

ESTUDIO MULTICENTRICO PARA LA PREVENCIÓN DE LA
TOXOPLASMOSIS PRENATAL EN BUENOS AIRES

LILIANA CARRAL¹, FEDERICO KAUFER¹, RICARDO DURLACH¹, CRISTINA FREULER¹, PATRICIA OLEJNIK¹,
MÓNICA NADAL², ROSANA CORAZZA³, MARCELA PARI⁴, LILIANA GARCÍA⁵, SOFÍA CÓRDOBA⁶, MÓNICA
RODRIGUEZ⁷, MARIANA CEROTTO⁷, GABRIELA GARCÍA⁹

¹Centro de toxoplasmosis y otras zoonosis, Hospital Alemán, Buenos Aires, ²Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, Buenos Aires, ³Hospital Interzonal General de Agudos Eva Perón, San Martín, prov. de Buenos Aires, ⁴Hospital Interzonal General de Agudos Luisa C. Gandulfo, Lomas de Zamora, ⁵Instituto Materno Infantil Santa Rosa, Vicente López, prov. de Buenos Aires, ⁶Hospital Municipal Diego Thompson, San Martín, prov. de Buenos Aires, ⁷Hospital Municipal Bernardino Rivadavia, Buenos Aires, ⁸Hospital Interzonal General de Agudos Dra. Cecilia Grierson, Guernica, prov. de Buenos Aires, ⁹Hospital Interzonal General de Agudos Pedro Fiorito, Avellaneda, prov. de Buenos Aires

Resumen La toxoplasmosis es una infección causada por *Toxoplasma gondii*, parásito intracelular de distribución universal cuya tasa de seroprevalencia varía según la región. En el feto o recién nacido la infección causa morbilidad y mortalidad. El presente trabajo es una evaluación práctica de las propuestas del Consenso Argentino de Prevención de la Toxoplasmosis Prenatal. Participaron 9 hospitales de Buenos Aires y Conurbano donde se atendieron 19825 partos entre el 1º de mayo del 2006 y el 30 de abril del 2007. Se realizaron pruebas de tamizaje serológico en 13632 embarazadas con determinaciones de IgG e IgM por método de ELISA. La prevalencia de anticuerpos IgG específicos anti *Toxoplasma gondii* fue del 49%. Los sueros clasificados con criterio de infección reciente se remitieron al laboratorio del Hospital Alemán para ampliar el estudio. A los recién nacidos de estas madres se les efectuó control clínico y serológico. El análisis de los resultados de las 351 muestras enviadas confirmó que 121 (32%) pacientes podrían haberse infectado durante el embarazo, en 176 (46%) se descartó la infección reciente, en 37 embarazadas (10%) la serología no fue concluyente y en 47 (12%) faltó la fecha de gestación para su interpretación. Se efectuó control clínico y serológico a 94 recién nacidos de madres con infección durante el embarazo y se detectaron 5 toxoplasmosis congénitas con daño fetal, una microcefalia y cuatro coriorretinitis. El estudio permitió validar las guías y recomendaciones del Consenso Argentino de Toxoplasmosis Congénita.

Palabras clave: toxoplasmosis prenatal, Buenos Aires, *Toxoplasma gondii*

Abstract *Multicenter study on the prevention of congenital toxoplasmosis in Buenos Aires.* Toxoplasmosis is an infection caused by *Toxoplasma gondii*, an intracellular parasite of universal distribution, with a variable prevalence depending on the region. This infection causes both morbidity and mortality in the fetus and newborn. The present study is an evaluation of the Argentine Consensus Guidelines regarding prenatal prevention of toxoplasmosis. Screening tests in pregnant women were done in nine different hospitals within the city of Buenos Aires and surroundings, where 19825 births between May 1st 2006 and April 30th 2007 were registered. Screening tests were done in 13632 pregnant women, using IgG and IgM determinations by ELISA. If acute infection was suspected, the patient's serum was sent to the reference laboratory to fulfill the pending tests: Sabin Feldman, ISAGA M, ISAGA A, ISAGA E and avidity. Clinical and serologic evaluation was done to all newborn of these mothers. Three hundred and fifty one specimens were sent and analyzed. Conclusions from the analysis were as follows: 121 (32%) patients probably acquired the infection during pregnancy, in 176 (46%) patients, acute infection was excluded, in 37 women (10%) serologic results were inconclusive, and in 47 (12%) the interpretation of results was impossible due to lack of information on the exact gestational age. Clinical and serologic control was performed in 94 newborns of mothers infected during pregnancy, and 5 congenital toxoplasmosis were detected, with fetal damage, four coriorretinitis and one case of microcephaly. This study allowed us to validate the Argentine Consensus of Congenital Toxoplasmosis Guidelines.

