

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/262630437>

Toxoplasmosis y embarazo

Article in *Revista de obstetricia y ginecologia de Venezuela* · September 2010

CITATIONS

5

READS

677

5 authors, including:



Linder Diaz

University of the Andes (Venezuela)

21 PUBLICATIONS 28 CITATIONS

SEE PROFILE



Belkys Zambrano

University of the Andes (Venezuela)

18 PUBLICATIONS 11 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



Ultrasound in gynecology and obstetrics [View project](#)



OVARIAN CANCER [View project](#)

Toxoplasmosis y embarazo

Drs. Linder Díaz*, Belkys Zambrano*, Germán Chacón**, Brs. Ana Rocha***, Santiago Díaz****

INTRODUCCIÓN

La toxoplasmosis es la zoonosis más frecuente en los humanos. Esta parasitosis causada por un protozoo conocido como *Toxoplasma gondii*, presenta riesgo de transmisión vertical al feto en una primoinfección durante la gestación, la cual puede producir morbimortalidad significativa en el feto y recién nacido con posibles secuelas a largo plazo en niños y adultos (1-5).

Esta enfermedad infectocontagiosa, puede producir manifestaciones clínicas en los recién nacidos, las cuales van desde la típica tétrada de Sabin (coriorretinitis, hidrocefalia, calcificaciones y retardo psicomotor) a un cuadro visceral (hepatoesplenomegalia, ictericia), sepsis o totalmente inespecífico (6). Estas son solo algunas de las razones por las cuales en mucho tiempo esta infección ha generado y sigue generando mucha preocupación y temor entre las gestantes y sus familiares, que incluso en muchas oportunidades el médico no logra disiparlas.

Nos preocupa al observar lo frecuente de los reportes de algunos laboratorios, que solo se resumen en "Test para toxoplasmosis positivo o negativo", sin precisar el o los anticuerpos que se determinó en cada caso, la concentración de estas inmunoglobulinas en suero materno y la técnica de laboratorio que se utilizó para tal determinación. Mucho más angustiante es darnos cuenta de que a pesar de lo impreciso de

estos resultados, se decida en algunos de estos casos diagnosticar o no diagnosticar y tratar o no tratar a la paciente.

Es así como surge el estímulo para la realización de esta revisión y preguntarnos: ¿Estaremos tratando a todas aquellas pacientes que lo requieran, y se están medicando las que no lo ameriten? ¿La educación preventiva se estará aportando de la mejor manera? ¿Se logra disminuir el miedo de consecuencias indeseables en el feto y recién nacido de aquellas pacientes que lo refieren y no se justifica tal temor?

AGENTE CAUSAL

El *Toxoplasma gondii* (Nicolle y Manceaux, 1908), recibe su nombre del gondii, un roedor norteafricano en el que se detectó por primera vez (7). Es un parásito protozoo intracelular obligado de la familia *Apicomplexa*, orden *Coccidia*, la cual recibe su nombre por el complejo apical de su citoesqueleto, que también se encuentra en los esporozitos del parásito de la malaria (*Plasmodium*) y del *Cryptosporidium* (8,9). El *T. gondii* es la única especie en su género (10).

Su huésped definitivo son los felinos, siendo el intestino de estos animales el lugar donde ocurre la multiplicación sexual, y los huéspedes intermediarios potenciales son numerosos: humanos, mamíferos no felinos (animales de sangre caliente) y aves (10,11); es tal la diseminación de este parásito por todo el

* Médico Obstetra-Ginecólogo del Centro Clínico Quirúrgico CARALI II. Barquisimeto, Venezuela. Egresado de Universidad de Los Andes.

** Médico Obstetra-Ginecólogo. Profesor Agregado de Universidad de Los Andes. Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida, Venezuela.

*** Estudiante de Pregrado de Decanato de Ciencias de la Salud, Escuela de Medicina "Dr. Pablo Acosta Ortiz", Universidad Centrooccidental "Lisandro Alvarado". Barquisimeto, Venezuela.

**** Estudiante de Pregrado de Decanato de Ciencias Veterinarias, Universidad Centrooccidental "Lisandro Alvarado". Cabudare, Venezuela.

mundo y en múltiples huéspedes potenciales que se ha logrado determinar no solo en animales domésticos o de granja como por ejemplo: cerdos, ovinos, caprinos, bovinos, equinos, perros y pollos, también en animales salvajes desde los canguros australianos hasta los zorros árticos de Noruega, pasando por monos, aves migratorias y diferentes depredadores, entre muchos otros (12-21).

Los ooquistes que se encuentran en las heces de los gatos, tiene forma esferoide, midiendo de 11-15 por 9-11 micras; contienen un par de esporoquistes elipsoidales, conteniendo cada uno cuatro esporozoítos. Los taquizoítos que son las formas virulentas que causan lesiones en los seres humanos (aproximadamente de 2 x 7 micras), son estados asexuales de división rápida; recibe el nombre de pseudoquiste (por no tener envoltura quística) aquella célula del huésped que contiene numerosos taquizoítos, tiene forma de punta de flecha curvada (10-12). Los bradizoítos (forma no virulenta) se diferencian de los taquizoítos en que se dividen lentamente, tienen forma de coma y están rodeados de una verdadera membrana formando un quiste, que parasitan diferentes células del organismo, siendo el estado letárgico o inactivo en huéspedes inmunocompetentes (10-12).

CICLO VITAL, MECANISMO DE INFECCIÓN Y PATOGENICIDAD

El ciclo vital de *T. gondii* consiste en 2 fases (asexual y sexual), la asexual se lleva a cabo en los huéspedes intermedios (animales mamíferos, aves y humanos), donde el crecimiento y división es rápida, en forma de taquizoítos (*in vitro* es de 6-8 horas). Esta forma ovalada o en medialuna de los taquizoítos puede infectar y multiplicarse en casi cualquier célula nucleada aviar o de mamíferos (11). Los taquizoítos se multiplican por repetidas endodogonias dentro de la célula, que es un tipo de división especializada en la cual se da lugar a dos células hijas dentro de su madre, y así sucesivamente hasta ocuparla, cuando la acumulación es entre 64 y 128 taquizoítos, se rompe la membrana materna y siendo liberados al torrente sanguíneo, propagándose por todo el cuerpo comenzando con la enfermedad aguda (parasitemia) (12,22), y es en esta fase que durante la primoinfección en el embarazo se produce la transmisión vertical por paso transplacentario (4).

La respuesta inmune y la transformación de taquizoítos a bradizoítos dentro de la forma quística limitan la fase aguda estableciéndose así la infección crónica (12,23-25). Los quistes se forman

principalmente en los nervios, cerebro, hueso, músculo y miocardio y pueden mantenerse inactivos en el cuerpo por un largo tiempo. En pacientes inmunocomprometidos (SIDA, terapia prolongada con esteroides) la reactivación de los quistes y liberación de bradizoítos puede producir encefalitis aguda (9,10).

La fase sexual se produce en el intestino del huésped definitivo que son los felinos (por ejemplo: gatos domésticos), cuando estos consumen bradizoítos en sus quistes, taquizoítos en sus pseudoquistes y/o los ooquistes en alimentos contaminados, varios millones de ooquistes no esporulados pueden ser liberados en las heces de un gato en los próximos 3 a 20 días, dependiendo del estado de *T. gondii* ingerido (11,12).

Bajo condiciones ambientales favorables los ooquistes pueden esporular en un período de tres semanas (26), pudiendo infectar a humanos y otros huéspedes intermedios. Los ooquistes pueden diseminarse en el ambiente y contaminar agua, suelo, frutas, vegetación y hasta animales herbívoros que consuman plantas contaminadas (9). Algunos estudios han mostrado obtención de ooquistes de suelos (27), pero no así del agua (28,29), sin embargo, existe una investigación muy reciente donde se sugiere que las amibas por su capacidad fagocitaria parecieran jugar un papel muy importante en la acumulación y dispersión de ooquistes de *T. gondii* en ambientes acuáticos, demostrándose que la amiba no impide la transmisión de toxoplasmosis en un modelo experimental de infección marina (30). Los ooquistes se mantienen estables y con resistencia a muchos desinfectantes mientras están en ambientes tibios y húmedos (31), incluso son resistentes al ácido sulfúrico al 2 % (32), pero sobreviven pobremente en climas fríos o áridos (33); sin embargo, en zonas áridas del Estado Lara se encontraron que 5,97 % de las cabras de un total de 10 granjas, presentaban anticuerpos positivos (por hemaglutinación indirecta) para toxoplasmosis (34).

