

# SEROPREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR TOXOPLASMA GONDII EN PACIENTES CON VIH

## Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection in patients with HIV

Laura Belén Coletti<sup>1</sup>, Margarita Inés Cáceres<sup>2</sup>, César Juan Gerardo Collino<sup>1,3</sup>,  
Claudia Elena Sotomayor<sup>4,5</sup>

### RESUMEN

**Introducción.** La infección por *Toxoplasma gondii* en pacientes inmunodeprimidos es causa de elevada mortalidad y morbilidad en individuos que no reciben la profilaxis o tratamiento adecuado.

**Objetivo.** Evaluar la seroprevalencia de la infección por *T. gondii* en sujetos infectados con VIH en un hospital en la provincia de Córdoba, Argentina.

**Métodos.** Estudio retrospectivo, analítico en individuos VIH+ mayores a 16 años, reclutados en el período enero-diciembre del año 2018.

**Resultados.** Se incluyeron 339 pacientes VIH+. El 27,7% presentó anticuerpos IgG anti-*T. gondii* y no se detectaron anticuerpos de isotipo IgM frente al parásito. La mayor seroprevalencia se observó en el rango etario entre 47-56 años (52,4%) y en pacientes del interior provincial (47,7%) con marcado predominio en sexo femenino. En relación a la carga viral, la seroprevalencia osciló entre 39,3-26,9%, con valores incrementados en varones VIH+ con carga viral >400 copias/ml. No se observaron cambios marcados en relación al recuento de LTCD4 (Estadios 1-3). En individuos en Estadio 3 y carga viral >400 copias/ml, la asociación con toxoplasmosis fue positiva (OR=4,32; IC95%: 1,174-100,3; p<0,001). En los tres estadios de la enfermedad, el mayor número de individuos seropositivos correspondió a aquellos en los que el cociente LTCD4/CD8 fue menor a 1. Fue interesante comprobar que, en el Estadio 3, el 100% de los pacientes presentó esta característica. La frecuencia de otras coinfecciones fue baja, detectándose valores entre 5,26-9,58% para sífilis.

**Conclusiones.** Este estudio en individuos VIH+ reporta una seroprevalencia de la infección por *T. gondii* de 27,7% con Acs tipo IgG y asociaciones con características demográficas de la población. En individuos en Estadio 3, alta carga viral y baja relación LTCD4/CD8, el riesgo de evolución a formas severas refuerza la importancia de las determinaciones serológicas para una profilaxis adecuada y un tratamiento temprano.

**Palabras clave:** *Toxoplasma gondii*, VIH, toxoplasmosis, linfocitos CD4, carga viral.

### ABSTRACT

**Introduction.** *Toxoplasma gondii* infection in immunosuppressed patients is cause of high mortality and morbidity in patients who do not receive adequate prophylaxis or treatment.

**Objective.** The main purpose of this work was to evaluate the seroprevalence of *T. gondii* infection in HIV-infected patients in a hospital in the province of Córdoba, Argentina.

**Methods.** Retrospective, analytical study in HIV+ individuals older than 16 years, from January to December 2018.

**Results.** 339 HIV+ patients were included. IgG anti-*T. gondii* antibodies were detected in 27.7% and no IgM anti-*T. gondii* antibodies were detected. The highest seroprevalence was observed in the age range between 47-56 years (52.4%) and in patients from the interior of the province (47.7%) with a marked predominance in females. In relation to viral load, seroprevalence ranged between 39.3-26.9% with increased values in HIV+ men with viral load >400 copies/ml. No marked changes were observed in relation to LTCD4 count (Stages 1-3). In individuals with Stage 3 and viral load >400 copies/ml, the association with Toxoplasmosis was positive (OR=4.32, CI95%: 1.174-100.3 p<0.001). In the three stages of the disease, the highest number of seropositive individuals corresponded to those in whom the LTCD4/CD8 ratio was less than 1. Interestingly, in Stage 3, 100% of the patients presented this characteristic. The frequency of other coinfections was low, detecting values between 5.26-9.58 for Syphilis.

**Conclusions.** This study in HIV+ individuals reports a seroprevalence of *T. gondii* infection of 27.7% with Abs type IgG and associations with demographic characteristics of the population. In individuals with Stage 3, high viral load and a low CD4/CD8 ratio, the risk of evolution to severe forms reinforces the importance of serological determinations for adequate prophylaxis and early treatment.

**Keywords:** *Toxoplasma gondii*, HIV, toxoplasmosis, T CD4 lymphocytes, viral load.

Archivos de Alergia e Inmunología Clínica 2022;53(3):96-104

1. Bioquímica. Servicio de Laboratorio, Hospital G. Rawson, Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba. Córdoba, Argentina.
2. Técnica de Laboratorio. Servicio de Laboratorio, Hospital G. Rawson, Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba. Córdoba, Argentina.
3. Bioquímico. Especialista en Hematología. Departamento de Bioquímica Clínica. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.
4. Dra. en Ciencia Químicas. Departamento de Bioquímica Clínica. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.
5. Investigadora Principal, Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas, CIBICI-CONICET. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.

Correspondencia: Claudia Elena Sotomayor. Haya de la Torre y Medina Allende s/n. Facultad de Ciencias Químicas. Universidad Nacional de Córdoba. X5000HUA Córdoba. claudia.sotomayor@unc.edu.ar

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 12/09/2022 | Aceptado: 24/10/2022

## INTRODUCCIÓN

La Toxoplasmosis es una enfermedad zoonótica causada por el parásito intracelular *T. gondii* de la familia Apicomplexa. Su característica biológica más distintiva es su distribución global, su capacidad de desarrollarse en todos los climas y afectar a diferentes tipos de hospedadores como humanos, mamíferos y aves<sup>1</sup>. En el hombre la infección se adquiere por la ingesta de carne mal cocida que contiene formas enquistadas del parásito, o alimentos y agua contaminados con heces de gato que contengan ooquistes<sup>2,3</sup>. La transmisión también ocurre por vía transplacentaria provocando la forma congénita de infección<sup>4</sup>. Además, y en menor frecuencia, también se reportan casos asociados a transfusiones sanguíneas y trasplante de órganos<sup>2,3,5</sup>.

La evidencia epidemiológica demuestra que un tercio de la población mundial tuvo contacto con el parásito, sin embargo, los casos clínicos de enfermedad son poco frecuentes<sup>6,7</sup>. La prevalencia de la toxoplasmosis varía según las distintas áreas geográficas dependiendo de: condiciones ambientales, culturales, hábitos alimentarios y fauna de cada región<sup>8</sup>. La prevalencia de la infección en América latina es alta, entre un 50-80%; en las zonas Oriental/Central de Europa, los valores oscilan entre un 20-60%; en Oriente medio el rango varía entre un 30-50%, mientras que en el Sudeste Asiático y África los datos reportados corresponden a porcentajes entre 20-60% y 20-55%, respectivamente<sup>4,8</sup>.