Key words: congenital toxoplasmosis, Buenos Aires, *Toxoplasma gondii*

La toxoplasmosis es una enfermedad causada por *Toxoplasma gondii*, un parásito intracelular de distribución universal. Se estima que más de un tercio de la población mundial está infectada. La toxoplasmosis, en los individuos inmunocompetentes, rara vez es una enfermedad sintomática; sin embargo, en el feto o recién nacido es causa de morbilidad y mortalidad. Las consecuencias varían desde muerte intrauterina a coriorretinitis, ceguera, hidrocefalia, calcificaciones intracraneales, retraso mental o psicomotor¹.

La toxoplasmosis congénita sólo ocurre cuando la mujer se infecta durante el embarazo y transmite el parásito al feto por vía placentaria. El pasaje se incrementa con el avance de la gestación, y es aproximadamente del 15%, 50% o 65% de acuerdo al trimestre de embarazo en que ocurre la infección². La prevención se realiza con la investigación de anticuerpos en la embarazada. El tratamiento se instaura con la intención de reducir la tasa de transmisión, la infección del feto y las secuelas en el niño. Se estima que en ausencia de tratamiento el 85% de estos niños las desarrollarían³.

En algunos países, como Francia desde 1950 o Austria desde 1975, cuando se instituyó el control serológico obligatorio de la embarazada se logró una disminución significativa en la incidencia de toxoplasmosis congénita^{4, 5}.

En el año 2005 la Asociación Argentina de Zoonosis organizó el Consenso Argentino de Prevención de la Toxoplasmosis Prenatal⁶. El algoritmo diagnóstico propuesto consiste en implementar un tamizaje serológico en la embarazada con las determinaciones de IgG e IgM para la detección del caso y luego buscar confirmación del diagnóstico de infección aguda con un panel de pruebas complementarias en un laboratorio de referencia. A los recién nacidos de madres que hubiesen cursado una toxoplasmosis aguda durante el embarazo deberá efectuarseles el control clínico y serológico.

El objetivo del presente trabajo fue implementar el algoritmo diagnóstico propuesto por el consenso argentino de prevención de la toxoplasmosis congénita en hospitales de la Ciudad Buenos Aires y del Gran Buenos Aires.

Materiales y métodos

Se trata de un estudio multicéntrico. En la Ciudad de Buenos Aires participaron el Hospital Alemán como centro de referencia y coordinador, el Hospital Materno Infantil Ramón Sardá y el Hospital Bernardino Rivadavia, en el Gran Buenos Aires el Instituto Materno Infantil Santa Rosa, de Vicente López, el Hospital Interzonal de Agudos (HIGA) Eva Perón, de San Martín, el Hospital Interzonal de Agudos Luisa C. Gandulfo, de Lomas de Zamora, el Hospital Diego Thompson, de San Martín, el Hospital Interzonal de Agudos Pedro Fiorito, de Avellaneda y el Hospital Dra. Cecilia Grierson, de Guernica.

En los hospitales participantes se realizaron las pruebas de tamizaje a las embarazadas mediante las técnicas de detección de IgG e IgM específicas por método de ELISA. Se sugirió control trimestral de las embarazadas negativas y sólo

a pedido médico se realizó más de una muestra a las positivas. De acuerdo a los resultados de las pruebas de tamizaje se clasificó a los sueros como "probable infección aguda" si cumplían alguno de los siguientes criterios:

- a) IgM positiva
- b) IgG alta o en ascenso
- c) Seroconversión

Se controlaron los recién nacidos en los siguientes casos:

d) Sueros de recién nacidos de madres con criterio de infección aguda.

e) Sueros de recién nacidos con manifestaciones clínicas compatibles con infección prenatal: microcefalia, microftalmia, etc.

Los sueros de las embarazadas con indicio de infección aguda y los de los bebés con sospecha de infección prenatal fueron remitidos al laboratorio de referencia para ampliar el estudio.