Se conocen tres modos de transmisión: 1) Congénita (transmisión vertical), 2) Por ingestión de carnes contaminadas y 3) Por deglución de ooquistes en el ambiente que contaminan alimentos como los vegetales y las frutas, o por consumo accidental de estos al manipular, jardines, suelos o herramientas contaminadas (12).

El primer paso para la invasión celular consiste en el reconocimiento de un punto de unión por parte del *T. gondii*, gracias a la liberación de proteínas desde organelas especiales involucradas en este proceso invasivo (rhoptries y micronemas) (25,35). Seguido

de la invasión celular, el parásito se aloja dentro de una vacuola derivada de la membrana plasmática de célula huésped (22,36). La actividad móvil del *T. gondii*, se conoce como “deslizamiento”, porque durante el ingreso de este a la célula no se presentan mayores cambios de la forma citológica (37). Como el *T. gondii* es intracelular obligado, su capacidad invasiva juega un papel importante en la virulencia y patogenicidad, siendo el interior de la célula donde encuentra los nutrientes necesarios para su supervivencia y además que allí escapa a la respuesta inmune del huésped (38).

El *T. gondii* presenta tres tipos de linajes genéticos que determinan la virulencia (39,40), demostrándose en modelos animales (ratones) los genotipos: I, II y III; esta no es aún una herramienta diagnóstica en humanos infectados, pero puede estar asociado alguno de estos tipos con lesiones de mayor severidad. Un estudio mostró en pacientes con toxoplasmosis congénita, al usar marcadores de microsatélite y marcadores isoenzimáticos, que la virulencia tipo II predominó con un 84,88 % (86 pacientes) y que el tipo I no pudo ser aislado ni siquiera en pacientes asintomáticos (41,42). En pacientes con SIDA el tipo mayormente aislado es el II; el tipo I y II se ha podido aislar en pacientes con enfermedad congénita; en animales el genotipo mayormente aislado es el III (40).

La infección por *T. gondii* genera una respuesta fuerte y persistente de células T-ayudante-1 (Th1), caracterizada por la producción de citoquinas proinflamatorias como interleukina 12, interferón γ , factor α de necrosis tumoral. La acción combinada de estas tres citoquinas con otros mecanismos inmunológicos protege al huésped contra la rápida replicación de los taquizoítos y posteriores cambios patológicos. Luego de la invasión del enterocito, el *T. gondii* infecta las células presentadoras de antígeno en la lámina propia del intestino e induce una respuesta transitoria y local de Th1 (43,44).

Los linfocitos T CD4+ y CD8+ sensibilizados son citotóxicos para células infectadas con *T. gondii* (45). En las 2 semanas posteriores a la infección se puede detectar: IgG, IgM, IgA e IgE, las cuales actúan como anticuerpos contra muchas de las proteínas del *T. gondii*. La producción de IgA en la superficie de la mucosa gastrointestinal aporta protección contra una reinfección en el huésped (46,47).

EPIDEMIOLOGÍA

La mayoría de las pacientes se infectan de manera inadvertida, sin poderse establecer generalmente la vía específica de transmisión. Las variaciones

en la seroprevalencia de *T. gondii* entre regiones se ha correlacionado con los hábitos de higiene y alimentarios de cada población, las cuales se ubican en zonas de menor salubridad y más populosas. Se encuentra suficiente soporte para pensar que la vía oral es la más importante para el comienzo de la infección (48,49).

Los cerdos de granja que son vendidos para el consumo humano son considerados una importante fuente de infección (14,50,51). Se ha demostrado que insectos coprofágicos como las cucarachas y moscas tiene papel de vector en la diseminación del *T. gondii* (52,53).

Muy recientemente en el año 2010 Jones y Dubey (54) realizaron un análisis que incluyó estudios de todos los continentes del mundo, motivados por una gran epidemia humana relacionada con la contaminación por felinos salvajes de un reservorio de agua municipal en Canadá y a una extensa infección de mamíferos marinos en Estados Unidos, donde plantean considerar la importancia de transmisión por este medio, concluyendo: 1) Los ooquistes de *Toxoplasma gondii* son altamente resistentes a las influencias ambientales, inclusive la congelación, y no se destruyen por tratamientos físicos, ni químicos actualmente aplicados en plantas de tratamiento de agua, entre los que se incluyen cloración, tratamiento con ozono y rayos ultravioleta; 2) No existen métodos de detección rápida de ooquiste en agua, pues se necesitaría examinar grandes volúmenes de agua por filtración o centrifugación y aislamiento de partículas concentradas por separación inmunomagnética para finalmente realizar la detección del parásito por las técnicas ya conocidas; 3) Para eliminar efectivamente el *Toxoplasma gondii* del agua a ingerir, se debe tratar con tintura de yodo al 2 % durante por lo menos 3 horas como método químico o utilizar métodos físicos como filtrado de 1 micra de diámetro y hervir el agua.

Es posible la transmisión del *T. gondii* en órganos trasplantados y reactivación de la infección por su inmunocompromiso esteroide-dependiente; transfusiones de hemoderivados produjeron la enfermedad en pacientes seronegativos para *T. gondii* pero que padecen de SIDA (55-57). Personal de laboratorio ha adquirido la toxoplasmosis por manipulación de agujas, recipientes de vidrio y animales de experimentación contaminados con *T. gondii* (58,59).

El grupo de mujeres embarazadas con mayor riesgo para primoinfección con *T. gondii* son las adolescentes, mayor aun si habitan en ambientes contaminados por animales huéspedes y vehículos

de transmisión de ooquistes (60).

En la actualidad se sugieren otras vías de transmisión del *Toxoplasma gondii*, como es la sexual entre perros domésticos (61).

En Estados Unidos se estudiaron los factores de riesgo epidemiológico en 131 madres de hijos con toxoplasmosis congénita, encontrándose que solo el 48 % de las madres referían estos riesgos epidemiológicos, como son: contacto con gatos, exposición cercana de cacerolas para cocinar, manipulación de jardines, consumo de carnes crudas o poco cocidas, comer con platos o cubiertos que se expusieron a carnes crudas, preparación de carnes crudas, consumo de huevos crudos y lácteos no pasteurizados (62).

En esta revisión no se encontraron estudios que apoyen la transmisión del *Toxoplasma gondii* durante la lactancia, ni transmisión humano-humano.

La prevalencia de toxoplasmosis congénita varía de 1-10 por cada 10 000 nacidos vivos (63,64). En Venezuela la seroconversión durante el embarazo se ha reportado entre 2,6 a 4,7 primoinfecciones toxoplasmósicas por 1 000 embarazos por año, mostrando mayor incidencia que en otros países (65). Rara vez ocurre la infección fetal durante las primeras 8 semanas de gestación (66); pero si la madre siendo inmunocompetente adquiere la primoinfección en los 3 meses previos al embarazo, el feto tiene riesgo de contraerla (67).

La frecuencia de transmisión del *T. gondii* y la severidad de la enfermedad para el feto o recién nacido, están inversamente relacionadas (Figura 1); es decir que a mayor edad gestacional mayor será la posibilidad de transmisión al feto, pero menor será la severidad de la toxoplasmosis en este producto de la concepción (68). El riesgo de infección fetal por trimestre es de 25 % en el 1er trimestre, 54 % en segundo trimestre y tercer trimestre 65 %, en cambio el riesgo de severidad de la enfermedad es de 75 % en primer trimestre, y de 17 % y 0 % para segundo y tercer trimestre respectivamente (69).

La seroprevalencia está presente en todo el mundo, siendo muy variable según la región. En África, específicamente Etiopía se ha reportado 22,9 % (70), a diferencia del 75,2 % de Sao Tome y Príncipe (71). En Europa varía según el país desde 38 % hasta 71 % en Francia (72,73); en Grecia se expresa la media de todo el continente con 51 % (74). Asia presenta áreas con prevalencia importante como lo son India, Malasia y Nepal: 41,8 % a 55,4 % (75), prevalencia discreta como China: 7,9 % a 10,6 % (76,77) y Vietnam: 11,2 % (75), y países con prevalencia casi inexistente como

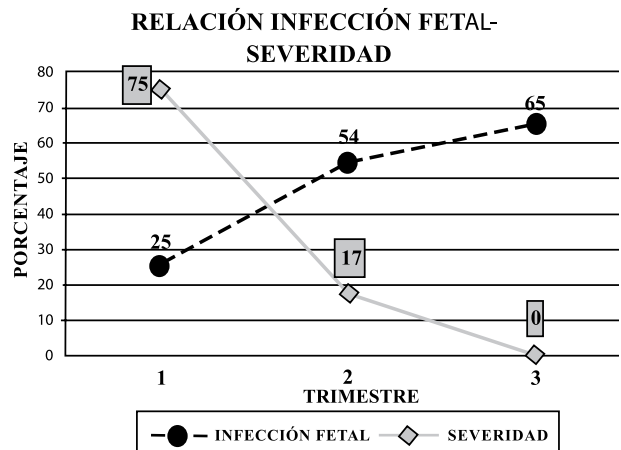


Figura 1. Relación infección fetal - severidad.

