexto del panel de reacciones realizadas (71-73).

Reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Permite detectar fracciones de ADN del parásito en muestras de sangre del cordón o del líquido amniótico (74). Es útil para diagnosticar infección prenatal.

Aislamiento del parásito por inoculación en el ratón. Se realiza a partir de muestras obtenidas de líquido amniótico o de sangre de cordón del neonato y el hallazgo positivo es muestra indudable de infección prenatal (75). También puede realizarse el aislamiento a partir de la placenta.

Un programa de tamizaje

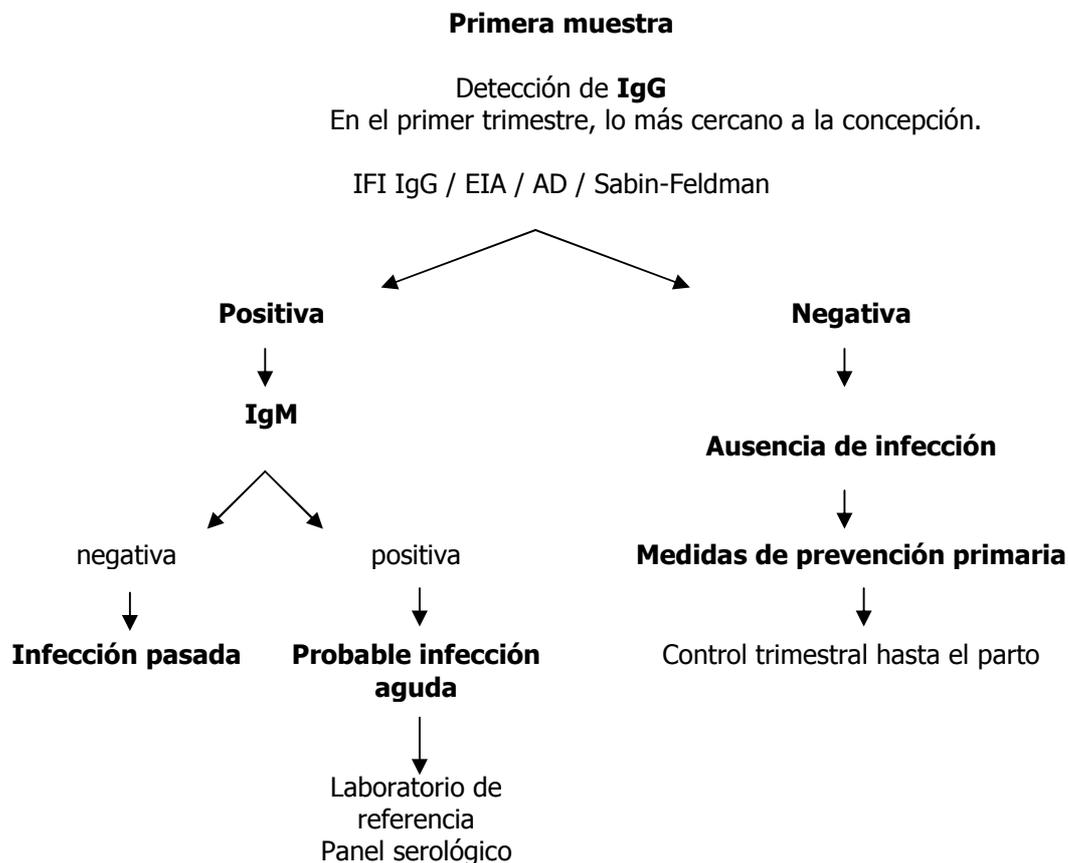
La toxoplasmosis en la embarazada y el niño en el primer año de vida es una enfermedad elegible para incluir en un programa nacional de tamizaje porque:

- a) La infección librada a su evolución natural puede causar daño grave e irreversible.
- b) El tratamiento efectuado a la embarazada tempranamente puede ser beneficioso para el hijo.
- c) Es posible la identificación de las mujeres en edad fértil susceptibles.

- d) La ecuación costo-beneficio podría ser favorable.
- e) Es aceptable considerar que el tratamiento en la embarazada permite reducir la tasa de transmisión vertical.
- f) El programa de tamizaje contaría con pruebas que son válidas, económicas, fáciles de realizar y que no significan molestias al paciente.
- g) Las pruebas de tamizaje permiten identificar un grupo reducido que requerirán un estudio especializado, que si bien consta de pruebas más complejas, ofrece mayor seguridad en el diagnóstico.
- h) El objetivo primario de un programa de tamizaje de toxoplasmosis en la embarazada y los niños nacidos con toxoplasmosis congénita es reducir la morbilidad y mortalidad a través de la detección temprana y tratamiento oportuno.
- i) El tratamiento prenatal es más sencillo para su cumplimiento que el postnatal.

Fue opinión de los participantes del consenso que la práctica del control de calidad de las distintas pruebas con un suero humano de referencia debe quedar establecida entre los laboratorios de la red nacional y convertirse en un hábito en el ámbito privado. De acuerdo a lo expuesto se sugieren los siguientes algoritmos para la aplicación de las pruebas de tamizaje y diagnóstico de la toxoplasmosis congénita. Figuras 1 y 2.