La infección en humanos por *T. gondii* es asintomática en el 80% de la población; sin embargo, en pacientes inmunodeprimidos, como en personas infectadas por el VIH se comporta como un parásito oportunista<sup>9,10</sup>, siendo la encefalitis toxoplásmica una presentación frecuente en los individuos con síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA)<sup>11</sup>. La toxoplasmosis ocular suele ser una de las primeras manifestaciones de la infección intracraneal y diseminada en estos pacientes. Puede presentar distintas formas clínicas como retinocoroiditis, uveítis posterior, y también iridociclitis toxoplásmica<sup>12</sup>. Estudios en modelos animales evidencian que el parásito además de causar daño directo en el tejido, provoca la liberación de antígenos retinales. Autoanticuerpos dirigidos contra la proteína retinal S y otros autoantígenos participan de la respuesta autoinmune que contribuye al aumento del daño local<sup>13,14</sup>. También se reportó y en relación a la infección del sistema nervioso central, que afectan el estado mental, la función neurológica y la audición<sup>13,15,16</sup>. El control de la infección en el sistema nervioso central, se basa en la activación de células inmunes residentes y el reclutamiento de otras poblaciones celulares con el objetivo de limitar la invasión y la replicación del parásito; sin embargo, la respuesta in-

flamatoria también contribuye al daño cerebral<sup>12</sup>. La infección por *T. gondii* se ha transformado en la mayor causa de mortalidad y morbilidad en estos pacientes si no reciben la profilaxis o tratamiento adecuado<sup>17,18</sup>.

A nivel mundial, el número de individuos infectados con VIH ascendía a 37,7 millones a finales del año 2020<sup>19</sup>. Aunque el número de nuevas infecciones por VIH disminuyó en los últimos años, el total de personas infectadas permanece elevado debido a la efectividad de las terapias antirretrovirales<sup>20</sup>. En este contexto, la eficiencia de la infección por *T. gondii* aumentó con la aparición de la infección por VIH, debido al deterioro inmunológico que experimentan los pacientes y a la consiguiente reactivación de las formas latentes del parásito<sup>21</sup>. La incidencia de esta reactivación está asociada con la prevalencia y concentración de anticuerpos (Acs) de tipo inmunoglobulina G (IgG) contra *T. gondii*.

En Argentina, el número total de casos de VIH al año 2020 fue 140.000, y en la provincia de Córdoba este número corresponde a 6112 personas que realizan tratamiento antirretroviral<sup>22</sup>, con un promedio de 529 casos nuevos anuales<sup>22</sup>. En la ciudad de Córdoba, el Hospital G. Rawson es el centro de referencia en enfermedades infecciosas y es el que congrega el mayor número de pacientes locales y de otras procedencias.

En el presente estudio se analizó la seroprevalencia de la infección por *T. gondii* en individuos infectados con VIH concurrentes al Hospital G. Rawson en la Ciudad de Córdoba, Argentina. Se evaluó el perfil de la respuesta serológica frente a *T. gondii* en esta población, la existencia de correlación entre el nivel de linfocitos TCD4 (LTCD4) circulantes, carga viral, la relación entre LTCD4 y LTCD8 y la infección con el parásito, así como la presencia de otras coinfecciones en estos pacientes. De esta manera, se proveen datos regionales actualizados de la infección por *T. gondii* en esta población.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó un estudio retrospectivo, analítico, que incluyó individuos infectados por VIH atendidos en el Hospital G. Rawson de la ciudad de Córdoba, Argentina, desde enero a diciembre del año 2018.

En este estudio se incluyeron personas de ambos sexos, mayores de 15 años con diagnóstico confirmado de infección por VIH. El algoritmo diagnóstico utilizado fue el propuesto por la Dirección de Respuesta al VIH, ITS (infecciones de transmisión sexual), hepatitis virales y tuberculosis, dependiente del Ministerio de Salud (MSAL) de la Nación<sup>23</sup> para población adulta que emplea técnicas de inmunoensayo combinado antígeno/anticuerpo VIH-1/2 (EIA-4<sup>ta</sup> generación) y su respectiva carga viral, con

**TABLA I.** Frecuencia de anticuerpos IgG anti *T. gondii* en pacientes VIH+.

| Pacientes VIH+      | N (casos) | Hombres Prevalencia % (N) | N (casos) | Mujeres Prevalencia % (N) | N (casos) | Total Prevalencia % (N) | p valor   |
|---------------------|-----------|---------------------------|-----------|---------------------------|-----------|-------------------------|-----------|
| TOTAL               | 235       | 27,2 (64)                 | 104       | 28,8 (30)                 | 339       | 27,7 (94)               | 0,8937    |
| <b>RANGO ETARIO</b> |           |                           |           |                           |           |                         |           |
| 16-26               | 42        | 21,4 (9)                  | 18        | 25 (5)                    | 60        | 23,3 (14)               | 0,6583    |
| 27-36               | 80        | 21,3 (17)                 | 36        | 30,3 (10)                 | 116       | 23,3 (27)               | 0,2626    |
| 37-46               | 69        | 29 (20)                   | 31        | 19,4 (6)                  | 100       | 26 (26)                 | 0,1939    |
| 47-56               | 28        | 50 (14)                   | 14        | 57,1 (8)                  | 42        | 52,4 (22)               | 0,5619    |
| 57-66               | 14        | 28,6 (4)                  | 5         | 20 (1)                    | 19        | 26,3 (5)                | 0,2531    |
| 67-76               | 2         | 0                         | 0         | 0                         | 2         | 0                       |           |
| <b>PROCEDENCIA</b>  |           |                           |           |                           |           |                         |           |
| CBA capital         | 216       | 26,4 (57)                 | 99        | 27,3 (25)                 | 315       | 26 (82)                 | 1         |
| Interior            | 16        | 31,3 (5)                  | 5         | 100 (5)                   | 21        | 47,7 (10)               | < 0,0001* |
| Otros               | 3         | 66,7 (2)                  | 0         | 0                         | 3         | 66,7 (2)                |           |

\*Hombres vs mujeres

la realización de un ensayo confirmatorio de *western blot* (WB)<sup>24</sup>. Se excluyó del estudio a los individuos menores de 15 años y con resultados de VIH negativos.

La información de cada paciente se recolectó de los registros del Laboratorio del Hospital Rawson, de los registros de Tharsis-It (Programa de apoyo tecnológico para el laboratorio) y de las historias clínicas.

Este trabajo fue revisado y aprobado por la Comisión de Regulación y Asesoramiento de Trabajos Científicos del Hospital Rawson, Córdoba, Argentina.