Korea: 0,8 % (75).

La prevalencia serológica del continente Americano: Estados Unidos 22,5 % (78), Trinidad y Tobago 39,3 % (79), El Salvador 75 % (78), Brasil 66,3 % (80), Chile 36,2 % (81), Colombia 47,1 % (82).

En Venezuela la seroprevalencia promedio para *T. gondii* es mayor al 50 % demostrado en varios estudios: Estado Zulia 65,57 % (83), Estado Trujillo 69 % (84) y Estado Lara entre 38 % y 43 % (85,86); esta estadística aumenta en poblaciones indígenas (87). Los estudios pioneros en Venezuela realizados por Maekelt y col. (88-91) entre 1970 y 1989, demostraron que la infección toxoplasmósica aumentaba desde la infancia hasta llegar a un 60 % en la edad adulta. Entonces podemos concluir que por lo menos la mitad de las embarazadas venezolanas nos llegan al control prenatal con estado de infección crónica, es decir, sin riesgo para el feto o neonato producto de esta gestación.

A pesar de varias décadas de investigación y seguimiento son pocos los casos publicados de "posible o presunta reinfección", tal cual como se titulan los papers que hacen referencia a esta situación en pacientes con respuesta inmunológica conservada (92-96). Sin embargo, se plantean dos hipótesis posibles en estos casos: 1) La primoinfección por quistes contenidos no producen protección inmunológica contra los ooquistes, debido a que los esporozoítos poseen diferencias antigénicas con los taquizoítos (97,98); 2) La contaminación de la madre por *T. gondii* de genotipo diferente al de la primoinfección, esta posibilidad se plantea en Francia, luego de aislar este parásito en sangre periférica de

un recién nacido con un genotipo muy poco común en Europa pero el cual es muy frecuente en América del Sur y de características más virulentas (99). La reinfección según este último planteamiento ha sido demostrada en modelos experimentales con ratones. Entonces podemos decir que los viajes a otros continentes también pueden ser un factor de riesgo epidemiológico a tomar en cuenta (99).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En la mayoría de las mujeres embarazadas inmunocompetentes, al igual que en niños y adultos la primoinfección se presenta como asintomática (10,57,100,101). Alrededor del 10 % de los casos se manifiesta como una enfermedad autolimitada, con síntomas inespecíficos, parecidos al síndrome de mononucleosis, que en raras ocasiones amerita algún tratamiento (57,100,101). La mayoría de las manifestaciones clínicas características son linfadenopatías aisladas occipitales y/o cervicales, que generalmente son poco dolorosas y no abscedadas y desaparecen en menos de 4-6 semanas (57,101). Se describen linfadenopatías crónicas como forma de presentación de la enfermedad, las cuales pueden permanecer por meses (57). Muy infrecuentes son la miocarditis, polimiositis, neumonías, hepatitis o encefalitis (57).

La habilidad del *T. gondii* de cruzar las barreras biológicas está asociada con la virulencia aguda (102). La patogenicidad y la severidad de las manifestaciones clínicas va a depender de la virulencia del parásito, el sitio de inoculación, la ruta de infección, la competencia de la respuesta inmune del huésped, la integridad de las mucosas y barreras epiteliales del huésped y finalmente de la edad y características genéticas del huésped (12,103).

Un estudio norteamericano demostró que: de 131 madres de hijos con toxoplasmosis congénita, solo la cuarta parte refirió fiebre y linfadenopatías durante la gestación (23 % y 27 % respectivamente), el 52 % de estas madres negaron haber presentado algún síntoma durante el embarazo (62).

En pacientes inmunocomprometidos, como SIDA y receptores de trasplante de órganos, la enfermedad se presenta en la mayoría de las veces como muy sintomática, e incluso puede ocurrir reactivación de la infección crónica. El sistema nervioso central es el lugar más afectado en estos pacientes, expresándose este daño como alteraciones del lenguaje y hemiparesias, hasta signos cerebelosos y patología neuropsiquiátrica, pasando por déficit neurológico focal, alteraciones de nervios craneales y

sensibilidad. Los signos meníngeos son raros. Estas pacientes pueden presentar neumonías, coriorretinitis, e incluso síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (104,105).

Los fetos con toxoplasmosis congénita generalmente se observan normales al estudio ecosonográfico prenatal (57). En Francia se realizó una investigación retrospectiva que analizaba los ultrasonidos prenatales de 36 niños infectados con *T. gondii* durante el primer trimestre de gestación, mostrando estudios imaginológicos normales, el 78 % presentó toxoplasmosis subclínica, al 19 % se le diagnosticó coriorretinitis sin mayor pérdida de la visión a los 12 meses de edad y solo el 3 % presentó toxoplasmosis congénita severa (106).

Las alteraciones en el estudio ecosonográfico obstétrico más frecuentes son: placentomegalia, hepatomegalia, ascitis, calcificaciones intracraneales, dilatación de ventrículos cerebrales, hidrocefalia o microcefalia. En el período neonatal se anexan coriorretinitis, amaurosis, estrabismo, retardo mental y psicomotor, trombocitopenia y anemia (107-109).

La dificultad diagnóstica se presenta en que todas estas manifestaciones clínicas en el producto de la concepción incluyendo la clásica tetrada de Sabin (coriorretinitis, calcificaciones cerebrales, hidrocefalia y retardo psicomotor) son poco frecuentes y no son exclusivas de la toxoplasmosis, también pueden ser producidas por citomegalovirus, virus herpes simple, rubéola y sífilis, entre muchas otras infecciones virales (57).

La toxoplasmosis en el embarazo se asocia con parto en embarazos de pretérmino, pero no así con bajo peso al nacer y pequeño para edad gestacional (110). Cuando la primoinfección ocurre en el primer trimestre se pueden producir abortos espontáneos (9,111), aunque la relación entre toxoplasmosis y aborto sigue siendo un punto controversia en parte por la protección que se observa en la gestación durante las primeras 8 semanas a la primoinfección (66). La toxoplasmosis aunque se ha sugerido, no se ha podido relacionar en estudios controlados con pérdida gestacional recurrente (112,113). En Venezuela en el año 1965 Viso y col. (114), usando intradermorreacción en embarazadas, mostraron que la infección crónica por *T. gondii* no es causante de aborto.

PATOLOGÍA EN EL RECIÉN NACIDO Y EL NIÑO

Ya entre 1950 y 1977 en Venezuela se habían reportado 24 casos de toxoplasmosis congénita, los cuales fueron demostrados por diferentes vías: lesiones anatomopatológicas, manifestaciones

clínicas, inmunología-serología e identificación del parásito vivo; siendo en el último de ellos la primera vez en reportarse una evolución clínica satisfactoria gracias a un diagnóstico y tratamiento precoz (115-122).

La importancia del seguimiento del recién nacido (RN) y el niño se fundamenta en lograr un diagnóstico definitivo y prevenir un posible daño ocular más adelante en la vida (123). El examen clínico e imaginológico del recién nacido incluye principalmente al sistema neurológico, y de ser posible al ojo a través de estudio de fondo ocular, porque estos dos sistemas involucran la famosa tetrada de Sabin descrita con anterioridad (10,57). En toxoplasmosis congénita se debe llevar un seguimiento oftalmológico estricto (92-94,96), e incluso se debe realizar pesquisa de problemas en la audición (124). En la actualidad se asocia la toxoplasmosis congénita como causante de autismo (125).

Patológicamente se pueden distinguir varias lesiones que expliquen estas manifestaciones clínicas: 1) Destrucción de células parasitadas, principalmente por los taquizoítos, 2) Necrosis tisular por ruptura de quistes, 3) Necrosis por infarto debido a la implicación vascular de los mecanismos 1 y 2, 4) Los cerebros de los niños con toxoplasmosis también demuestran vasculitis periacueductal y periventricular con necrosis (126).