Prueba de tamizaje en la mujer embarazada



Panel serológico para laboratorios de referencia: Pruebas de Sabin-Feldman, Inmunofluorescencia indirecta anti IgG e IgM, determinaciones de IgM e IgA e IgE por inmunocaptura, prueba de avidéz.

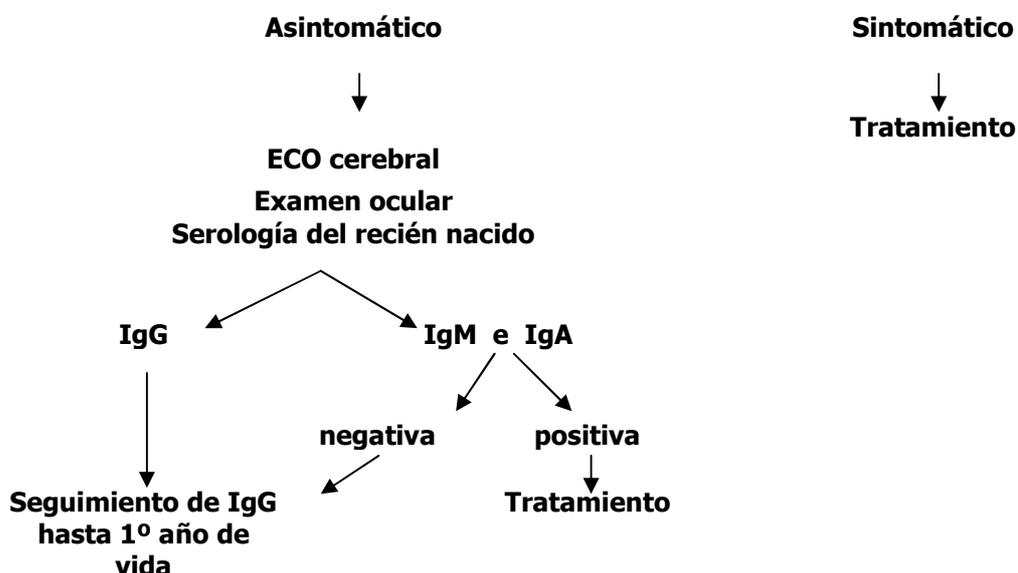
Figura 1. Algoritmo de las pruebas de tamizaje en el diagnóstico de la toxoplasmosis aguda en la mujer embarazada.

La ecografía

La ecografía uterina es esencial en el caso de una seroconversión durante la gestación. Su interés es doble: diagnóstico para detectar embrio/fetopatías y pronóstico.

Los signos que se pueden detectar son la dilatación simétrica de los ventrículos, la presencia de zonas hiperecoicas en el parénquima cerebral y menos frecuentemente calcificaciones. Otros son: engrosamiento de la placenta, hepatoesplenomegalia y ascitis. Los signos descritos se encuentran en el 65% de los casos en gestantes cuya infección ocurrió en el primer trimestre y en el 20% de los casos en madres con una infección del segundo trimestre (25, 76)

Figura 2: Algoritmo diagnóstico de niño nacido de madre con toxoplasmosis adquirida durante el embarazo



Prevención de la infección en la embarazada

Debido a las dificultades diagnósticas para definir la infección aguda durante el embarazo, se sugiere que las mujeres en edad fértil sean evaluadas con serología antes de la concepción. Esto permitirá reconocer dos grupos de mujeres. Las detectadas positivas serán informadas acerca de la ausencia de riesgo futuro de transmisión vertical, mientras que las negativas deberán ser evaluadas nuevamente durante el embarazo (7).

Atención de la embarazada susceptible

Por el riesgo que implica una primoinfección durante el embarazo, en la mujer susceptible es de suma importancia brindar información a la gestante acerca de las medidas de prevención primaria.

Las recomendaciones escritas pueden salir del consultorio del obstetra o acompañar el informe del laboratorio cuando el resultado es negativo.

Prevención primaria:

Recomendaciones.

Se insistirá en

- Lavado de manos antes de ingerir alimentos.
- Ingestión de carnes rojas bien cocida.
- Lavado minucioso de las manos luego de manipular carne cruda o vegetales frescos.
- Limpieza de las superficies y utensilios de cocina que tuvieron contacto con carne cruda.
- No ingerir vegetales crudos cuando no se pueda asegurar que fueron bien lavados.
- Si realiza trabajos de jardinería, debe usar guantes y luego lavarse las manos.
- Evitar contacto con excretas de gato. En el caso de poseer mascota felina se recomienda remover las excretas diariamente, con guantes y lavado de manos posterior, ya que los ooquistes son infectantes a partir de las 36 horas de su eliminación y sobreviven a temperaturas entre 4° y 37°C.