Los sueros fueron rotulados con numeración consecutiva. Esta numeración fue volcada a una ficha con los datos requeridos de cada paciente (fecha de nacimiento, fecha de la última menstruación, serología obtenida en las pruebas de tamizaje del hospital participante y antecedentes de serologías previas si las hubiere).

Los hospitales Materno Infantil Sardá, HIGA Eva Perón, Thompson y el Instituto Materno Infantil Santa Rosa utilizaron para el tamizaje la técnica ELFA (*Enzyme Linked Fluorescent Assay*) Toxo VIDAS (*Bio Mérieux*, Francia). El hospital Gandulfo utilizó la técnica de ELISA por quimioluminiscencia (*DPC Immunolite*, EE.UU.) y los hospitales Fiorito, Rivadavia y Grierson la técnica de ELISA *AxSYM* (*Abbott Diagnostics*, España).

En el Hospital Alemán se realizó el siguiente panel de reacciones para ampliar el estudio: Sabin Feldman, *Immunsorbent Agglutination Assay anti IgM* y anti IgA (ISAGA M e ISAGA A) y en los casos que lo requirieron se complementó con la prueba de avidéz, inmunofluorescencia indirecta anti IgM (IFI M) e *Immunsorbent Agglutination Assay anti IgE* (ISAGA E).

Los resultados fueron informados por correo electrónico al hospital correspondiente en un plazo no mayor a cinco días hábiles.

Descripción breve de las técnicas utilizadas en este panel serológico:

a. Reacción de Sabin Feldman: Es la prueba de referencia para el diagnóstico de la toxoplasmosis. La técnica se realizó según las especificaciones del Ministerio de Salud de Alemania utilizando la cepa BK de toxoplasmas obtenidas por pasaje en ratón cepa NMRI⁷.

b. IFIM: Se utilizó la anti- μ específica marcada con isotiocianato de fluoresceína de *Bio-Mérieux* (Code 756929), Francia. Para eliminar la interferencia de las IgG, del factor reumatoideo y del factor antinuclear, se pretrató los sueros con una anti-IgG. (*The Binding Site IC050*).

c. ISAGA: Las determinaciones de ISAGA M, A y E se realizaron según la técnica de inmunocaptura de Desmonts, Naot y Remington⁸.

d. Prueba de avidéz: Se realizó según especificaciones del equipo de *Vidas Toxo IgG Avidity de Bio Mérieux*, (cod 30222), Francia.

Los criterios de infección mediante la interpretación de resultados del panel serológico fueron:

1) Infección durante el embarazo: Fueron considerados los sueros con IgG, ISAGA M e ISAGA A positivas y prueba de avidéz baja y sueros con ISAGA IgM positiva y Sabin Feldman $\geq 1:1000$ durante 2° y 3° trimestre.

2) Infección anterior al embarazo: Debió cumplir uno de los siguientes criterios: a- Sueros con prueba de avidéz alta durante el primer trimestre de embarazo, b- Sueros con

ISAGA IgM negativa durante 1° y 2° trimestre, independientemente del título de IgG, c- Sueros con títulos de Sabin Feldman menores o iguales a 1:256, ISAGA M negativa en 3° trimestre.

3) Serología no concluyente: sueros con títulos de Sabin Feldman mayor o igual a 1:1000 e ISAGA M negativa en el 3° trimestre

4) Serología no interpretable sin la información sobre el tiempo de gestación: Sueros que, para su correcta interpretación, hubiera sido necesario conocer el tiempo de gestación, y ese dato había sido omitido en la ficha de la paciente.

5) Sospecha de infección prenatal: Sueros de bebés de madres con infección durante el embarazo cuya serología no permitió confirmar ni descartar la infección congénita.

6) Toxoplasmosis congénita: serología compatible con toxoplasmosis prenatal, ISAGA M y/o ISAGA A positiva en sangre del recién nacido.

Resultados

El número de partos en los nueve hospitales entre 1° mayo del 2006 y 30 de abril del 2007 fue 19825. La prevalencia de anticuerpos anti *Toxoplasma gondii* obtenida sobre una muestra de 13632 embarazadas fue 49%.