El primer mecanismo por el cual se producen las lesiones es la destrucción de células parasitadas por los taquizoítos. Esto es especialmente perjudicial a los tejidos tales como el cerebro, el ojo, y músculos, en los cuales las células no regeneran. Sin embargo, si se substituyen las células destruidas en tejido linfóide, epitelial, y conectivo, o en el hígado y el pulmón, pudiendo no ser visibles las lesiones. En caso de la pérdida extensa de células o de tejido, la reparación ocurre por fibrosis y en el cerebro por gliosis (126).

La ruptura de quistes ocurre en la infección crónica en presencia de la inmunidad y de hipersensibilidad retrasada. La mayoría de todos los bradizoítos liberados por la ruptura son destruidos por procesos inmunes. A menudo hay necrosis de las células parasitadas adyacentes, como una manifestación de hipersensibilidad. Los quistes persisten en muchos órganos, pero al permanecer intactos presentan poca significancia. Asimismo, la ruptura de quistes en hígado o tejido linfóide puede ser de poca importancia, puesto que las células destruidas pueden ser substituidas. Incluso en el miocardio y el cerebro, la ruptura de algunos quistes no es acompañada, generalmente, por síntomas debido a la reserva funcional que reside en las células restantes. Sin embargo, la ruptura de quistes

en la retina a menudo es sintomática, puesto que la función se limita altamente; la pérdida de una sección de la retina da lugar a un escotoma, y la reacción inflamatoria en el vítreo obscurece la visión (126).

La necrosis producto de la implicación vascular no está presente regularmente, sin embargo de ocurrir, da lugar a trombosis la cual desencadena infarto. Tales lesiones son particularmente evidentes en el cerebro puesto que el tejido necrótico en fetos y niños es propenso a calcificación (126).

Las vasculitis periacueductal y periventricular con necrosis se han observado solamente después de la infección intrauterina, donde hay parasitación significativa del cerebro. Parasita las células ependimales y el tejido subependimal, produciendo inflamación y causando úlceras pequeñas. Si el acueducto de Sylvius, la parte más estrecha del sistema ventricular, se obstruye, los ventrículos tercero y laterales se transforman en una cavidad, que contiene acumulaciones del *Toxoplasma*, material antigénico, y células inflamatorias (126).

Desde un punto de vista biológico el *T. gondii* puede ser detectado en la placenta mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), inoculación de ratones y estudios histopatológicos (127).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se logrará por: 1) factores de riesgo epidemiológicos relacionados con la madre, 2) manifestaciones clínicas, 3) imaginología como ultrasonido obstétrico y resonancia magnética (10) y 4) estudios paraclínicos. Ya se ha comentado las limitantes que tienen los 3 primeros puntos para identificar quiénes presentan esta patología (62,106).

Paraclínicamente se puede realizar el diagnóstico por vía indirecta con métodos serológicos, y directamente por PCR, aislamiento (por cultivo celular o inoculación de ratones), hibridación e histopatología. Los métodos indirectos pueden ser útiles en pacientes inmunocompetentes, pero en aquellos con compromiso de su sistema inmunológico el diagnóstico se logrará por demostración directa del *T. gondii* en fluidos corporales como: orina, sangre y líquido cefalorraquídeo (128-130).

En toxoplasmosis congénita también tienen más valor los métodos directos. La mayor sensibilidad (91 %) se logra combinando prenatalmente PCR e inoculación de ratones con líquido amniótico; la PCR sola nos proporciona una especificidad de 96 %. Se demostró una sensibilidad de 47 % y especificidad de 38 % al determinar IgG e IgM para toxoplasmosis en sangre fetal obtenida por

cordocentesis, demostrándose así que este método tiene sus limitaciones diagnósticas (131).

El método más comúnmente usado para el diagnóstico de toxoplasmosis durante el embarazo, es la determinación de anticuerpos específicos para toxoplasmosis y seguimiento de la respuesta inmune ante este parásito (9). Las IgM son indicadores de infección aguda, porque desaparecen luego de esta fase, detectados a las 2 semanas (Figura 2) de la infección por técnica de ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) o ensayo inmunoabsorbente por aglutinación (ISAGA); aunque este anticuerpo nos indica infección reciente, puede persistir positiva por más de 12 meses o varios años (Figura 2) (132).

El test de Remington detecta IgM específica por inmunofluorescencia indirecta y se considera positivo cuando es mayor de 1/20 (59). La inmunofluorescencia indirecta puede detectar anticuerpos anti IgG y anti IgM, la ventaja reside en su economía, y su desventaja es la alta tasa de falsos positivos en sueros que contengan otros anticuerpos o factor reumatoide y falsos negativos por bloqueo de IgG por parte de IgM (133,134).

El ISAGA nos permite detectar IgM, IgA o IgE para toxoplasmosis con alta especificidad, pero es costoso, requiere entrenamiento o experiencia y no es automatizado, por lo que es utilizado solo en los centros de referencia (135-137).

Las IgG presentan el pico de concentración entre 6 y 8 semanas (Figura 2) luego de la infección y se mantienen positivos en forma indefinida, indicándonos con IgM, IgA e IgE negativas infección crónica o paciente inmunizada contra toxoplasmosis (9). Por ende no sirven para diagnosticar infección aguda salvo que se realicen dos pruebas separadas por un mínimo de 20 días y el título de la segunda sea 4 veces superior al de la primera, a lo que llamamos conversión serológica en muestras pareadas (9).

La IgA persiste positiva por más de 12 meses (Figura 2) y es de mucho valor para el diagnóstico de toxoplasmosis congénita (9). En un reciente estudio se plantea que el ISAGA IgA específico puede confirmar infecciones agudas no detectadas por ELISA IgM específico (138).

Las concentraciones de IgE específicas aumentan rápidamente luego de la infección y se mantiene detectable solo por 4 meses (Figura 2) (139). Cuando el ISAGA IgE específico es positivo confirma la infección aguda. Su negatividad se usa para descartarla, pero se recomiendan combinarlo con otras técnicas (140). Este test en infección aguda presenta: sensibilidad: 79,5 %, especificidad: 98 %,

ANTICUERPOS DESDE PRIMAINFECCIÓN

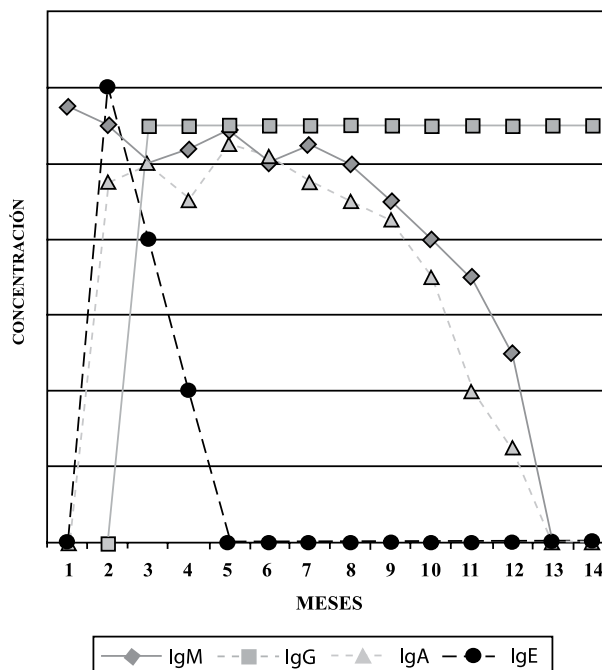


Figura 2. Anticuerpos desde primoinfección.

valor predictivo positivo: 95,5 % y valor predictivo \neq negativo: 89,8 % (140-142).

La IgA y la IgE aparecen por lo menos una semana después que la IgM en toxoplasmosis aguda (Figura 2) (142).

El ISAGA-PLUS IgA/IgM es el más sensible de los métodos convencionales para diagnosticar toxoplasmosis aguda y congénita. Su única limitación está dada en pacientes con linfadenopatías: en estos casos la persistencia de la IgA es prolongada (puede tratarse de una toxoplasmosis crónica) y, por tanto, es recomendable utilizar ISAGA IgE o una técnica IgM específica para el diagnóstico diferencial (140).

El test de tinción de Sabin Feldman (SFDT) es la primera prueba de laboratorio desarrollada (año 1948) para el diagnóstico de la infección por *T. gondii* (143), y sigue siendo considerada por algunos como la "prueba de oro" en la detección de infección por este protozoo, considerándose positiva cuando es mayor de 1/1 000 (63). Esta prueba que detecta IgG específicos, junto a pruebas de IgM específicas es la combinación más sensible para el diagnóstico en fase aguda (63). La limitante del SFDT es que solo realiza en centros de referencia en el mundo. Cambios

significativos en los títulos corresponden a diferencia de por lo menos cuatro veces su valor inicial en un período de 3 semanas, aunque títulos mayores de 250 UI/mL son considerados altamente sugestivos de infección reciente. El fundamento de este test consiste en poner en contacto suero del paciente a estudiar el cual posee taquizoítos (antígenos específicos), con plasma de un humano seronegativo para *T. gondii*, el cual va a proporcionar los componentes del complemento inmunológico, se forma el complejo antígeno-anticuerpo-complemento y ante la presencia de azul de metileno se produce lisis de estos (144). Hace algunos años la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estandarizado las ampollas de antitoxoplasma IgG a utilizar en humanos, con una potencia de 20 UI de anticuerpos cada una (145).