Prevención secundaria

Está dirigida a proteger al feto de la infección materna, se hace incluyendo a la madre en un programa obligatorio de tamizaje, con el propósito de detectar las infecciones primarias.

Tratamiento de la gestante

Se recomienda tratamiento específico en todos los casos de infección toxoplásmica aguda adquirida durante el embarazo y en todos los niños dentro del año de nacimiento con toxoplasmosis congénita.

El tratamiento a la embarazada con infección reciente tiene como objeto disminuir la tasa de transmisión materno-fetal y evitar o reducir el daño intra útero. Al niño infectado, se le indica tratamiento en el primer año de vida para prevenir la progresión o recurrencia de la enfermedad (23, 28-31).

Debido a la dificultad en el diagnóstico, la toxicidad e intolerancia que puede presentarse con las distintas drogas recomendadas, es opinión unánime de los integrantes de este consenso, que los tratamientos sean indicados, iniciados y controlados por el médico especialista: infectólogo, neonatólogo o pediatra entrenado.

En la década de los 70, Desmots y Couvreur demostraron que el tratamiento prenatal con espiramicina redujo en alrededor del 40% la tasa de transmisión vertical pero no mejoró el resultado clínico de los niños infectados. El porcentaje de niños infectados con infección clínica aparente o enfermedad clínica fue similar en el grupo tratado que en el no tratado (28% y 32% respectivamente). Se concluyó que si bien la espiramicina en la embarazada reduce el riesgo de toxoplasmosis fetal, no modifica el patrón de afectación en el producto ya infectado (31). En ese trabajo no se tuvo en cuenta el tiempo transcurrido desde la infección hasta el comienzo del tratamiento.

Más tarde otros autores, utilizando pirimetamina más sulfadiazina redujeron del número de niños gravemente enfermos llevándolos a formas leves y subclínicas (23, 27).

El efecto superior de la asociación de pirimetamina con sulfadiazina fue confirmado por Couvreur en un trabajo con fetos afectados, con diagnóstico intraútero, de madres con infección aguda. Estas drogas tuvieron efectos beneficiosos significativos, en la evolución de los niños durante el primer año de vida (30).

Sin embargo, en un estudio en 5 centros europeos de referencia (Bruselas, Helsinki, Lille, Oslo y Reims) donde se evaluaron retrospectivamente 144 madres con infección aguda por *Toxoplasma gondii*, tratadas en el 82% de los casos con espiramicina, se observó transmisión vertical en 18 de las 25 madres (72%) que no recibieron tratamiento y en 46 de las 119 madres (39%) que si recibieron tratamiento prenatal. Sesenta y cuatro (44%) dieron nacimiento a un niño con infección congénita. El tratamiento se instauró inmediatamente después de la confirmación del diagnóstico en 119 de las pacientes. Se siguieron 140 niños, por el período de un año, para evaluar el efecto del tratamiento prenatal en función del daño de la enfermedad. Se observaron secuelas en 19 niños de las cuales 9 fueron graves. De ellas 7 de 25 (28%) fueron niños nacidos de madres que no recibieron tratamiento específico y 12 de 115 nacidos (10%) de madres con tratamiento. El estudio demostró que el tratamiento fue predictivo para la ausencia de secuelas ($p=0,026$, OR = 0,30, IC 95% = 0,10-0,86). En el grupo que recibió tratamiento, se observó una correlación positiva en el desarrollo de secuelas y en el tiempo entre la infección y el de inicio de la antibióticoterapia. Cuanto antes se inició el tratamiento en

la madre, menor fue el número de secuelas ($p = 0,02$). Es más, el estudio multivariado mostró que el tratamiento prenatal redujo 7 veces la aparición de secuelas graves en los neonatos, ($p = 0,07$, $OR = 0,14$, $IC\ 95\% = 0,03-0,58$). El 20% de las madres no tratadas tuvieron hijos con secuelas graves al compararlo con solo 3,5% de las madre tratadas (7).

No obstante puede ser necesario más investigación en este tema ya que L Gras y colaboradores analizaron retrospectivamente 181 niños que sobrevivieron a la infección congénita confirmada y encontraron resultados diferentes. El objetivo del estudio fue comparar el efecto del tratamiento en 3 grupos. Dos de ellos recibieron tratamiento prenatal y uno no lo recibió. El criterio de enfermedad fue la presencia de lesiones intracraneales y oculares hasta los 3 años de edad. De 704 embarazadas infectadas, la transmisión de madre a hijo se demostró en 194 y nacieron con vida 181 niños. De ellas el 39% (70/181) recibieron tratamiento con la combinación de pirimetamina más sulfadiazina, 49% (89/181) con espiramicina y 12% (22/181) sin tratamiento. Todos los niños recibieron tratamiento específico postnatal. El estudio no logró demostrar un efecto beneficioso significativo del tratamiento prenatal con la combinación de drogas para cualquiera de las lesiones $OR = 0,44$ ($IC\ 95\%: 0,16-1,19$). Así como tampoco que hubiera diferencia entre quienes iniciaron tratamiento temprano y en quienes se demoró esta decisión. Los autores sugieren que la realización de estudios con un número mayor de casos ya que sus resultados no son suficientes para que se cambie la conducta clínica aceptada (77).