Diagnóstico de infección aguda durante el embarazo

En el laboratorio de referencia se recibieron 456 sueros correspondientes a 381 embarazadas con indicio de infección aguda que representaron el 5.7% de las embarazadas positivas (381/6680).

Los sueros fueron clasificados con los criterios establecidos:

1) Ciento veintinueve pacientes (32%) cumplieron los criterios de infección durante el embarazo.

2) Infección anterior al embarazo 176 (46%) embarazadas, de ellas:

a. Quince fueron consideradas infecciones previas sobre la base de una prueba de avidéz alta durante los primeros 3 meses de gestación.

b. Noventa y dos pacientes presentaron ISAGA M negativa en los primeros 7 meses. Sólo 2 de ellas fueron ISAGA A positivas a título bajo 1:16 y se completó el estudio con la prueba de avidéz que resultó alta y con IFI M e ISAGA E que fueron negativas.

c. Sesenta y cinco sueros presentaron títulos de Sabin Feldman \leq 1:256 con ISAGA M y A negativas.

Un suero fue negativo en todas las pruebas del panel serológico y fue excluido del estudio.

3) En 37 pacientes (10%), la serología fue no concluyente, estas pacientes fueron controladas por primera vez en el tercer trimestre.

4) En 47(12%) pacientes faltó consignar la fecha de la última menstruación. La interpretación de la serología requiere conocer el tiempo de gestación.

5) Se controlaron 94 recién nacidos de madres con sospecha de infección durante el embarazo. En 89 bebés las determinaciones de ISAGA M e ISAGA A fueron negativas. Se indicó el seguimiento serológico. Cinco niños se negativizaron durante estos controles, el resto estuvo bajo observación hasta el año de vida.

6) Cinco recién nacidos cumplieron con los criterios clínicos y serológicos de toxoplasmosis congénita. Uno de ellos presentó microcefalia y los otros cuatro coriorretinitis. Estas madres no habían efectuado controles previos, fueron diagnosticadas en el momento del parto y no recibieron tratamiento.

TABLA 1.— Clínica de 5 recién nacidos con toxoplasmosis prenatal y su serología pareada con sangre materna

	Sabin Feldman	IFI IgM	ISAGA IgM	ISAGA IgA	ISAGA IgE	Clínica
RN 1	1:16000	—	0	1:256	0	microcefalia
4 meses		—	0	1:64	0	
Madre de RN 2	1:16000	—	1:4000	1:4000	—	Parto
RN 2-15 días	1:16000	—	1:1000	1:1000	—	Coriorretinitis
Madre de RN 3	1:4000	0	1:1000	1:1000	0	Parto
RN 3	1:16000	1:20	1:16000	1:4000	1:64	Coriorretinitis
4 meses	1:4000	0	0	0	0	
11 meses	1:256	0	0	0	0	
Madre de RN 4	1:16000	—	1:4000	1:1000	—	Parto
RN 4	1:16000	—	1:1000	1:256	—	Coriorretinitis
1 mes	1:16000	—	1:256	1:256	—	
Madre de RN 5	1:16000	—	1:4000	1:4000	—	Parto
RN 5 15 días	—	—	1:1000	1:1000	—	Coriorretinitis

RN: recién nacido; IFI: inmunofluorescencia indirecta; ISAGA: Immunosorbent Agglutination Assay.

Estos 5 recién nacidos presentaron títulos elevados de IgG e ISAGA A positivas, cuatro tuvieron ISAGA M positivas.

En el estudio de muestras pareadas madre-hijo se observó en uno de los casos títulos positivos de IFI M e ISAGA E en el neonato pero no en sangre materna, y títulos de ISAGA M significativamente más altos.

Otro recién nacido presentó ISAGA M e ISAGA A positivas al nacer, en un segundo control a los cuatro meses las IgG permanecían elevadas pero ya las IgM e IgA fueron negativas y persistió el compromiso ocular (Tabla 1).

De las 121 embarazadas con infección aguda durante el embarazo, 25 no volvieron a los controles y 9 no habían dado a luz en el momento de finalizar el estudio.

Discusión

El trabajo aporta datos a tener en cuenta para tomar medidas referidas a la atención primaria y secundaria de la toxoplasmosis congénita.