La prueba de Avidéz-IgG consiste en un ELISA en el cual un agente desestabilizante de puentes de hidrógeno, como la urea, es empleado para disociar la unión entre las IgG específicas y el antígeno, de tal forma que en infecciones recientes las IgG con avidéz débil son casi totalmente disociadas del complejo antígeno-anticuerpo, mientras que en infecciones crónicas las IgG de alta avidéz (más del 50 %) permanecen más fuertemente unidas a los antígenos del *T. gondii* (146). Múltiples estudios de origen nacional como extranjero coinciden en que este método es seguro y valioso al momento de diferenciar infecciones agudas de infecciones crónicas (147-151).

Al volverse insuficiente la serología como método diagnóstico, es imperativo la detección directa del *T. gondii*, incluso cuando se sospecha de toxoplasmosis por positividad de IgM específicos, se debe enviar entonces muestras para centros de referencia donde realizaran SFDT, PCR u otros ensayos avanzados para confirmar la infección (9).

Podemos notar que son variadas las posibilidades diagnósticas por métodos serológicos, sin embargo, algunos estudios aportan suficiente evidencia que demuestra que el cribaje serológico en la embarazada no es confiable (152,153). Entre 1995 y 2006 fueron estudiados 542 binomios madre-hijo en el Departamento de Obstetricia y Ginecología de la Universidad de Naples Federico II (Italia), en este estudio se repitió la serología y se reinterpretaron los perfiles serológicos de todos los perfiles previos, revelando una tasa del 90 % de falsos positivos en pruebas previas de IgM, con una tasa de seroconversión del 12 % (154). Adicionalmente el *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) no recomienda el muestreo serológico de rutina para toxoplasmosis por la alta posibilidad de

falsos positivos (155). Es por esto que se recomienda que el cribaje solo deba realizarse si existen test lo suficientemente validados o confiables para detectar la enfermedad en estado preclínico y si los avances en las intervenciones terapéuticas son claros (154).

El diagnóstico molecular por PCR se basa en una amplificación del ADN para evaluar el gen B1 principalmente y el gen P30 o también conocido como SAG1; otro objetivo de la PCR es el ADN ribosomal 18S. Ya en la actualidad existen laboratorios que muestran éxitos en la amplificación de fragmentos de ADN (156-158).

Otro estudio de laboratorio para la confirmación es la inoculación de tejido o líquidos corporales como por ejemplo líquido amniótico en el interior de ratones o en cultivos celulares (131), presentando una sensibilidad diagnóstica de 73 % y 53 % respectivamente (159). El rol actual de estos métodos es el de ayudar a confirmar la infección por PCR, aumentando la sensibilidad al combinarse (131).

El *T. gondii* se puede detectar en placenta por inoculación de ratones y PCR (160). Las técnicas serológicas permiten la detección de IgM e IgA en 75 % de los RN con toxoplasmosis congénita. La IgG transmitida por la madre al RN, desaparecerá entre 6 y 12 meses de vida extrauterina, y de no ser así, es porque el niño está sintetizando IgG específica y esto indica infección en el paciente pediátrico (10).

Western blots se usa para diferenciar los anticuerpos maternos de los anticuerpos del recién nacido, por su gran capacidad para separar ambos grupos de inmunoglobulinas, siendo de alto valor en pediatría; la desventaja de este método es su alto precio y complejidad técnica (161).

Cada centro de salud o grupo médico deberá seleccionar una combinación de los métodos existentes para el diagnóstico o descarte de toxoplasmosis y a la vez individualizar cada caso, en vista de que un solo método no permite lograr con certeza la situación con respecto a esta parasitosis en cada paciente. En base a esto la Red Europea de Investigación de la Toxoplasmosis Congénita (ERNCT), sugiere la siguiente clasificación diagnóstica (162):

- Cierta o definida: Cuando la infección se ha podido demostrar con 1) Seroconversión en dos muestras recogidas luego de la concepción. 2) Cultivo positivo en sangre materna. 3) Demostración de infección congénita en el niño (PCR en líquido amniótico).
- Probable: Cuando existe 1) Seroconversión entre 2 muestras, la primera de las cuales se ha recogido antes de la concepción (en los dos meses previos).

- 2) Aumento significativo de los títulos de IgG en presencia de IgA o IgM. 3) Títulos altos de IgG, presencia de IgA o IgM y adenopatías durante el embarazo. 4) Títulos altos de IgG y presencia de IgA o IgM en la segunda mitad del embarazo.
- Posible: Al existir 1) Títulos estables de IgG sin IgM en la segunda mitad del embarazo. 2) Títulos altos de IgG en presencia de IgM o IgA en la primera mitad del embarazo.
 - Rara o improbable: Al presentarse 1) Títulos bajos y estables de IgG, con o sin IgM. 2) Títulos estables de IgG sin IgM al comienzo del embarazo.
 - No infección primaria materna: 1) Seronegatividad durante el embarazo. 2) Seropositiva antes del embarazo. 3) IgM o IgA positivas sin aparición de IgG.

TRATAMIENTO

El tratamiento puede ser: 1) placentario: al ocurrir seroconversión materna sin evidencia de infección fetal y antes de las 20 semanas de gestación, se indica espiramicina por su menor potencial de teratogenicidad a dosis de 9 000 000 U o 3-4 g/día dividida en 3 dosis cada 24 horas; 2) fetal: en la segunda mitad del embarazo con aislamiento del *T. gondii* en líquido amniótico (sugerido entre semana 20 y 26) por PCR y/o cultivo celular o inoculación en ratones. La OMS y el CDC de Atlanta recomiendan como principal esquema de tratamiento la combinación de pirimetamina a dosis de 25-100 mg/día, sulfadiazina 1-1,5 g cada 6 horas y ácido fólico 10-25 mg simultáneamente a cada dosis de pirimetamina. En ciertas situaciones la clindamicina 300 mg cada 8 horas puede ser una opción. Estos esquemas se sugieren administrar ininterrumpidamente o durante 3-4 semanas con descanso de 1 semana entre ciclo y ciclo hasta por lo menos 2 semanas antes de la culminación del embarazo, acompañado con controles hematológicos cada 1-2 semanas (102,163,164). Para el año 2009 en Brasil, Costa I y col. (165) demostraron mayor efectividad de la azitromicina al inhibir la transmisión vertical de toxoplasmosis en roedores *Calomys callosus*, al compararse con un grupo tratado con espiramicina y otro tratado con la combinación: pirimetamina, sulfadiazina y ácido fólico.

Por otro lado el grupo de estudio SYROCOT (Revisión sistemática en toxoplasmosis congénita) recientemente luego de llevar a cabo un metanálisis comenta: “Es muy poco claro si el tratamiento prenatal antitoxoplasma tiene algún beneficio” (166), necesiándose la confirmación urgente de los resultados serológicos, en búsqueda de bases para un

posible cambio radical en el manejo prenatal (154).

Igualmente la Biblioteca Cochrane realizó una revisión de 3 332 trabajos de investigación publicados entre los años 1966 y 2001, con el objetivo de evaluar si el tratamiento contra la toxoplasmosis durante el embarazo reduce o no el riesgo de infección congénita por *T. gondii*; concluyen textualmente: “A pesar de la gran cantidad de estudios realizados durante las últimas tres décadas aún no se sabe si el tratamiento prenatal en las mujeres con toxoplasmosis presunta reduce la transmisión congénita de *Toxoplasma gondii*. El cribaje es costoso, de manera que se necesitan evaluar los efectos del tratamiento y la repercusión de los programas de cribaje. En los países donde el cribaje o el tratamiento no es habitual, estas tecnologías no deben introducirse fuera del contexto de un ensayo cuidadosamente controlado” (167). Podemos apreciar que no se detienen las publicaciones de estudios no incluidos en la revisión Cochrane, los cuales realizan conclusiones similares (168,169).

Quedamos a la espera de la realización de estudios multicéntricos que evalúen efectos del tratamiento prenatal para toxoplasmosis congénita.