## DIAGNÓSTICO SEROLÓGICO

- **Diagnóstico de toxoplasmosis.** Se realizó mediante la cuantificación de inmunoglobulinas G y M (IgG, IgM) específicas para *T. gondii*. Se utilizó el ensayo de inmunofluorescencia ligado a enzimas (ELFA) automatizado (VIDAS Biomerieux, Marcy-l'Etoile, Francia) y se empleó VIDAS Toxo-IgG y VIDAS Toxo-IgM. Los valores de referencia de IgG para toxoplasmosis son: negativo, IgG título <4; dudoso, IgG título 4 ≤ 8; positivo, IgG título ≥ 8. Los resultados de IgM para toxoplasmosis son informados como IgM positivo o negativo.

- **Diagnóstico de enfermedad de Chagas.** Para la determinación de Acs anti *Trypanosoma cruzi* se utilizaron dos pruebas en paralelo, o tres según fuera necesario, de acuerdo a la disposición del MSAL de la provincia de Córdoba<sup>25,26</sup>. Se utilizó hemoaglutinación indirecta HAI-CHAGAS (Wiener, Rosario, Argentina), enzimo-inmunoensayo ELISA-CHAGAS (Wiener) y en caso de discordancia se les realizó test rápido para Chagas (Wiener) para su confirmación.

- **Diagnóstico de sífilis.** Se realizó de acuerdo a las reco-

mendaciones del MSAL provincial, la Dirección de SIDA, ETS, hepatitis y TBC del MSAL de la Nación<sup>27</sup>. Se utilizó la técnica cualitativa de VDRL (Wiener) como prueba de tamizaje, y para la confirmación del diagnóstico se efectuaron diversas pruebas treponémicas: ELISA SIFILIS (recombinante de 4<sup>ta</sup> generación, Wiener), HAI-TPPA (Serodia, Tokyo, Japón) y/o como test rápido la prueba inmunocromatográfica TP Syphilis (Alere, Chiba, Japón) según fuera necesario. Posteriormente, a todas las muestras se les realizó una prueba confirmatoria treponémica, a fines de reducir resultados falsos negativos. En caso de discordancia entre las pruebas de *screening* y treponémica, se realizó una segunda prueba confirmatoria treponémica.

- **Diagnóstico de hepatitis.** Los valores serológicos de cada paciente se obtuvieron de Tharsis-It, y su historial clínico.

## PERFIL DE VIH

- **Inmunofenotipificación de subpoblaciones linfocitarias.** El recuento de subpoblaciones linfocitarias se realizó por citometría de flujo (CF). Las células se identificaron utilizando una cuádruple marca de Acs monoclonales dirigidos contra marcadores de superficie celular (BD Multitest™): anti-CD3 conjugado a isotiocianato de fluoresceína (CD3-FITC), anti-CD8 conjugado a ficoeritrina (PE), anti-CD45 conjugado a peridina-clorofila-proteína (CD45-PerCP) y anti-CD4 conjugado a alofocianina (CD4-APC). Las células inmunomarcadas se adquirieron en un citómetro de flujo BD-FACSCalibur (\*E97500139) y analizaron utilizando el *Software* Multiset V3.0.1 (BD, USA).

Los valores se informan en valores absolutos

**TABLA 2.** Frecuencia de anticuerpos IgG anti *T. gondii* en pacientes VIH+ con diferente carga viral y recuento de LTCD4.

| Pacientes VIH+                                 | N (casos) | Hombres Prevalencia % (N) | N (casos) | Mujeres Prevalencia % (N) | N (casos) | Total Prevalencia % (N) | p valor        |
|--|-----------|---------------------------|-----------|---------------------------|-----------|-------------------------|----------------|
| TOTAL  | 235       | 27,2                      | 104       | 28,8                      | 339       | 27,7                    | 0,8937         |
| <b>CARGA VIRAL (copias/ml)</b>                 |           |                           |           |                           |           |                         |                |
| <40  | 120       | 25,8 (31)                 | 55        | 29,0 (16)                 | 175       | 26,9 (47)               | 0,7874         |
| 40-400   | 19        | 42,1(8)                   | 9         | 33,3 (3)                  | 28        | 39,3 (11)               | 0,3556         |
| >400   | 96        | 69,4 (25)                 | 40        | 30,6 (11)                 | 136       | 26,5 (36)               | <b>0,0002*</b> |
| <b>RECUESTO LTCD4 (células/mm<sup>3</sup>)</b> |           |                           |           |                           |           |                         |                |
| Estadio 1 (>500)                               | 117       | 27,3 (32)                 | 50        | 30,0 (15)                 | 167       | 28,1 (47)               | 0,7911         |
| Estadio 2 (200-499)                            | 62        | 25,8 (16)                 | 33        | 33,3 (11)                 | 95        | 28,4 (27)               | 0,4347         |
| Estadio 3 (< 200)                              | 56        | 28,6(16)                  | 21        | 19,0 (4)                  | 77        | 22,0 (20)               | 0,1939         |

\*Hombres vs mujeres

(células/mm<sup>3</sup>) y porcentuales relativos (%) de la población de linfocitos (L) totales CD45+ (*fenotipo CD45+*), LT totales (*fenotipo CD3+/CD45+*), LT citotóxicos (*fenotipo CD3+CD8+/CD45+*), LT colaboradores (*fenotipo CD3+CD4+/CD45+*) y LT dobles positivos (*fenotipo CD3+CD4+CD8+/CD45+*).

#### - Clasificación de pacientes con infección de VIH.

Los pacientes se clasificaron de acuerdo a las recomendaciones de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, USA)<sup>28</sup>. Según recuento de LTCD4, se clasifican en: Estadio 1,  $\geq 500$  células/mm<sup>3</sup>; Estadio 2, 200-499 células/mm<sup>3</sup> y Estadio 3, <200 células/mm<sup>3</sup>. Los datos sobre la carga plasmática de ARN viral de los pacientes se obtuvieron de los registros Tharsis-It. Se consideró la carga viral teniendo en cuenta tres grupos medidos en copias/ml: <40, 40-400 y >400<sup>29</sup>.

#### ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Se realizó estadística descriptiva e inferencial con el programa MedCalc Statistical Software versión 10.2.0.0. Para analizar relaciones entre variables se realizaron las pruebas de Chi cuadrado y OR (*odds ratio*). Un p-valor <0,05 se consideró estadísticamente significativo.

## RESULTADOS

#### CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

En este estudio se analizaron 339 pacientes con diagnóstico de VIH que asistieron al Hospital Rawson (Córdoba) durante el año 2018. La **Figura 1** muestra las características demográficas de la cohorte de pacientes. La población se categorizó según rango etario: de 16-26 años correspondió al 18% (60 pacientes); 27-36 años, 34% (116 pacientes); 37-46 años, 29% (100 pacientes); 47-56 años, 12% (42 pacientes); 57-66 años, 6% (19 pacientes); y finalmente, en el segmento de 67-76 años el 1% (2 pacien-

tes) (**Figura 1A**). Se puede observar que el mayor grupo de individuos se encontró en la franja etaria comprendida entre los 27 y 46 años. Respecto a la distribución por sexo (**Figura 1B**), la prevalencia de VIH fue más elevada en hombres con un total de 69% (235 pacientes) y 31% en mujeres (104 pacientes).