Si bien al día de hoy, no hay un trabajo prospectivo, doble ciego y aleatorio que evalúe la eficacia de las distintas alternativas terapéuticas, los trabajos publicados coinciden en el efecto del tratamiento prenatal sobre la reducción en la tasa de transmisión de la madre al hijo y el riesgo de secuelas severas.

Recomendaciones para el tratamiento

1. Infección aguda confirmada

- a.** Primer trimestre: Iniciar tratamiento con espiramicina. Se desaconseja la utilización de pirimetamina en el primer trimestre. A partir de la semana 14 se rotará a pirimetamina + sulfadiazina + ácido fólico.
- b.** Segundo y tercer trimestre: Iniciar tratamiento antiparasitario con la asociación de pirimetamina más sulfadiazina hasta el final del embarazo (38, 78). A partir de la semana 36 de la gestación se puede optar por espiramicina hasta el parto. Ácido fólico está indicado cada vez que se prescriba pirimetamina. Algunos autores recomiendan que este esquema de tratamiento se alterne cada 3 semanas o un mes con espiramicina, para disminuir toxicidad (38, 79).
En el caso de intolerancia al tratamiento, especialmente a la sulfadiazina, la droga alternativa es la clindamicina (80).
El tratamiento con pirimetamina debe estar controlado de rutina con hemogramas semanales, durante el tiempo de su ingestión.

2. Infección no evaluable (pacientes fuera de algoritmo diagnóstico recomendado)

En pacientes en que se detectaran IgG e IgM positivas en una primera determinación posterior a la semana 18 de gestación, y en las cuales no se podrá determinar por pruebas serológicas el momento de la primoinfección, adquirirán valor el resto de métodos complementarios de evaluación (Ej. ecografía obstétrica). Ante evidencia de daño fetal el esquema de elección será pirimetamina + sulfadiazina + ácido fólico. En caso de ecografía normal se debería realizar la consulta con el especialista, quien determinará la necesidad de tratamiento.

Es posible que se obtenga mayor beneficio con tratamiento temprano. Por ello es de suma importancia, tratar de llegar al mismo de la manera más certera y rápida posible. En los casos de alta sospecha diagnóstica sugerimos hasta la confirmación serológica iniciar tratamiento con espiramicina.

Realizar controles serológicos periódicos como seguimiento del tratamiento de una embarazada carece de valor y no deben indicarse.

3. Recién nacido sintomático. El fundamento del tratamiento es controlar la progresión de la enfermedad hasta que el propio sistema inmune del niño madure y controle la infección. La duración del tratamiento es hasta el año de vida. Se indicará pirimetamina + sulfadiazina + ácido fólico. Ante evidencia de compromiso del sistema nervioso central se evaluará la necesidad de indicar corticoides (81, 82).
4. Recién nacido asintomático. Se categorizará el estado de infección de acuerdo a la evaluación serológica y estudios complementarios: fondo de ojo y ecografía cerebral. Si se confirma infección en el recién nacido se debe iniciar tratamiento con pirimetamina + sulfadiazina + ácido fólico hasta el año de edad. La persistencia de IgG más allá de los 11 meses de vida, o la detección de IgM, IgA o IgE en el transcurso del seguimiento se interpreta como infección aguda y requiere tratamiento, con el objeto de prevenir en lo posibles secuelas tardías conocidas. Según el Estudio Colaborativo de Tratamiento de Chicago, con este tratamiento el beneficio fue evidente: interrupción de la coriorretinitis activa y desarrollo de un cociente intelectual normal en niños sin hidrocefalia, desarrollo normal de la motilidad en los niños con hidrocefalia drenada y reducción de las calcificaciones cerebrales en el 75% de los casos (60, 83). La infección congénita se descarta, recién cuando se negativiza la IgG. No hay informes que avalen el uso de azitromicina o claritromicina como tratamiento profiláctico en un recién nacido hasta confirmar la infección.

Drogas para el tratamiento de la toxoplasmosis

Drogas para el tratamiento de la toxoplasmosis

	Forma comercial	Embarazada	Niño
Pirimetamina ¹	1 compr = 25 mg	25 a 50 mg/día, en 1 ó 2 tomas al día	1 mg/kg/día en una o dos tomas diarias ³
Sulfadiazina ²	1 compr = 500 mg	4 g/día, en 4 tomas al día	75-100 mg/kg/día, en dos tomas
Espiramicina	1 compr = 1 g o 3 millones U	3 g o 3mill.U/día, en 3 tomas al día.	100 mg o 0,3mill U/kg/día, en dos tomas
Clindamicina	1 compr = 300 mg	1200 mg/día, en 4 tomas diarias	Solución 75mg/5 ml
Ac fólico	1 compr = 15 mg	15 mg/dosis, tres veces por semana.	5-10 mg/dosis tres veces por semana
Meprednisona	1 compr = 40 mg 1 gota = 0.2 mg	1mg/kg/día, en una toma	1,5 mg/kg/día en dos tomas diarias

¹ En los dos primeros días de tratamiento se utilizará el doble de la dosis usual del tratamiento, a esto se llama dosis de ataque.