La creación de una vacuna efectiva contra el *Toxoplasma gondii* es un deseo que hasta los momentos ha sido difícil de conseguir; se han utilizado para este fin cepas mutantes y atenuadas, antígenos de superficie purificados o recombinados y ADN parasitario entre otros intentos, sin lograr eficacia ni consenso (170,171). Dos estudios recientes pero aún en etapa experimental proponen como potencial vacuna en el futuro a las proteínas MIC6 del *Toxoplasma gondii* y a taquizoítos vivos atenuados MIC1-3KO (172,173).

Un niño infectado debe ser tratado con sulfadiazina y pirimetamina hasta por lo menos cumplir el año de edad, teniendo en cuenta que en ocasiones estas drogas pueden producir lesiones de piel y alteraciones hematológicas (10).

PREVENCIÓN Y RECOMENDACIONES

La prevención puede ser: 1) primaria: dirigida a prevenir la enfermedad desde el principio, es decir, evitar la infección por parte de la embarazada, por medio de prevención epidemiológica; 2) secundaria: su fin es disminuir la transmisión de la madre al feto y al mismo tiempo disminuir la severidad de la toxoplasmosis congénita a través de cribaje serológico materno, identificación de hallazgos anormales fetales, diagnóstico fetal en fase aguda y tratamiento en útero; 3) terciaria: consiste en disminuir la severidad de las secuelas de la enfermedad con

diagnóstico, seguimiento y tratamiento del producto de la concepción en vida extrauterina.

El recomendar las normas higiénicas y de salud culinaria es prácticamente el único aspecto consensuado en todo lo que respecta a toxoplasmosis y embarazo, es así y en base a esta revisión que aconsejamos:

- Higiene personal estricta (lavado de manos).
- Consumo de carnes bien cocidas (por lo menos a 70° C).
- Consumo de frutas y verduras lavadas.
- Evitar trabajos de jardinería o en áreas donde hay tierra, de realizarlos se debe usar guantes y lavarse las manos al culminar.
- Lavar utensilios y superficies que hayan servido para preparación de alimentos.
- Lavar utensilios y superficies antes de preparar alimentos o antes de ingerirlos, así parezcan estar limpios.
- Limpiar y desinfectar regularmente la nevera.
- No tener gatos o educarlos.
- No alimentar el gato con comida cruda. Hacer la limpieza todos los días de la cubeta de excretas con uso de guantes, máscara y agua hervida.
- Hervir el agua para consumo humano y la que se usa para el preparado de alimentos, o tratarla con filtros adecuados o con tintura de yodo al 2 durante por lo menos 3 horas.
- A personas que practiquen excursiones o realicen actividades al aire libre recomendar no ingerir agua de lagos, ríos, arroyos, charcos naturales o tanques (recomendar llevar su propio suministro de agua).
- Limitar el acceso de felinos áreas de reservorios de agua para consumo humano.
- Evitar comer en sitios donde no se tenga la certeza de las normas de salubridad y de preparación de alimentos.
- Durante la manipulación de carnes crudas, frutas y vegetales utilizar guantes, evitar el contacto de las manos enguantadas o no, con los ojos y la boca.
- Procurar eliminar roedores e insectos coprofágicos como cucarachas y moscas.
- Promocionar la tan necesaria pero tan infrecuente consulta preconcepcional donde se podrán identificar pacientes de riesgo y aquellas que no lo presenten, aportando información veraz y minimizar el miedo a esta patología antes que logren embarazarse. Existen estudios que demuestran que el riesgo de seroconversión es 9 veces menor en pacientes bien informadas (4).
- Educarnos con respecto a los laboratorios del

área de influencia de nuestras pacientes referente a cuales técnicas de cribaje utilizan y exigirles el reporte específico de la técnica utilizada y sus titulaciones, así como la negación a realizar ensayos que no se corresponden con lo solicitado.

No recomendamos realizar cribaje serológico de rutina en base a la evidencia científica referida en este artículo, preferimos dejarlo a criterio de cada clínico. Debemos tener en cuenta que serológicamente al identificar una supuesta infección antigua, puede que estemos en presencia de un falso positivo y realmente esta paciente esté en riesgo de primoinfección. Igualmente el manejar falsos positivos de infección aguda puede generar consecuencias como:

- Ansiedad en las pacientes y todo su entorno familiar.
- Métodos invasivos injustificados.
- Tratamiento en pacientes sin enfermedad, con posibles efectos secundarios e indeseados por estos fármacos.
- Gasto monetario innecesario para la paciente.

En los casos donde el médico decida realizar el cribaje serológico se recomienda investigar previamente con que pruebas serológicas contamos en cada localidad, cuales Ig determinan, como podemos lograr investigar IgA, IgE, avidez de IgG, Tinción de Sabin Feldman, pruebas moleculares, cultivos, inoculaciones o Western blots en el sitio en que trabajamos o como hacer para realizar estas investigaciones fuera del mismo.

AGRADECIMIENTO

A la Licenciada Rosalía Gumina: Directora y Referencista de la Biblioteca del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, por su valiosa colaboración al facilitar información científica necesaria para la culminación de esta revisión.

REFERENCIAS

1. Kuchar A, Hayde M, Steinkogier FJ. Congenital toxoplasmosis retinochoroiditis after primary infection de of the mother in pregnancy. *Ophthalmol.* 1996;93:190-193.
2. Dupouy-Camet J. Immunopathogenesis of toxoplasmosis in Ppregnancy. *Infect Dis Obstet Gynecol.* 1997;5:121-127.
3. Duff P. Infección materna y perinatal. En: Gabbe SG, Niebyl JR, Simpson JL, editores. *Obstetricia.* 4ª edición. Filadelfia: Marbán Libros, S.L.; 2004.p.1293-1345.