Para el análisis según lugar de procedencia se clasificaron, de acuerdo a los datos recopilados en los registros clínicos, en: a) Córdoba capital, b) Interior, considerándose así las localidades restantes de la provincia de Córdoba y c) Otros, incluyendo en este grupo al resto de las provincias de Argentina y pacientes procedentes de Brasil (**Figura 1C**). Interesantemente, de los diferentes departamentos de la provincia de Córdoba, el mayor número de casos provino de Cruz del Eje y de Villa María del departamento General San Martín (19,05 y 14,30% respectivamente). Con relación a la distribución geográfica y al sexo de los pacientes (**Figura 1D**), el 64% (216 pacientes) correspondió al sexo masculino y con residencia en Córdoba capital, comparado con el 5% (16 pacientes) provenientes del Interior. En esta cohorte solo el 1% (3 pacientes) procedía de otras provincias (La Pampa y Salta), y el paciente restante de Brasil. Con respecto a las mujeres, se observó que el 29% (99 pacientes) residían en Córdoba capital, y solo el 1% (5 pacientes) en el Interior; no se registraron casos procedentes de otros países.

#### SEROPREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR T. GONDII EN PACIENTES VIH+

En esta cohorte de pacientes se determinó la presencia de Acs específicos para *T. gondii* con el fin de establecer la prevalencia de esta infección parasitaria en individuos VIH+. Se evaluaron Acs específicos de isotipos IgG e IgM (**Tabla 1**); se observó que en la población total 28% (n=94) de estos pacientes presentaron Acs de tipo IgG anti *T. gondii*, mientras que 72% de ellos (n=245) fueron seronegativos.

**TABLA 3.** Distribución de pacientes VIH+ seropositivos para toxoplasmosis según el estadio la enfermedad y la relación entre de LTCD4 y LTCD8

| Estadio          | Hombres seropositivos |               | Mujeres seropositivos |               | Total seropositivos |               | p valor            |
|------------------|-----------------------|---------------|-----------------------|---------------|---------------------|---------------|--------------------|
|                  | N (casos)             | Prevalencia % | N (casos)             | Prevalencia % | N (casos)           | Prevalencia % |                    |
| <b>TOTAL</b>     | 64                    | 100           | 30                    | 100           | 94                  | 100           | 0,9436             |
| <b>Estadio 1</b> | 32                    |               | 15                    |               | 47                  |               |                    |
| LTCD4/CD8<I      | 22                    | 68,8          | 6                     | 40            | 28                  | 59,6          | <b>0,007*</b>      |
| LTCD4/CD8>I      | 10                    | 3,2           | 9                     | 60            | 19                  | 40,4          | <b>&lt;0,0001*</b> |
| <b>Estadio 2</b> | 16                    |               | 11                    |               | 27                  |               |                    |
| LTCD4/CD8<I      | 12                    | 75            | 10                    | 91            | 22                  | 81,5          | 0,244              |
| LTCD4/CD8>I      | 4                     | 25            | 1                     | 9             | 5                   | 18,5          | <b>0,01*</b>       |
| <b>Estadio 3</b> | 16                    |               | 4                     |               | 20                  |               |                    |
| LTCD4/CD8<I      | 16                    | 100           | 4                     | 100           | 20                  | 100           | 0,9436             |
| LTCD4/CD8>I      | 0                     | 0             | 0                     | 0             | 0                   | 0             |                    |

Estadio de la Enfermedad Según CDC: Estadio 1 (LTCD4 >500 células/ml); Estadio 2 (LTCD4= 200-499células/ml); Estadio 3 (LTCD4 <200 células/ml). \* Hombres vs mujeres.

En el grupo de individuos en estudio no se detectaron pacientes con Acs IgM anti *T. gondii*.

La presencia de Acs IgG anti *T. gondii* también se analizó según los parámetros demográficos incluidos en este estudio (Tabla 1). En los pacientes de sexo masculino la prevalencia de la infección fue de 27,2% (n=64), mientras que para el sexo femenino fue 28,8% (n=30); no se observaron diferencias significativas cuando ambos grupos se compararon.

La prevalencia de toxoplasmosis según rango etario y sexo presentó valores que oscilaron entre 20-30%, para la mayoría de los rangos a excepción de los pacientes de entre 47-56 años (50 vs. 57,1%). En el último rango (n=2) no se detectaron Ac anti *T. gondii*. Cuando los valores de seroprevalencia entre los distintos sexos se compararon, no se observaron diferencias significativas entre los grupos. La seroprevalencia total en los distintos rangos fue más homogénea y reflejó el comportamiento descripto. Respecto a la procedencia y sexo de los pacientes VIH+, se observaron valores similares de seroprevalencia para ambos sexos en individuos provenientes de Córdoba capital (26,4 vs. 27,3%). En pacientes del interior, la prevalencia fue de 31,3% en hombres y aunque el número de mujeres infectadas fue bajo (n=5) todas presentaron Acs anti *T. gondii* (100%). De este modo la prevalencia total en pacientes del interior resultó más elevada (47%) que para el promedio de los casos estudiados, observándose una diferencia significativa entre hombres y mujeres (p<0,05). Para los pacientes provenientes de otros lugares (hombres n=3) la prevalencia fue 66,7%.

#### SEROPREVALENCIA DE LA INFECCIÓN POR T. GONDII EN PACIENTES VIH+ EN DIFERENTES ESTADIOS DE LA ENFERMEDAD Y CON DIFERENTE CARGA VIRAL

Se analizó la prevalencia de la infección por *T. gondii* teniendo en cuenta parámetros bioquímicos predictores de severidad en los pacientes VIH+ como son la carga viral y el valor de LTCD4 circulantes. Los individuos con VIH se clasificaron en Estadios 1, 2 y 3 de acuerdo al criterio de los CDC<sup>23</sup> y en tres rangos de acuerdo a la carga viral: <40, 40-400 y >400 copias/ml. La seroprevalencia se analizó según el sexo de los pacientes y en la población total (Tabla 2). En la población total fluctuó entre 26,5-39,3% según la carga viral detectada, correspondiendo el mayor porcentaje a individuos con carga viral entre 40-400 copias/ml. Respecto a la seroprevalencia y el sexo de los pacientes, solo se observó diferencia significativa cuando la carga viral fue mayor a 400 copias/ml (p=0,0002).