Los tres hospitales de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires y seis del Gran Buenos Aires que intervinieron atendieron cerca de 20000 partos en el año que duró el estudio. De acuerdo a la seroprevalencia en las mujeres embarazadas se estimó que el 51% llegarían libres de anticuerpos anti *Toxoplasma gondii*, por lo tanto, pasibles de ser incorporadas al programa de control y prevención de la toxoplasmosis congénita. Considerando que haber padecido toxoplasmosis antes de la concepción es una condición favorable y de protección para el embarazo, conocer la prevalencia de las seronegativas es saber la cifra de mujeres en edad fértil susceptibles. El estudio demostró que el rango de mujeres en esta condición está entre el 39% para las gestantes que concurren al Hospital Diego Thompson de la localidad de San Martín, del Gran Buenos Aires, hasta el 78% de las que concurren al Hospital Alemán.

El diagnóstico de la infección aguda durante el embarazo no es posible con una sola reacción. Las pruebas de tamizaje comprenden una determinación de IgG e IgM. Al interpretar estos resultados se debe considerar que un gran número de pacientes, de acuerdo a los datos de prevalencia, tendrá anticuerpos específicos anti IgG preexistentes por lo que un título positivo puede ser indicativo de infección pasada. La determinación de IgM que se utiliza para establecer si una infección es reciente tiene sus limitaciones. No todos los equipos tienen la especificidad requerida y da lugar a resultados positivos falsos, como advirtió la Administración de Drogas y Medicamentos de EE.UU. en 1997⁹. Por otro lado, algunos pacientes tienen IgM persistentes o residuales, en general con valores bajos, más allá del año posinfección. Por estos motivos los títulos positivos de IgM deben ser confirmados con pruebas complementarias más específicas¹⁰.

Los criterios para interpretar el panel serológico tomaron en cuenta las características de las reacciones que lo componen:

La reacción de Sabin Feldman se vuelve positiva a partir de la primera semana de la infección. Los títulos ascienden rápidamente y se mantienen elevados, $\geq 1:1000$ en general por más de 9 meses. Las infecciones antiguas se caracterizan por títulos bajos y estables $\geq 1:256$ ^{11,12}.

La IFI M se hace positiva en forma temprana y en la mayoría de los casos se negativiza en 6 a 12 meses.

La ISAGA es una técnica más sensible y específica para la detección de IgM y se mantiene positiva alrededor de 9 meses a un año. Con la misma técnica pueden detectarse las IgA e IgE. Ambas son características de la etapa aguda, las IgA se negativizan aproximadamente a los 7 meses y las IgE a los 4 a 5 meses^{13,14,15}.

La prueba de avidéz se basa en la afinidad por el antígeno que tienen las inmunoglobulinas G específicas según el tiempo de la infección. Los anticuerpos tipo IgG tienen baja avidéz por los antígenos parasitarios en la fase temprana de la infección. Con la maduración de la respuesta inmunológica los anticuerpos adquieren mayor avidéz. Se interpreta como baja avidéz a valores menores al 20%, intermedia 21-30% y alta avidéz >31%. Un resultado de avidéz alta indica más de 12 a 16 semanas de infección¹⁶.

En 121 embarazadas (32%) con indicio de infección reciente por el tamizaje, los resultados del panel serológico confirmaron una infección adquirida durante el embarazo.

En el 46% de las pacientes se pudo descartar la infección gestacional con el panel referencial y no fueron necesarios más controles. El número cercano a la mitad de los casos es altamente significativo y representa la cantidad de madres y familias que resolvieron la angustia de llevar adelante un embarazo de alto riesgo y se evitaron los costos y las complicaciones de un tratamiento innecesario.

La ausencia de información referida al inicio del embarazo no permitió la interpretación de los resultados del laboratorio en el 12% de las gestantes. Los resultados fueron informados al profesional interviniente, que de acuerdo al tiempo de gestación tomó las medidas necesarias.

Los resultados del estudio no permitieron que fuera concluyente en 37 casos (10%). Estas pacientes cursaban su tercer trimestre de embarazo y presentaron títulos elevados de IgG con títulos negativos de ISAGA IgM e ISAGA IgA. Los títulos elevados de IgG sugieren una infección reciente pero no la confirman ya que pueden persistir muchos meses, y como en algunos pacientes las IgM pueden negativizarse a partir de los 6-7 meses no pudo descartarse una infección al comienzo del embarazo.