4. Sanchez MA. Infecciones por bacterias y protozoos: Pielonefritis, toxoplasmosis, paludismo. En: Cabero Roura L, Cararach Ramoneda V, editores. XIII Curso intensivo de formación continuada Medicina Materno-Fetal 2006.p.115-128. Barcelona. Disponible en: <http://www.mashierro.com/pdf-zip/Ponencias2006.pdf>
5. Wallon M, Gaucherand P, Alkurdi M, Peyron F. Toxoplasma infections in early pregnancy: Consequences and management. *J Gyne Obst Biologie Reproduct.* 2002;31:478-484.
6. Wilson CB, Remington JS, Stagno S, Reynolds DW. Development of adverse sequelae in children born with subclinical congenital Toxoplasma infection. *Pediatrics.* 1980;66:767-774.
7. Moore KL, Persaud TVN. Anomalías congénitas. En: Moore KL, Persaud TVN, editores. Embriología clínica: el desarrollo del ser humano. 7ª edición. Madrid: Elsevier; 2004.p.157-186.
8. Frenkel J K. Biology of Toxoplasma gondii. En: Ambroise-Thomas P, Petersen E, editores. Congenital toxoplasmosis. Scientific background, clinical management and control. Paris: Springer; 2000.p.9-26.
9. Rorman E, Stein Zamir Ch, Rilkis I, Ben-David H. Congenital toxoplasmosis—prenatal aspects of Toxoplasma gondii infection. *Reproductive Toxicology.* 2006;21:458-472.
10. Pelloux H, Brenier-Pinchart MP, Fricker-Hidalgo H. Protozoan infections in humans: Congenital toxoplasmosis. *Europ J Protistol.* 2003;39:444-448.
11. Dubey JP, Lindsay DS, Speer CA. Structures of *Toxoplasma gondii* tachyzoites, bradyzoites, and sporozoites and biology and development of tissue cysts. *Clin Microbiol Rev.* 1998;11:267-299.
12. Quiroz H. Enfermedades causadas por Coccidias. En: Quiroz H, editor. Parasitología y enfermedades parasitarias de animales domésticos. México DF: Editorial Limusa, S.A.; 2002.p.119-176.
13. Romero JA, Sogbe E. El cerdo (sus scrofa), fuente de infección de Toxoplasma gondii al humano en el Estado Aragua, Venezuela. Diciembre 2005. Disponible en: http://www.cdc.fonacit.gob.ve/cgi-win/be_alex.exe?Pala bra=PREVALENCIA&Nombredb=fonacit
14. Villari S, Vesco G, Petersen E, Crispo A, Buffolano W. Risk factors for Toxoplasmosis in pigs bred in Sicily, Southern Italy. *Veterinary Parasitology.* 2009;161:1-8.
15. Etheredge GD, Michael G, Muehlenbein MP, Frenkel JK. The roles of cats and dogs in the transmission of *Toxoplasma* infection in Kuna and Embera children in eastern Panama. *Pan Am J Public Health.* 2004;16:176-186.
16. Dubey JP, Lenhart A, Castillojavascrip:popRefFu ll('n102') CE, Alvarez L, Marcet P, Sreekumar C, et al. *Toxoplasma gondii* infections in chickens from Venezuela: Isolation, tissue distribution, and molecular characterization. *Journal of Parasitology.* 2005;91:1332-1334.
17. Dubey JP, Sundar N, Pineda N, Kyvsgaard NC, Luna LA, Rimbaud E, et al. Biologic and genetic characteristics of *Toxoplasma gondii* isolates in free-range chickens from Nicaragua, Central America. *Veterinary Parasitology.* 2006;142:47-53.
18. Salant H, Weingram T, Spira DT, Eizenberg T. An outbreak of Toxoplasmosis amongst squirrel monkeys in an Israeli monkey colony. *Veterinary Parasitology.* 2009;159:24-29.
19. Parameswaran N, O'Handley RM, Grigg ME, Fenwick SG, Thompson RCA. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in wild kangaroos using an ELISA. *Parasitology International.* 2009;58:161-165.
20. Prestrud KW, Asbakk K, Fuglei E, Mørk T, Stien A, Ropstad E, et al. Serosurvey for *Toxoplasma gondii* in arctic foxes and possible sources of infection in the high Arctic of Svalbard. *Veterinary Parasitology.* 2007;150:6-12.
21. Prestrud KW, Asbakk K, Mørk T, Fuglei E, Tryland M, Su Ch. Direct high-resolution genotyping of *Toxoplasma gondii* in arctic foxes (*Vulpes lagopus*) in the remote arctic Svalbard archipelago reveals widespread clonal Type II lineage. *Veterinary Parasitology.* 2008;158:121-128.
22. Black MW, Boothroyd JC. Lytic cycle of *Toxoplasma gondii*. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2000;64:607-623.
23. Lekutis C, Ferguson DJ, Boothroyd JC. *Toxoplasma gondii*: Identification of a developmentally regulated family of genes related to SAG2. *Exp Parasitol.* 2000;96:89-96.
24. Lyons RE, McLeod R, Roberts CW. *Toxoplasma gondii* tachyzoite-bradyzoite interconversion. *Trends Parasitol.* 2002;18:198-201.
25. Manger ID, Hehl AB, Boothroyd JC. The surface of *Toxoplasma* tachyzoites is dominated by a family of glycosylphosphatidylinositol-anchored antigens related to SAG1. *Infect Immun.* 1998;66:2237-2244.
26. Dubey JP, Miller NL, Frenkel JK. The *Toxoplasma gondii* oocyst from cat feces. *J Exp Med.* 1970;132:636-662.
27. Coutinho SG, Lobo R, Dutra G. Isolation of *Toxoplasma* from the soil during an outbreak of toxoplasmosis in a rural area in Brazil. *J Parasitol.* 1982;68:866-868.
28. Bowie WR, King AS, Werker DH, Isaac-Renton JL, Bell A, Eng SB *et al.* Outbreak of toxoplasmosis associated with municipal drinking water. The BC *Toxoplasma* Investigation Team. *Lancet.* 1997;350:173-177.
29. Bahia-Oliveira LM, Jones JL, Azevedo-Silva J, Alves CC, Orefice F, Addiss DG. Highly endemic, waterborne toxoplasmosis in north Rio de Janeiro state, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:55-62.
30. Winiecka-Krusnell J, Dellacasa-Lindberg I, Dubey JP, Barragan PA. *Toxoplasma gondii*: Uptake and survival of oocysts in free-living amoebae. *Exp Parasitol.* 2009;121:124-131.
31. Dumetre A, Darde ML. How to detect *Toxoplasma gondii* oocysts in environmental samples? *FEMS*

TOXOPLASMOSIS Y EMBARAZO

- Microbiol Rev.* 2003;27:651-661.
32. Belli SI, Smith NC, Ferguson DJ. The coccidian oocyst—a tough nut to crack. *Trend Parasitol.* 2006;22:416-423.
 33. Jones JL, Lopez A, Wilson M, Schulkin J, Gibbs R. Congenital toxoplasmosis: A review, *Obstet Gynecol Surv.* 2001;56:296-305.
 34. Melendez RD, Nieto SO. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in goats from arid zones of Venezuela. *J Parasitol.* 1998;84:190-191.
 35. Kasper LH, Mineo JR. Attachment and invasion of host cell by *Toxoplasma gondii*. *Parasitol Today.* 1994;10:82-85.
 36. Suss-Toby E, Zimmerberg J, Ward GE. *Toxoplasma* invasion: The parasitophorous vacuole is formed from host cell plasma membrane and pinches off via a fission pore. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:8413-8418.
 37. Opitz C, Soldati D. 'The glideosome': A dynamic complex powering gliding motion and host cell invasion by *Toxoplasma gondii*. *Mol Microbiol.* 2002;45:597-604.
 38. Sibley LD. Intracellular parasite invasion strategies. *Science.* 2004;304:248-253.
 39. Sibley LD, Boothroyd JC. Virulent strains of *Toxoplasma gondii* comprise a single clonal lineage. *Nature.* 1992;359:82-85.
 40. Howe DK, Sibley DL. *Toxoplasma gondii* comprises three clonal lineages: Correlation of parasite genotype with human disease. *J Infect Dis.* 1995;172:1561-1566.
 41. Ajzenberg D, Cogné N, Paris L, Bessières MH, Thuilliez P, Filisetti D, et al. Genotype of 86 *Toxoplasma gondii* isolates associated with human congenital toxoplasmosis, and correlation with clinical findings. *J Infect Dis.* 2002;186:684-689.
 42. Meeting report. The VIIIth International Congress on Toxoplasmosis. *Microbes and Infection.* 2006;8:1979-1983.
 43. Charde T, Buzoni-Gatel D, Lepage A, Bernard F, Bout D. *Toxoplasma gondii* oral infection induces specific cytotoxic CD8 α / β ⁺Thy-1⁺gut intraepithelial lymphocytes, lytic for parasite-infected enterocytes. *J Immunol.* 1994;153:4596-4603.
 44. Liesenfeld O. Immune responses to *Toxoplasma gondii* in the gut. *Immunobiology.* 1999;201:229-239.
 45. Montoya JG, Lowe KE, Clayberger C. Human CD4⁺ and CD8⁺ T lymphocytes are both cytotoxic to *Toxoplasma gondii*-infected cells. *Infect Immun.* 1996;64:176-181.
 46. Charde T, Bourguin I, Mevelec MN, Dubremetz JF, Bout D. Antibody responses to *Toxoplasma gondii* in sera, intestinal secretions, and milk from orally infected mice and characterization of target antigens. *Infect Immun.* 1990;58:1240-1246.
 47. Mineo J, McLeod R, Mack D. Antibodies to *Toxoplasma gondii* major surface protein (SAG-1, P30) inhibit infection of host cells and are produced in murine intestine after peroral infection. *J Immunol.* 1993;150:3951-3964.
 48. Krick JA, Remington JS. Toxoplasmosis in the adult – an overview. *N Engl J Med.* 1978;298:550-553.
 49. Cook AJ, Gilbert RE, Buffalano W, Zufferey J, Petersen E, Jenum PA, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. *BMJ.* 2000;321:142-147.
 50. Romero JA, Sogbe E, Diaz C. Estudio serológico e histopatológico de la infección por *Toxoplasma gondii* en Cerdos del estado Aragua-Venezuela. *Rev Fac Cienc Vet.* 2007;48:85-95.
 51. Dubey JP, Gamble HR, Hill D, Sreekumar C, Romand S, Thuilliez P. High prevalence of viable *Toxoplasma gondii* infection in market weight pigs from a farm in Massachusetts. *J Parasitol.* 2002;88:1234-1238.
 52. Smith DD, Frenkel JK. Cockroaches as vectors of *Sarcocystis muris* and of other coccidia in the laboratory. *J Parasitol.* 1978;64:315-319.
 53. Wallace GD. 1971. Experimental transmission of *Toxoplasma gondii* by filth-flies. *Am J Trop Med Hyg.* 1971;20:411-413.
 54. Jones JL, Dubey JP. Waterborne toxoplasmosis – Recent developments. *Exp Parasitol.* 2010;124:10-25.
 55. Siegel SE, Lunde MN, Gelderman AH, Halterman RH, Brown JA, Levine AS, et al. Transmission of toxoplasmosis by leukocyte transfusion. *Blood.* 1971;37:388-394.
 56. Raisanen SA. The importance of trophozoites in transmission of toxoplasmosis: Survival and pathogenicity of *Toxoplasma gondii* trophozoites in liquid media. *Med Hypotheses.* 1978;4:367-375.
 57. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet.* 2004;363:1965-1976.
 58. Kayhoe DE, Jacobs L, Beye HK, McCullough NB. Acquired toxoplasmosis: Observations on two parasitologically proved cases treated with pyrimethamine and triple sulfonamides. *N Engl J Med.* 1957;257:1247-1254.
 59. Remington JS, Gentry LO. Acquired toxoplasmosis: Infection versus disease. *Ann NY Acad Sci.* 1970;174:1006-1017.
 60. Martins M, Campos D, Barbosa JC, Castro AM. Pregnancy as a risk factor for acute toxoplasmosis seroconversion. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2003;108:19-24.
 61. Pereira T, Zanetti W, Machado R, Pinto J, Pinto V, Sakamoto C, et al. *Toxoplasma gondii*: Evidence for the transmission by semen in dogs. *Exp Parasitol.* 2009;123:190-194.
 62. Boyer KM, Holfels E, Roizen N, Swisher Ch, Mack D, Remington J, et al. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in mothers of infants with congenital toxoplasmosis: Implications for prenatal management and screening. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:564-571.
 63. Jenum PA, Stray-Pedersen B, Melby KK, Kapperud G, Whitelaw A, Eskild A, et al. Incidence of *Toxoplasma gondii* infection in 35,940 pregnant women in Norway and pregnancy outcome for infected women. *J Clin*