En relación con los estadios de severidad de la enfermedad, los valores totales de seroprevalencia en los distintos grupos de pacientes oscilaron entre 22-28,4%. Al comparar los valores obtenidos entre los distintos sexos no se observaron diferencias significativas; sin embargo, la mayor variación porcentual se detectó en los pacientes en Estadio 3 (19 vs. 28,6%). En los individuos del Estadio 3 se determinó la asociación entre carga viral y seroprevalencia, se obtuvo un OR=34,32 con IC95% de 11,74-100,3 (p<0,001).



**TABLA 4.** Análisis de coinfecciones asociadas a toxoplasmosis en individuos con diferentes estadios de infección por VIH.

| Estadios de enfermedad | N (casos) | TOTAL | Toxoplasmosis y Chagas<br>Prevalencia % (N) | p valor | Toxoplasmosis y sífilis<br>Prevalencia % (N) | p valor | Toxoplasmosis y hepatitis<br>Prevalencia%(N) | p valor |
|------------------------|-----------|-------|---|---------|--|---------|--|---------|
| Estadio 1              | 167       | 28,1  | -   |         | 9,58 (16)                                    | <0,005  | 2,99 (5)                                     | <0,0001 |
| Estadio 2              | 95        | 28,4  | 1,05 (1)                                    | <0,0001 | 5,26 (5)                                     | <0,005  | 0  |         |
| Estadio 3              | 77        | 22    | 1,05 (1)                                    | <0,0001 | 9,09 (7)                                     | <0,005  | 1,05 (1)                                     | <0,0001 |

Estadio de la Enfermedad Según CDC: Estadio 1 (LTCD4 >500 células/ml; Estadio 2 (LTCD4= 200-499células/ml); Estadio 3 (LTCD4 <200 células/ml).

### DISTRIBUCIÓN DE PACIENTES VIH+ SEROPOSITIVOS PARA TOXOPLASMOSIS SEGÚN EL ESTADIO LA ENFERMEDAD Y LA RELACIÓN ENTRE DE LTCD4 Y LTCD8

Con la implementación del TARV, un gran número de pacientes con VIH logra la recuperación de células T CD4 y la supresión viral. Sin embargo, persiste una disfunción inmunológica y tanto la mortalidad como el riesgo de sufrir comorbilidades siguen siendo elevados. Es por ello que el cociente entre LTCD4 y los LTCD8 (LTCD4/CD8) se plantea como un marcador del estado inmunológico y del riesgo de padecer complicaciones<sup>30,31</sup>.

De los pacientes VIH+ seropositivos para toxoplasmosis de esta cohorte, el 92,5% (87) de ellos presentaron adherencia a TARV; mientras que el 7,5% (7) restante corresponde a pacientes que nunca recibieron tratamiento o bien lo discontinuaron, es decir, sin adherencia a TARV. La **Tabla 3** muestra la distribución de los individuos VIH+ seropositivos para toxoplasmosis clasificados de acuerdo a los 3 estadios de severidad de la enfermedad y en función de la relación LTCD4/CD8 (<1 o >1) para cada estadio. En la cohorte en estudio, el mayor porcentaje de pacientes en cada estadio se observó en los grupos en los que el cociente LTCD4/CD8 fue menor que 1, señalando la importancia de la relación entre este parámetro y la presencia de Acs dirigidos contra el parásito. Además, tanto en el Estadio 1 como en el Estadio 2 se pudo apreciar diferencia estadísticamente significativa cuando los valores obtenidos para hombres y mujeres fueron comparados (**Tabla 3**). En el Estadio 3, se observó que el 100% de los individuos presentó una relación LTCD4/CD8 menor que 1, siendo estos pacientes los más susceptibles a desarrollar eventos asociados a SIDA y no SIDA<sup>32,33</sup>.

### COINFECCIONES ASOCIADAS A TOXOPLASMOSIS EN INDIVIDUOS CON DIFERENTES ESTADIOS DE INFECCIÓN POR VIH

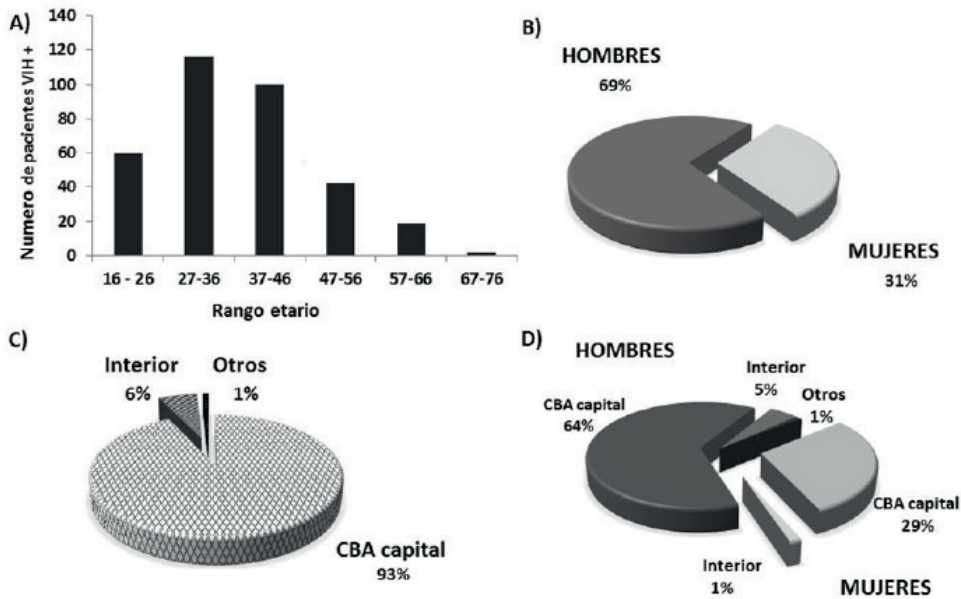
Finalmente, en los pacientes VIH+ seropositivos para *T. gondii* se evaluó la presencia de otras coinfecciones, tales como enfermedad de Chagas, sífilis y hepatitis B (**Tabla 4**). La mayor prevalencia se detectó en pacientes con sífilis, con un rango entre el 5,26-9,58%, y diferencia estadísticamente significativa en los 3 estadios de la enfermedad. La asociación con la enfermedad de Chagas, de muy baja prevalencia, se detectó en los Estadios 2 y 3 de la infección

por VIH, mientras que para hepatitis también resultó baja y no mostró asociación con la severidad.