² Comenzar luego de terminar la dosis de ataque de pirimetamina.

³ Utilizar esta dosis durante dos a seis meses, después puede optarse por mantener la misma dosis administrada tres veces por semana.

CONCLUSIONES: La infección aguda por *Toxoplasma gondii* en la embarazada es subclínica, por lo tanto es necesario un programa de tamizaje serológico para su diagnóstico. Esto permitirá identificar a la mujer susceptible para aconsejarlas sobre las medidas higiénico-dietéticas que disminuirán el riesgo de infección y realizar los controles periódicos, única forma de diagnosticar una seroconversión asintomática. Identificada aquella con títulos de anticuerpos altos puede requerir una segunda serie de análisis para su confirmación. El diagnóstico adecuado y el tratamiento oportuno en manos de un médico entrenado, ofrecen la mejor oportunidad para prevenir y reducir la transmisión vertical, la morbimortalidad y las secuelas de la toxoplasmosis congénita.

Un programa activo y efectivo de control serológico en el consultorio obstétrico permitirá un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado.

Los ejemplos los han dado Francia y Austria, dos países en los que se logró reducir los daños neurológicos, oftalmológicos y prevenir secuelas, con la vigilancia serológica antes y durante el embarazo, ello permitió el tratamiento temprano de la embarazada y de los niños nacidos con toxoplasmosis congénita (11,13, 14, 31, 84-91).

Debido a la dificultad de realizar el diagnóstico con una sola, o incluso a veces con dos pruebas, es necesario que existan laboratorios de referencia, probablemente por regiones o por provincia, para la derivación de las muestras de sueros que requieran su confirmación. Ello permitirá que la vigilancia siga siendo costo-efectiva (92, 94).

BIBLIOGRAFÍA

1. Dubey JP. Sources of *Toxoplasma gondii* infection in pregnancy. *Br Med J* 2000; 321: 127-8.
2. Acha PN y Szyfres B . Toxoplasmosis. En: Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. 2da. ed. Washington: Organización Panamericana de la Salud. 1986; p:646-58.
3. Hirt J. Fuente de infección y mecanismo de transmisión. En:Hirt J.(ed.) Toxoplasmosis. 1era ed. Buenos Aires, El Ateneo 1974. p: 22-32.
4. Hirt J, Durlach R. Toxoplasmosis prenatal. Editorial. *Infect Microbiol Clin* 1995; 2:7-8.
5. 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.
6. 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.
7. Foulon W, Villena I, Stray-Pedersen B, et al. Treatment of toxoplasmosis during pregnancy: a multicenter study of impact on fetal transmission and children's sequelae at one year of age. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 410-5.
8. 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.
9. Gras L, Gilbert RE, Ades AE, Dunn DT. Effect of prenatal treatment on the risk of intracranial and ocular lesions in children with congenital toxoplasmosis. *Int J Epidemiology* 2001; 30: 1309-13.
10. 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.
11. Ambroise –Thomas P. Congenital toxoplasmosis: les différentes strategies préventives. *Arch Pediat* 2003; 10: 12-4.

12. Montoya JG, Kovacs JA, Remington JS. *Toxoplasma gondii*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R.(eds). Principles and Practice of Infectious Diseases.6th.Edition. Philadelphia. Elsevier Churchill Livingstone 2005, p 3170-98.
13. Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis: a prospective study of 378 pregnancies. *N Engl J Med* 1974; 290: 1110-6.
14. 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.
15. Gilbert R. Epidemiology of infection in pregnant women. In: Congenital toxoplasmosis. Scientific Background, Clinical Management and Control. P Ambroise-Thomas and E Petersen (eds), Chateau-Gontier, France: Springer , 2000 p 237-49.
16. Durlach R, Kaufer F, Carral L, et al. Prevalencia de anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii* en mujeres embarazadas en la República Argentina. XI Congreso Panamericano de Infectología. Córdoba, 2003. p:74
17. Kaufer F, Carral L, Durlach R, Hirt J. Estudio de prevalencia e incidencia de toxoplasmosis en embarazadas. IV Congreso Argentino de Zoonosis. Buenos Aires, 2004.
18. Durlach R, Kaufer F, Carral L, Hirt J, Schmee E. Seroprevalencia 2002. XI Congreso Panamericano de Infectología. Córdoba, 2003. p:38
19. Camargo Neto E, Anele E, Rubim R, Brites A, Schulte J, Becker D, Tuuminen T. High prevalence of congenital toxoplasmosis in Brazil estimated in a 3-years prospective neonatal screening study. *Int J Epidemiol* 2000; 29: 941-7.
20. Roizen N, Swisher CN, Stein MA, et al. Neurologic and developmental outcome in treated congenital toxoplasmosis. *Pediatrics* 1995, 1: 11-20.
21. Desmonts G, Couvreur J. Toxoplasmosis in pregnancy and its transmission to the fetus. *Bull N Y Acad Med* 1974; 50: 146-59.
22. Wallon M, Cozon G, Ecochard R, Lewin P, Peyron F. Serological rebound in congenital toxoplasmosis: long-term follow-up of 133 children. *Eur J Pediatr* 2001; 160(9): 534-40.
23. 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: 765-769.
24. Couvreur J, Desmonts G, Thulliez P. Prophylaxis of congenital toxoplasmosis. Effects of spiramycin on placental infection. *J Antimicrob Chemother* 1988; 22: 193-200.
25. Couvreur J. Le probleme de la toxoplasmose congenitale. L'évolution sur quatre décennies. *Presse Med* 1999; 28: 753-7.
26. Wallon M, Kodjikian L, Biquet C, Garweg, Fleury J, Quantin C, Peyron F. Long-Term Ocular Prognosis in 327 Children With Congenital Toxoplasmosis. *Pediatrics* 2004; 113: 1567-72.
27. Daffos F, Forestier F, Capella-Pavlovsky M, et al. Prenatal management of 746 pregnancies at risk for congenital toxoplasmosis. *N Engl J Med* 1988; 318: 271-5.
28. Foulon W. Congenital Toxoplasmosis. Is Screening Desirable?. *Scand J Infect Dis* 1992; S84: 11-17.