Se confirma así la recomendación del consenso argentino de realizar el primer control durante el primer trimestre, en una fecha lo más cercana posible a la concepción, donde la serología puede discernir con mayor precisión entre el grupo de embarazadas negativas susceptibles, las embarazadas con infección preconcepcional y aquellas con infección reciente.

De los 94 recién nacidos controlados, cinco presentaron serología y manifestaciones clínicas de infección prenatal. El hallazgo de IgM o IgA específicas, en suero del bebé, se utiliza como indicio de infección congénita porque estas macroglobulinas no atraviesan placenta¹⁷⁻¹⁹.

Es importante la detección conjunta de IgM e IgA en los recién nacidos, ya que puede ser positivo para sólo una de las macroglobulinas marcadoras de infección prenatal²⁰. Las determinaciones deben realizarse lo antes posible después del parto porque pueden negativizarse en pocos meses, como se observó en uno de los seguimientos.

El hallazgo de marcadores en sangre del niño y su ausencia en sangre materna es confirmatorio de la infección prenatal. La comparación de la serología materna y del recién nacido resultó útil en uno de los casos donde las determinaciones de IFI M e ISAGA E fueron positivas en el niño y negativas en la madre.

Ninguna de las madres de los niños infectados había sido estudiada ni tratada durante el embarazo remarcando la importancia del control intragestacional.

Los cinco recién nacidos reciben tratamiento con pirimetamina, sulfadiazina, leucovorina y están en seguimiento²¹.

Los restantes recién nacidos controlados presentaron ISAGA IgM e ISAGA IgA negativas y eran asintomáticos. Sin embargo, la ausencia de estos marcadores no descarta la infección prenatal, la sensibilidad de la ISAGA IgM es del 72%¹⁷ y la de la ISAGA IgA 75%¹⁸. La realización conjunta de ambas determinaciones eleva la sensibilidad a un 81%²⁰. Estos niños deben tener controles clínicos y serológicos durante el primer año de vida y cuando desaparecen totalmente las IgG de origen materno pueden considerarse libres de infección. Durante el presente estudio se pudo comprobar la negativización de cinco de los bebés y los restantes continúan en seguimiento. La duración del estudio no permitió terminar el seguimiento, muchas de las embarazadas controladas aún no llegaron al parto y otras no concurren a los controles solicitados.

Se concluye en la importancia del control serológico durante el embarazo y en el recién nacido, de acuerdo a la propuesta de los expertos explicitada en el Consenso Argentino de Toxoplasmosis Congénita. Quedó demostrado que la ampliación del estudio permite diagnosticar con mayor precisión la infección aguda, descartar infecciones recientes y evitar tratamientos innecesarios.

Agradecimientos: El presente trabajo de investigación fue realizado con el apoyo de una Beca Ramón Carrillo-Arturo Oñativia a nivel de Programas Sanitarios con Apoyo Institucional, otorgada por el Ministerio de Salud de la Nación a través de la Comisión Nacional Salud Investiga.

Nuestro mayor agradecimiento a los investigadores participantes en el proyecto, sin cuya colaboración y dedicación no hubiese sido posible: Hospital Materno Infantil Ramón Sardá: M. A. Sarubi, M. Ortiz de Zárate, M. Perego, G. Briozzo, I. Penalba. Hospital Bernardino Rivadavia: M. Seidenstein, R. Pontoriero, J. Lorenzo, N. Talarico. Instituto Materno Infantil Santa Rosa: I. Bernaldo de Quirós, H. Pugliese, J. Kochman, A. Acrí. Hospital Interzonal de Agudos Eva Peron de San Martín: S. Torres. Hospital Interzonal de Agudos Luisa C. Gandulfo: C. Ezcurra, M. Etchegoyen, C. Parral. Hospital Dra. Cecilia Grierson de Guernica: S. Mattoni. Hospital Interzonal de Agudos Pedro Fiorito de Avellaneda: C. Arean, E. Outon, M. Cicero.

Al laboratorio *Bio Mérieux* por facilitar los equipos diagnósticos necesarios.