## DISCUSIÓN

La seroprevalencia de la infección por *T. gondii* varía con las características de la región geográfica, particularidades demográficas de la población residente, factores socioeconómicos y hábitos de vida de los individuos<sup>29</sup>. Hay dos poblaciones consideradas de particular interés debido a las consecuencias que puede provocar esta infección parasitaria, que son las embarazadas y los individuos inmunodeprimidos. Mientras que en nuestro país existen reportes públicos sobre toxoplasmosis congénita<sup>4,34</sup>, el estudio en pacientes con disfunciones inmunes como ocurre durante la infección por VIH es escaso. La toxoplasmosis sintomática en individuos VIH+ se produce frecuentemente como resultado de la reactivación de la infección crónica por este parásito, y el estudio de los Acs específicos es importante en la prevención de patologías más severas que comprometen la sobrevivencia de esta población vulnerable<sup>35</sup>. Un metaanálisis que incluyó 25.989 personas VIH+ provenientes de 74 estudios efectuados en 34 países determinó que la prevalencia de la coinfección por *T. gondii* fue 35,8%<sup>28</sup>. Otro estudio internacional<sup>36</sup> reportó que la prevalencia fue mayor en el norte de África y Oriente Medio (60,7%), y en los países de bajos ingresos (54,7%) en comparación con los de países de ingresos medios (34,2%) o de ingresos altos (26,3%).

El presente estudio incluyó 339 pacientes VIH+ y se determinaron Acs IgG e IgM anti *T. gondii*, la existencia de correlación entre el nivel de LTCD4 circulantes, carga viral, relación LTCD4/CD8 y la presencia de otras coinfecciones. Se identificó una seroprevalencia global de 27,8%, siendo todos los Acs de tipo IgG, indicando la presencia de una respuesta de memoria frente a la infección crónica por este parásito. En esta cohorte, no se detectaron Acs indicadores de infección actual o reciente. La seroprevalencia fue independiente del sexo y, a diferencia de otros reportes, no detectamos un aumento de la infección por *T. gondii* asociada al envejecimiento<sup>37</sup>. Otro dato particular fue la elevada seropositividad en pacientes VIH+ del Interior provincial, probablemente relacionado con una menor adherencia a los protocolos de control y seguimiento de la infección de VIH.



**Figura 1.** Características demográficas de la cohorte de pacientes. Los datos corresponden a 339 pacientes con VIH reclutados en el período enero-diciembre del año 2018. A) Población categorizada según rango etario. B) Distribución de la población según sexo. C) Distribución de la población según su procedencia, considerando Córdoba capital, Interior (resto de las localidades de Córdoba) y Otros (resto de las provincias argentinas y Brasil). D) Distribución poblacional según sexo y procedencia. CBA: Córdoba; Interior: localidades de la provincia de CBA; Otros: Provincias argentinas y otros países.

En nuestro país el *Consortio Argentino de Toxoplasmosis Congénita* reporta de manera periódica la seroprevalencia de toxoplasmosis en mujeres embarazadas<sup>4,34</sup>. Para el año 2020, este estudio señaló una prevalencia para la provincia de Buenos Aires de 51,7%, la Ciudad Autónoma de Buenos Aires de 47,3%, la provincia de Santa Fe 42,2% y la provincia de Chaco de 23,8%<sup>34</sup>. Estos datos, más allá de aportar valiosa información sobre poblaciones en las cuales la infección por *T. gondii* presenta complicaciones severas, resaltan la importancia de realizar estudios que evidencien la prevalencia real de la asociación VIH/SIDA/toxoplasmosis en otras provincias argentinas.

Durante la infección por VIH, la detección del ARN viral es indicativa de la actividad de replicación del virus y la carga de la infección; el recuento de LTCD4 permite determinar el estado de deterioro del sistema inmune del hospedador<sup>38</sup> y la relación LTCD4/CD8 constituye un marcador clínico e inmunológico de severidad y del riesgo de padecer complicaciones<sup>30,31</sup>. La implementación de terapias antirretrovirales efectivas logra disminuir la carga viral y también tienen beneficios en términos de mejoría clínica e inmunológica<sup>38,39</sup>. Sin embargo, también se reportó que pacientes en Estadios 2 y 3 de la enfermedad presentan dificultad en el control de la replicación del virus, ya sea porque generan resistencia a los antirretrovirales o porque su estado inmunológico se ve muy

comprometido, con una marcada disminución de la relación LTCD4/CD8, y aun cuando se logre un descenso en la carga viral, los niveles de LTCD4 permanecerán disminuidos<sup>38,40</sup>. En la cohorte en estudio, los pacientes con carga viral detectable presentaron una seroprevalencia de la infección con *T. gondii* que osciló entre 39,3-26,9%, evidenciando valores muy incrementados en varones VIH+ con carga viral >400 copias/ml. El análisis efectuado en relación al estatus inmune de los individuos VIH+ correspondientes a los Estadios 1, 2 y 3 de la enfermedad no reveló cambios muy marcados en la seroprevalencia en varones VIH+. La reactivación de la infección latente por *T. gondii* y evolución a la encefalitis toxoplásmica está asociada al avanzado deterioro inmune del paciente<sup>11,17,18</sup>. En la cohorte de pacientes evaluada, y en concordancia con los datos reportados por otras investigaciones, se observó una elevada asociación entre carga viral, recuento de LTCD4 y seroprevalencia de toxoplasmosis en el grupo de pacientes con mayor inmunocompromiso (Estadio 3) y elevada carga viral. El análisis efectuado sobre el grupo de individuos VIH+ seropositivos para *T.gondii* permitió establecer en cada estadio de la enfermedad que el mayor número de pacientes se concentró en los grupos en los cuales la relación entre LTCD4/CD8 fue menor que 1. La inclusión de este parámetro también evidenció que la totalidad de los pacientes seropositivos para toxoplasmosis se agru-

pó en el estadio más severo la enfermedad, con desbalance desfavorable entre las poblaciones linfoides y de peor pronóstico. En este sentido, estos resultados también reflejan que independientemente del estadio de la infección viral, si el cociente LTCD4/CD8 es bajo o persistentemente bajo, el riesgo a la reactivación de la toxoplasmosis es mayor. Este factor se ha asociado a morbimortalidad por complicaciones definitivas de SIDA y no definitivas de SIDA<sup>32,33</sup>. En esta cohorte, 70 individuos de un total de 94 pacientes, aproximadamente el 75%, mostraron Acs tipo IgG específicos para *T. gondii*. Siendo estos Acs indicadores de respuesta de memoria y en base a las estrategias de sobrevivencia y de evasión de la respuesta inmune desplegadas por este parásito<sup>11,17,18</sup>, el deterioro del estatus inmunológico del huésped favorece la reactivación de las formas latentes del parásito, su diseminación y la aparición de las severas manifestaciones cerebrales y oculares descriptas<sup>13-16</sup>. Finalmente, con respecto a las otras coinfecciones reportadas en estos pacientes como Chagas, sífilis y hepatitis B, y su asociación a la toxoplasmosis, la prevalencia en la cohorte de pacientes en estudio fue baja. Los valores más elevados se observaron en toxoplasmosis asociada a sífilis en

esta población VIH+, aportando evidencia epidemiológica de la presencia de infecciones asociadas en esta población vulnerable<sup>38</sup>.