29. 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.
30. Couvreur J, Thulliez P, Daffos F, et al. In utero treatment of toxoplasmic fetopathy with the combination pyrimetamine-sulfadiazine. *Fetal Diagn Ther* 1993; 8: 45-50.
31. Desmonts G, Couvreur J. Toxoplasmose congénitale. Étude prospective de l'issue de la grossesse chez 542 femmes atteintes de toxoplasmose acquise en cours de gestation. *Annales de Pédiatrie* 1984; 31: 805-9.
32. Alford CA, Stagno S, Reynolds DW. Congenital toxoplasmosis: clinical, laboratory and therapeutical considerations, with special reference to subclinical disease. *Bull NY Acad Med* 1974; 50: 160-81.
33. Hirt J. Toxoplasmosis congénita. En: Cacchionne R, Durlach R, Larghi OP. (eds). *Temas de Zoonosis II*. Buenos Aires, 2004; p 297-304.
34. Petersen E, Eaton RB. Neonatal screening for congenital infection with *Toxoplasma gondii*. In: Ambroise-Thomas P & Petersen E (eds) *Congenital toxoplasmosis. Scientific Background, Clinical Management and Control*. Chateau-Gontier, France: Springer, 2000; p 305-12.
35. Romand S, Thulliez P. Laboratory diagnosis of fetal toxoplasmosis. In: Ambroise-Thomas P & Petersen E (Eds) *Congenital toxoplasmosis. Scientific Background, Clinical Management and Control*. Chateau-Gontier, France: Springer, 2000; p131-9.
36. Durlach R, Kaufer F, Carral L, Hirt J. Toxoplasmic Lymphadenitis-clinical and serologic profile. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 625-31.
37. Holland G. Ocular Toxoplasmosis: A Global Reassessment. Part I: Epidemiology and Course of Disease. *Am J Ophthalmol* 2003; 973-88.
38. Remington JS, McLeod R, Thulliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. Ch. 31. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker CJ, (eds). *Infectious Diseases of Fetus and Newborn Infant*, 6th edition. Philadelphia: Elsevier-Saunders Company, 2006; p 947-1091.
39. Hayde M, Pollak A. Clinical picture. Neonatal signs and symptoms. In: Ambroise-Thomas P & Petersen E (Eds) *Congenital toxoplasmosis. Scientific Background, Clinical Management and Control*. Chateau-Gontier, France: Springer 2000; p153-63.
40. Hill D, Dubey JP. *Toxoplasma gondii*: transmission, diagnosis and prevention. *Clin Microbiol Infect* 2002; 8: 634-40.
41. Frenkel JK. La inmunidad de la toxoplasmosis. *Bol Of Panam* 1986; 100: 283-298.
42. Pièrgili Fioretti D. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection: correlation between the conventional and in progress methods. *Parasitolog* 2004; 1-2: 177-81.
43. Pinon JM, Dumon H, Chemla C, 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: 2267-71.