Bibliografía

- Thulliez P. Maternal and foetal infection. In: Joynson D. and Wreghitt (eds). Cambridge University Press. Toxoplasmosis, a comprehensive clinical guide, 2001, p 193-201.
- Desmonts G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis: a prospective study of the offspring of 542 women who acquired toxoplasmosis during pregnancy: pathophysiology of congenital disease. In: Thalhammer O, Baumgarten K, Pollak A (eds). Perinatal medicine, Sixth European Congress, Vienna. Stuttgart. Georg Thieme, 1979, p 51-60.
- Remington JS, McLeod R, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO (Eds). Infectious diseases of the fetus and newborn infant. 4th ed. Philadelphia Wb Saunders, 1995, p 140-267.
- Aspöck H, Pollak A. Prevention of prenatal toxoplasmosis by serological screening of pregnant women in Austria. *Scand J Infect Dis* 1992; 84: 32-7.
- Thulliez, P. Screening programme for congenital toxoplasmosis in France. *Scand J Infect Dis* 1992; 84: 43-5.
- Durlach R, Kaufer F, Carral L, et al. Consenso argentino de toxoplasmosis congénita. *Medicina (Buenos Aires)* 2008; 68: 75-87.
- Empfehlungen für die Durchführung der Toxoplasma-Seroreaktionen mittels Mikromethode. *Bundesgesundheitsblatt (Germany)* 1977; 20: 108-12.
- 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.
- FDA public health advisory: Limitations of toxoplasma IgM commercial test kits 1997; 25: 1-3.
- Montoya JG, Rosso F. Diagnosis and management of toxoplasmosis. *Clin Perinatol* 2005; 32: 705-26.
- 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.
- 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; 43: 3481-3.
- Durlach RA, Kaufer F, Carral L, et al. Toxoplasmic lym-

- phadenitis-clinical and serologic profile. *Clin Microbiol Infect* 2003; 9: 625-31.
14. Bessieres MH, Roques C, Berrebi A, et al. IgA antibody response during acquired and congenital toxoplasmosis. *J Clin Pathol* 1992; 45: 605-8.
 15. Gross U, Keksell O, Darde ML. Value of detecting immunoglobulin E antibodies for the serological diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection. *Clin Diagn Lab Immunol* 1997; 4: 247-51.
 16. Lappalainen M, Hedman K. Serodiagnosis of toxoplasmosis. The impact of measurement of IgG avidity. *Ann Ist Super Sanita* 2004; 40: 81-8.
 17. 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.
 18. Bessieres MH, Roques C, Berrebi A, et al. IgA antibody response during acquired and congenital toxoplasmosis. *J Clin Pathol* 1992; 45: 605-8.
 19. Wong SY, Hajdu MP, Ramirez R, et al. Role of specific immunoglobulin E in diagnosis of acute toxoplasma infection and toxoplasmosis. *J Clin Microbiol* 1993; 31: 2952-9.
 20. Saathoff M, Seitz HM. Analysis of neonatal and fetal blood for the diagnosis of congenital toxoplasmosis infection. *Z Geburtshilfe Perinatol* 1991; 195: 262-6.
 21. Wallon M, Kodjikian L, Binquet C, et al. Long-term ocular prognosis in 327 children with congenital toxoplasmosis. *Pediatrics* 2004; 113: 1567-72.

LA TAPA

Arriba: Elie Metchnikoff [Ilya Ilyich Mechnikof] (1845-1916).

Sellos postales emitidos por la Unión de Repúblicas Socialistas Soviéticas en 1945, en conmemoración del centenario de su nacimiento

Abajo: Paul Ehrlich (1854-1915) y Emil von Behring (1854-1917).

Sello postal emitido por la República Federal Alemana en 1954, en conmemoración del centenario del nacimiento de ambos.

Ehrlich y Metchnikoff recibieron, por partes iguales, el Premio Nobel en Fisiología o Medicina de 1908: "en reconocimiento por sus trabajos sobre la inmunidad".

Emil von Behring recibió el Premio Nobel en Fisiología o Medicina, en 1901: "por su trabajo en seroterapia, especialmente en su aplicación contra la difteria, por el cual ha abierto un nuevo camino en el dominio de la ciencia médica y por lo tanto puesto en manos del médico un arma victoriosa contra la enfermedad y la muerte".

Ehrlich y von Behring nacieron en el mismo mes y año: Ehrlich el 14 de marzo y von Behring el 15 de marzo de 1854.

Estampillas y fotografías: Dr. Claudio Zuckerberg. Composición y digitalización: B.B.