## CONCLUSIÓN

Los estudios de seroprevalencia de la infección por *T. gondii* en individuos infectados VIH+ concurrentes al Hospital G. Rawson en la Ciudad de Córdoba demostraron una seroprevalencia de 27,7%, con Acs de tipo IgG, indicando presencia de memoria inmunológica frente a este parásito. La existencia de correlación entre el nivel de LTCD4 circulante, carga viral y la infección por *T. gondii* mostró una fuerte asociación en estadios avanzados de la enfermedad. Los resultados también reflejan que independientemente del estadio de la infección viral, una baja relación LTCD4/CD8 estuvo asociada a una mayor seroprevalencia. El riesgo a formas severas de infección por este parásito y sus consecuencias para el paciente inmunodeprimido refuerza la importancia de las determinaciones serológicas para una profilaxis adecuada y un tratamiento temprano.

## BIBLIOGRAFÍA

- Mimica F, Muñoz-Zanzi C, Torres M, Padilla O. Toxoplasmosis, zoonosis parasitaria prevalente en Chile: recuento y desafíos. Revista chilena de infectología. 2015; 32:541-9. doi: org/10.4067/S0716-10182015000600008.
- Foroutan M, Rostami A, Majidiani H; Riahi SM, Khazaei S, Badri M, Yousefi E. A systematic review and meta-analysis of the prevalence of toxoplasmosis in hemodialysis patients in Iran. Epidemiol Health. 2018; Apr 23; 40: e2018016. doi: 10.4178/epih.e2018016.
- NourollahpourShiadeh M, Rostami A, Pearce BD, Gholipourmalekabadi M, Newport DJ, Danesh M, Mehravar S, Seyyedtabaei SJ. The correlation between Toxoplasma gondii infection and prenatal depression in pregnant women. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2016 Nov;35(11):1829-1835. doi: 10.1007/s10096-016-2734-5.
- Durlach R, Freuler C, Messina M, Freilij H, Gonzalez Ayala S, Venturini MC, Kaufer F, García F, Ceriotta M, Pardini L, Nadal M, Ortiz de Zárate M, Schneidder V, Mayer-Wolf M, Jacob N, Abuin JC, Altech J, Fiameni F, Salomon C, Ledesma B, Guarnera E. Consenso Argentino de Toxoplasmosis Congénita 2020-Medicina (Buenos Aires) 2021; 81: 257-268. doi: PMID/33906145.pdf.
- Dávila V, Roncancio-Villamil G, Correa LA, Restrepo C, Madrid CA, González JM. Disseminated toxoplasmosis in a heart transplant patient despite co-trimoxazole prophylaxis: A case report. Biomedica. 2017 Sep 1;37(3):303-307. doi: 10.7705/biomedica.v37i3.3189. PMID: 28968006.
- Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LMM. Toxoplasma gondii: from animals to humans. Int J Parasitol. 2000; 30: 1217-1258. doi: 10.1016/s0020-7519(00)00124-7.
- Pinto Ferreira F, Teles Caldart E, Kuhn SbruzziPasquali A, Mitsuoka-Breganó R, Lemos Freire R, Navarro IT. Patterns of Transmission and Sources of Infection in Outbreaks of Human Toxoplasmosis Emerging Infectious Diseases. December 2019; Vol. 25, No. 12.
- Pappas G, Roussos N, Falagas ME. Toxoplasmosis snapshots: Global status of Toxoplasma gondii seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. Int J Parasitol 2009; 39: 1385-1394. doi: org/10.1016/j.ijpara.2009.04.003.
- Basavaraju A. Toxoplasmosis in HIV infection: An overview. Tropical Parasitology. 2016 Jul-Dec;6(2):129-135. DOI: 10.4103/2229-5070.190817. PMID: 27722101; PMCID: PMC5048699.
- Khan IA; Hwangy SJ; Moretto M. Toxoplasma gondii: CD8 T cells cry for CD4 help. Front Cell Infect Microbiol. 2019; 9, 136. doi.org/10.3389/fcimb.2019.00136.
- Ford N, Shubber Z, Meintjes G, Grinsztejn B, Eholie S, Mills EJ, Davies MA, Vitoria M, Penazzato M, Nsanzimana S, Frigati L, O'Brien D, Ellman T, Ajose O, Calmy A, Doherty M. Causes of hospital admission among people living with HIV worldwide: a systematic review and meta-analysis. Lancet HIV 2015 Oct; 2(10):e438-44. doi: 10.1016/S2352-3018(15)00137-X.
- De la Torre, A., Gómez-Marín, J. (2020) Disease of the Year 2019: Ocular Toxoplasmosis in HIV-infected Patients, Ocular Immunology and Inflammation, 28:7, 1031-1039, DOI: 10.1080/09273948.2020.1735450
- Muñoz, J.C., Juárez, C.P., Luna, J.D. et al. The Importance of Specific IgG and IgE Autoantibodies to Retinal S Antigen, Total Serum IgE, and sCD23 Levels in Autoimmune and Infectious Uveitis. J Clin Immunol 19, 215-222 (1999). doi: org/10.1023/A:1020516029883.
- Romero-Piffguer MD, Ferrero M, Iribarren P, Gea S, Ontivero S, Luna JD, Muñoz JC, Bevoló G, Juárez CP. Inflammatory arthritic process, iridocyclitis and immune response to articular and ocular antigens in Wistar rats injected with T. gondii trophozoites. J Autoimmun. 1999 May;12(3):199-208. doi: 10.1006/jaut.1998.0270.
- Tenter AM, Heckeroth AR, Weiss LM. Toxoplasma gondii: from animals to humans. Int J Parasitol 2000; 30: 1217-58.