44. 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.
45. 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(2): 149-52.
46. Desmonts G, Remington JS. Direct agglutination test for diagnosis of Toxoplasma infection: method for increasing sensitivity and specificity. *J Clin Microbiol* 1980; 11(6): 562-8.
47. Press C, Montoya JG, Remington JS. Use of a single serum sample for diagnosis of acute toxoplasmosis in pregnant women and other adults. *J Clin Microbiol* 2005 Jul; 43(7): 3481-3.
48. Welch PC, Masur H, Jones TC, Remington JS Serologic diagnosis of acute lymphadenopathic toxoplasmosis. *J Infect Dis.* 1980; 142(2): 256-64.
49. 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(7): 644-7.
50. Thulliez P, Romand S. Prenatal screening and prevention of congenital toxoplasmosis in France. Ch:4.6 In: Ambroise-Thomas P & Petersen E (Eds) Congenital toxoplasmosis. Scientific Background, Clinical Management and Control. Chateau-Gontier, France: Springer, 2000; p 293-8.
51. Saathoff M, Seitz HM. Untersuchung von Neugeborenen- und Fetalseren zur Erfassung von konnatalen Toxoplasma-Infektionen. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1991; 195: 262-6.
52. Desmonts G, Naot Y, Remington JS. Immunoglobulin M-immunosorbent agglutination assay for diagnosis of infectious diseases: diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasma infections. *J Clin Microbiol* 1981; 14: 486-91.
53. Gross U, Montag-Lessing T. Toxoplasmose in der Schwangerschaft: "IgM did more harm than good". *Hygiene Mikrobiol* 1998; 2: 25-27.
54. Liesenfeld O, Press C, Montoya JG, Gill R, Isaac-Renton JL, Hedman K, Remington JS. False-Positive Results in Immunoglobulin M (IgM) Toxoplasma Antibody Tests and Importance of Confirmatory Testing: the Platelia Toxo IgM Test. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 174-8.
55. Grover CM, Thulliez P, Remington JS, Boothroyd JD. Rapid prenatal diagnosis of congenital Toxoplasma infection by using polymerase chain reaction and amniotic fluid. *J Clin Microbiol* 1990; 28: 2297-301.
56. Hofgartner WT, Swanzy SR, Bacina RM, Condon J, Gupta M, Matlock PE, Bergeron DL, Plorde JJ, Fritsche TR. Detection of Immunoglobulin G (IgG) and IgM Antibodies to *Toxoplasma gondii*. Evaluation of Four Commercial Immunoassay Systems. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 3313-5.
57. Saathoff M, Seitz HM. Nachweis von toxoplasmaspezifischen IgA und IgM-Antikörpern in Serumproben von Erwachsenen mit erworbener Toxoplasma Infektion. *Z Geburtsh Perinat* 1992; 196: 221-3.

58. 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(7): 585-90.
59. van Loon AM, van der Veen J. Enzyme-linked immunosorbent assay for quantitation of toxoplasma antibodies in human sera. *J Clin Pathol* 1980; 33(7): 635-9.
60. FDA public health advisory: Limitations of toxoplasma IgM commercial test kits 1997; 25: 1-3.
61. 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(3): 421-30.
62. 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.
63. Durlach R, Carral L, Kaufer F, Hirt J. Use of IgM. titers to predict acute Toxoplasmic infection after lymphadenitis onset.
35th. Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America 1997.
San Francisco, California E.E.U.U. *Clin Infect Dis* 1997. p:60 (Abstract)
64. Reiter-Owona I, Petersen E, Joynson D, Aspöck H, Darde ML, Disko R, Dreazen O, Dumon H, Grillo R, Gross U, Hayde M, Holliman R, Ho-Yen DO, Janitschke K, Jenum PA, Naser K, Olszewski M, Thulliez P, Seitz HM. The past and present role of the Sabin-Feldman dye test in the serodiagnosis of toxoplasmosis. *Bull World Health Organ* 1999; 77(11): 929-35.
65. Sabin AB, Feldman HA. Dyes as microchemical indicators of a new immunity phenomenon affecting a protozoan parasite (*Toxoplasma*) *Science* 1949; 108: 660-3.
66. Empfehlungen für die Durchführung der Toxoplasma-Seroreaktionen mittels Mikromethode. *Bundesgesundheitsblatt* (Germany) 1977; 20: 108-12.
67. Stepick-Biek P, Thulliez P, Araujo FG, Remington JS. IgA antibodies for diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasmosis. *J Infect Dis* 1990; 162(1): 270-3.
68. 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(11): 2952-9.
69. Yamamoto JH, Vallochi AL, Silveira C, et al. Discrimination between patients with acquired toxoplasmosis and congenital toxoplasmosis on the basis of the immune response to parasite antigens. *J Infect Dis* 2000; 181(6): 2018-22.
70. Desmonts G, Baufine-Ducrocq H, Couzineau P, Peloux Y. Natural antibodies against Toxoplasma. *Nouv Presse Med* 1974; 15;3(24): 1547-9.
71. Lappalainen M, Hedman K. Serodiagnosis of toxoplasmosis. The impact of measurement of IgG avidity. *Ann Ist Super Sanità* 2004; 40(1): 81-8.
72. Ferreira AW, Camargo ME. Toxoplasmosis and the Laboratory: Diagnosis and a Constant Striving for improvement. *Rev Inst Med Trop S Paulo* 2002; 44(3): 119-20.
73. Jenum PA, Stray-Pedersen B, Gundersen AG. Improved Diagnosis of Primary *Toxoplasma gondii* Infection in Early Pregnancy by Determination of Antitoxoplasma Immunoglobulin G Avidity. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 1972-7.

74. Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM, Thulliez Ph, Forestier F, Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain reaction test on amniotic fluid. *N Engl J Med* 1994; 331: 685-9.
75. Fricker-Hidalgo H, Pelloux H, Racinet C, et al. Detection of *Toxoplasma gondii* in 94 placentae from infected women by polymerase chain reaction, in vivo, and in vitro cultures. *Placenta* 1998; 19(7): 545-9.
76. Abboud P, Harika G, Saniez D, Gabriel R et al. Signes échographiques de la foetopathie toxoplasmique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1995; 24: 733-8.
77. Gras L, Gilbert RE, Ades AE, Dunn DT. Effect of prenatal treatment on the risk of intracranial and ocular lesions in children with congenital toxoplasmosis. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1309-13.
78. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet* 2004; 363 (9425): 1965-76.
79. Stray-Pedersen B. Treatment of Toxoplasmosis in the Pregnant Mother and Newborn Child. *Scand J Infect Dis* 1992; S84: 23-31.
80. Christoph J, Kattner E, Seitz HN, Reiter-Owona I. Strategien zur Diagnostik und Behandlung der pränatalen Toxoplasma-Infektion, ein aktueller Überblick. *Z Geburtsh Neonatol* 2004; 208: 10-6.
81. Altchek J, Moscatelli G, Lapeña A, Freilij H. Toxoplasmosis en infecciones perinatales: guía para neonatólogos y pediatras. Prevención, diagnóstico y tratamiento. 1era edición. Buenos Aires. Fundación Sociedad Argentina de Pediatría (FUNDASAP), 2005; p: 103-115.
82. Altchek J, Freilij H. Toxoplasmosis. En Tratado de Pediatría Meneghello. 5ta Ed. Editorial Panamericana, Buenos Aires, 1997. p: 1077-1980.
83. Patel DV, Holfels EM, Vogel NP et al. Resolution of intracranial calcifications in infants with treated congenital toxoplasmosis. *Radiology* 1996; 199: 433-440.
84. Gilbert RE, Gras L, Wallon M et al. Effect of prenatal treatment on mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*: retrospective cohort study of 554 mother-child pairs in Lyon, France. *Int J Epidemiol* 2001; 30: 1303-8.
85. McLeod R, Boyer K and The Toxoplasmosis Study Group. Management of and outcome for the newborn infant with congenital toxoplasmosis. In: Ambroise-Thomas P & Petersen E (eds) Congenital toxoplasmosis. Scientific Background, Clinical Management and Control. Chateau-Gontier, France: Springer, 2000; p 189-213.
86. Ambroise-Thomas P, E Petersen. Congenital toxoplasmosis: past, present and future. In: Ambroise-Thomas P, E Petersen E (eds). Toxoplasmose congénitale. Scientific Background, Clinical Management and Control. Chateau-Gontier, France: Springer 2000; p1-7.
87. Stray-Pedersen B. Prevention of congenital toxoplasmosis in Norway. *Arch Pediat* 2003; 10: 23-4.
88. Thulliez Ph, Daffos F, Forestier F. Diagnosis of Toxoplasma Infection in the Pregnant Woman and the Unborn Child: Current Problems. *Scand J Infect Dis* 1992; S84: 18-22.

89. Stray-Pedersen B, Foulon W. Effect of treatment of the infected pregnant woman and her foetus. In: Ambroise-Thomas P & Petersen E (Eds) Congenital toxoplasmosis. Scientific Background, Clinical Management and Control. Chatteau-Gontier, France: 2000; p141-52.
90. Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Kapperud G, Whitelaw A, Eskild A, Eng J. Incidence of *Toxoplasma gondii* Infection in 35,940 Pregnant Women in Norway and Pregnancy Outcome for Infected Women. *J Clin Microbiol* 1998; 36: 2900-6.
91. Montoya JG, Rosso F. Diagnosis and Management of Toxoplasmosis. *Clin Perinatol* 2005; 32: 705-26.
92. KoppeJG, Lower-Sieger DH, Roever-Bonnet H. Results of 20-Year Follow-up of Congenital Toxoplasmosis. *Lancet* 1986,1: 254-255.
93. Ambroise-Thomas P. What informations should be extracted from the national programs for the prevention of congenital toxoplasmosis in Austria and in France. Ch: 4.7 In: Ambroise-Thomas P & Petersen E (eds) Congenital toxoplasmosis. Scientific Background, Clinical Management and Control. Chatteau-Gontier, France: Springer 2000; p 299-304.
94. Aspöck H, Pollak A. Prevention of Prenatal Toxoplasmosis by Serological Screening of Pregnant Woman in Austria. *Scand J Infect Dis* 1992; S84: 32-37.

Revista SOGIBA agradece a los autores y a revista Medicina Buenos Aires la autorización para re-publicar el presente documento.