16. Matta SK, Rinkenberger N, Dunay IR, Sibley LD. Toxoplasma gondii infection and its implications within the central nervous system. *Nat Rev Microbiol.* 2021 Jul;19(7):467-480. doi: 10.1038/s41579-021-00518-7. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33627834.
17. Flegr J, Prandota J, Sovičková M, Israili ZH. Toxoplasmosis--a global threat. Correlation of latent toxoplasmosis with specific disease burden in a set of 88 countries. *PLoS One.* 2014 Mar 24; 9(3):e90203. doi: 10.1371/journal.pone.0090203. eCollection 2014.
18. Ayoade F, Joel Chandranesan AS. HIV-1 Associated Toxoplasmosis. 2021 Sep18. In: StatPearls. doi: ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441877.
19. Organización mundial de la Salud. Infección por el VIH. 2022; doi: who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids.
20. Adaszko A, Barletta J, Biscay A, Caiaffa D, Ceriotta M, Cochon N, Elbert G, Franco G, Gaiano A, Katz N, Latorre E, Martini S, Maulen S, Malvina Mendizabal EM, Natiello M, Nuñez F, Recchi J, Rojas Machado P, Santamaria C, Sarabia MI, Sequeira S, Suarez Ornan ML. Recomendaciones para el inicio del tratamiento antirretroviral en adultos con infección por VIH-1. Resumen para equipos de salud. 2021; Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Ministerio de la Salud Argentina. doi: bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-08/recomendaciones-para-el-inicio-del-tratamiento-antirretroviral-en-adultos-con-infeccion-por-VIH-1.pdf.
21. Sasai M, Pradipta A, Masahiro Y. Host immune responses to Toxoplasma gondii. *Int Immunol.* 2018 Mar 10; 30(3):113-119. doi: 10.1093/intimm/dxy004.
22. Ministerio de la Salud Argentina. Boletín 38. Respuesta al VIH y las ITS en la Argentina. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Año XXIV-Diciembre de 2021. doi: https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2021-12/Boletín-38-Respuesta-al-VIH-ITS-Argentina.pdf.
23. Bouzas MB, Cudola A, Salomón H. Propuesta sobre nuevos algoritmos de diagnóstico de VIH, Dirección de Sida y ETS, Ministerio de Salud de la Nación y Organización Panamericana de la Salud, Buenos Aires. 2013. doi: bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2018-10/0000001183cnt-2018-01-23\_cuadernillo-algoritmo-diagnostico-vih-2016.pdf
24. Ministerio de Salud Argentina. Recomendaciones para el inicio del tratamiento antirretroviral en adultos con infección por VIH-1. Resumen para equipos de salud. Dirección de Respuesta al VIH, ITS, Hepatitis Virales y Tuberculosis. Edición 2021.pág 4.
25. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Chagas algoritmo: Prevención, diagnóstico y tratamiento de la transmisión vertical del Tripanosoma Cruzy. doi: Algoritmo\_Chagas\_1er Nivel Atención 2022.
26. Ministerio de Salud y Desarrollo Social. Chagas: Guía para el equipo de Salud, 3 edición. 2018. doi: Chagas-Guía-para-equipos-de-salud-3era-edición-2018.pdf
27. Ministerio de Salud y desarrollo social. Dirección de SIDA, ETS, Hepatitis y TBC. Diagnóstico y tratamiento de sífilis. Recomendaciones para los equipos de salud. 2019. doi: 2019-08-30\_guia-sifilis.pdf.
28. Díaz Torres HM, Lubián Caballero AL. Definición de caso y clasificación de la infección por VIH y SIDA. *Rev Cubana Med* 1998; 37(3):157-65.
29. Liu L, Liu LN, Wang P, Lv TT, Fan YG, Pan HF. Elevated seroprevalence of Toxoplasma gondii in AIDS/HIV patients: A meta-analysis. *Acta Trop.* 2017 Dec; 176:162-167. doi: 10.1016/j.actatropica.2017.08.001.
30. Zhabokritsky A, Szadkowski L, Cooper C, Loutfy M, Wong A, McClean A, Hogg RS, Walmsley SL; Colaboración de la Cohorte de Observación Canadiense (CANOC). Aumento de la normalización de la relación CD4: CD8 con la implementación de las pautas actuales de manejo de ART. *J Quimioterapia antimicrobiana.* 2021 11 de febrero; 76 (3): 729-737. doi: 10.1093/jac/dkaa484. PMID: 33249444; PMCID: PMC7879150.
31. Vivanco-Gallego MJ, Okhai H, Perez-Eliás MJ, et al. CD4+CD8+ T-cell Ratio Changes in People with HIV Receiving Antiretroviral Treatment. *Antiviral Therapy.* 2020;25(2):91-100. doi:10.3851/IMP3354.
32. Serrano-Villar S, Sainz T, Lee S a., et al. HIV-infected individuals with low CD4/CD8 ratio despite effective antiretroviral therapy exhibit altered T cell subsets, heightened CD8+ T cell activation, and increased risk of non-AIDS morbidity and mortality. *PLoS-Pathog* 2014; 10:e1004078.
33. Mussini C, Lorenzini P, Cozzi-Lepri A, et al. CD4/CD8 ratio normalisation and non-AIDS related events in individuals with HIV who achieve viral load suppression with antiretroviral therapy : an observational cohort study. *Lancet HIV* 2015; 2:e98-106
34. Durlach R, Freuler C, Messina M, Freilij H, Gonzalez Ayala S, Venturini MC, Kaufer F, García F, Ceriotta M, Pardini L, Nadal M, Ortiz de Zárate M, Schneider V, Mayer-Wolf M, Jacob N, Abuin JC, Altech J, Fiameni F, Salomon C, Ledesma B, Guarnera E. Artículo Especial Consenso Argentino de Toxoplasmosis Congénita. Asociación Argentina de Zoonosis. ISSN 0025-7680 Medicina (B Aires). 2008; 68(1):75-87.
35. Robert-Gangneux F, Darde ML. Epidemiology of and Diagnostic Strategies for Toxoplasmosis. *Clin Microbiol Rev.* 2012 Apr;25(2):264-96. doi: 10.1128/CMR.05013-11.
36. Wang ZD, Wang SC, Liu HH, Ma HY, Li ZY, Wei F, Zhu XQ, Liu Q. Prevalence and burden of Toxoplasma gondii infection in HIV-infected people: a systematic review and meta-analysis. *Lancet HIV.* 2017 04; 4(4):e177-e188. doi: org/10.1016/S2352-3018(17)30005-X.
37. Walle F, Kebede N, Tsegaye A, Kassa T. Seroprevalence and risk factors for Toxoplasmosis in HIV infected and non-infected individuals in Bahir Dar, Northwest Ethiopia. *Parasites Vectors* 6, 15 (2013). doi: org/10.1186/1756-3305-6-15
38. Noda Albelo AL, Vidal Tallet LA, Pérez Lastre JE, Cañete Villafraña R. Interpretación clínica del conteo de linfocitos T CD4 positivos en la infección por VIH. *Revista cubana medicina* vol.52, n.2, pp.118-127. ISSN 0034-7523.Ciudad de la Habana abr.-jun. 2013.
39. Kral A, Wolff M, Villalobos H, Segovia C, Cortés CP. Evolución virológica de pacientes con infección por VIH que inician tratamiento antirretroviral con carga viral basal muy elevada. *Rev Chilena Infectol.* 2021 diciembre; 38 (6): 783-789. doi: 10.4067/s0716-10182021000600783.
40. Silveira MP, Silveira CP, Guttier MC, Page K, Moreira LB. Respuesta inmune y virológica a largo plazo en pacientes infectados por el VIH que reciben terapia antirretroviral. *J ClinPharmTher.* 2016 diciembre; 41 (6): 689-694. doi: 10.1111/jcpt.12450.