- Microbiol. 1998;36:2900-2906.
64. Lebech M, Andersen O, Christensen NC, Hertel J, Nielsen HE, Peitersen B, et al. Feasibility of neonatal screening for toxoplasma infection in the absence of prenatal treatment, Lancet. 1999;353:1834-1837.
 65. Maeklet A, Saldivia M, Bencomo M, Diaz Z, Moriello L, Paredes L, et al. Evaluación estadística de prevalencia e incidencia de la infección toxoplasmática en las embarazadas venezolanas. Arch Venez Med Tropical. 1998 (en prensa).
 66. Júbiz A, Restrepo O, Pinilla E. Complicaciones médicas y quirúrgicas de la gestación. En: Botero J, Júbiz A, Henao G, editores. Obstetricia y ginecología. Texto integrado. 7ª edición. Bogotá: Quebecor World-Bogotá; 2004.p.249-283.
 67. Vogel N, Kirisits M, Michael E, Bach H, Hostetter M, Boyer K, et al. Congenital toxoplasmosis transmitted from an immunologically competent mother infected before conception. Clin Infect Dis. 1996;23:1055-1060.
 68. 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;353:1829-1833.
 69. McCabe R, Chirugi V. Issues in toxoplasmosis in infectious disease. Clinics North America. 1993;7:587-604.
 70. Bekele T, Kasali OB. Toxoplasmosis in sheep, goats and cattle in central Ethiopia. Veterinary Research Communications. 1989;13:371-375.
 71. Hung CC, Fan CK, Su KE, Sung FC, Chiou HY, Gil V. Serological screening and toxoplasmosis exposure factors among pregnant women in the Democratic Republic of Sao Tome and Principe. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2007;101:134-139.
 72. Punda-Polić V, Tonkić M, Capkun V. Prevalence of antibodies to *Toxoplasma gondii* in the female population of the County of Split Dalmatia, Croatia. Eur J Epidemiol. 2000;16:875-877.
 73. Jeannel D, Niel G, Costagliola D, Danis M, Traore BM, Gentilini M. Epidemiology of toxoplasmosis among pregnant women in the Paris area. Int J Epidemiol. 1988;17:595-602.
 74. Decavalas G, Papapetropoulou M, Giannoulaki E, Tzigounis V, Kondakis XG. Prevalence of *T. gondii* antibodies in gravidas and recently aborted women and study of risk factors. Eur J Epidemiol. 1990;6:223-226.
 75. Alvarado-Esquivel C, Sifuentes-Alvarez A, Narro-Duarte SG, Estrada-Martinez S, Diaz-Garcia JH, Liesenfeld O, et al. Seroepidemiology of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women in a public hospital in northern Mexico. BMC Infect Dis. 2006;6:113.
 76. Xu LQ, Chen YD, Sun FH, Cai L, Fang YY, Wang LP, et al. A national survey on current status of the important parasitic diseases in human population. Chin J Parasitol Parasit Dis. 2005;23:332-339.
 77. Liu Q, Wei F, Gao S, Jiang L, Lian H, Yuan B. *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women in China. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2009;103:162-166.
 78. Jones JL, Kruszon-Moran D, Wilson M, McQuillan G, Navin T, McAuley JB. *Toxoplasma gondii* infection in the United States: Seroprevalence and risk factors. Am J Epidemiol. 2001;154:357-365.
 79. Ramsewak S, Gooding R, Ganta K, Seepersadsingh N, Adesiyun AA. Seroprevalence and risk factors of *toxoplasma gondii* infection among pregnant women in Trinidad and Tobago. Pan Am J Public Health. 2008;23:164-170.
 80. Ribeiro I, Carvalho CM, Ferreira V. Toxoplasmosis screening and risk factors amongst pregnant females in Natal, northeastern Brazil. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene. 2009;103:377-382.
 81. Contreras MC, Schenone H, Salinas P, Sandoval L, Rojas A, Villarroel F, et al. Seroepidemiology of human toxoplasmosis in Chile. Rev Inst Med trop. 1996;38:431-435.
 82. Juliao O, Corredor A, Moreno GS. Toxoplasmosis en Colombia. Estudio Nacional de Salud. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 1988. En: Gómez JE, editor. Evaluación del tratamiento de la toxoplasmosis gestacional en una cohorte colombiana. Infectio. 2005;9:16-23.
 83. León D, Sanoja CL, Granadillo A. Seroepidemiología de la infección por *Toxoplasma gondii* en embarazadas. Km. 2001;29:185-197.
 84. Álvarez L, Pineda N, Rojas E. Detección de anticuerpos anti *Toxoplasma gondii* en una comunidad rural en el estado Trujillo Venezuela. Disponible en: http://ecotropicos.saber.ula.ve/db/ssaber/Edocs/pubelectronicas/academia/vol2num3/alvarez_gonzalez.pdf
 85. Triolo M, Traviezo L. Seroprevalencia de anticuerpos contra *Toxoplasma gondii* en gestantes del municipio Palavecino, estado Lara, Venezuela. Km. 2006;34:7-13.
 86. Riera L. Frecuencia de infección por *toxoplasma gondii* en usuarias de consulta prenatal de dos ambulatorios del Estado Lara. 2000. Disponible en: http://bibmed.ucla.edu.ve/cgi-win/be_alex.exe?Descriptor=TOXOPLASMOSIS-PREVALENCIA&Nombrebd=bmucla
 87. De La Rosa M, Bolívar J, Pérez HA. Infección por *Toxoplasma gondii* en Amerindios de la selva amazónica de Venezuela. Medicina. 1999;59:759-762.
 88. Maeklet A. El diagnóstico de laboratorio de la toxoplasmosis. Tesis. Facultad de Medicina UCV, Caracas 1970.
 89. Maeklet A. La toxoplasmosis en Venezuela. Rev Fac Med. 1986;9:82-88.
 90. Maeklet A, Safar ML. Toxoplasmosis en el embarazo. Rev Obstet Ginecol Venez. 1989;49:137-142.
 91. Maeklet A, Safar ML. Toxoplasmosis congenital. Arch Venez Puer Pediat. 1989;52:107-121.

TOXOPLASMOSIS Y EMBARAZO

92. Lou P, Kazdan J, Basur PK. Ocular toxoplasmosis in three consecutive siblings. *Arch Ophthalmol.* 1978;96:613-614.
93. Stern GA, Romano PE: Congenital ocular toxoplasmosis: Possible occurrence in siblings. *Arch Ophthalmol.* 1978;96:615-617.
94. Asbell PA, Vermund SH, Hofeldt AJ. Presumed toxoplasmic retinochoroiditis in four siblings. *Am J Ophthalmol.* 1982;94:656-663.
95. Fortier B, Aïssi E, Ajana F, Dieusart P, Denis P, Martin de Lassalle E, et al. Spontaneous abortion and reinfection by *Toxoplasma gondii*. *Lancet.* 1991;338:444.
96. Ladas ID, Livir Rallatos Ch, Kanaki Ch S, Damanakis AG, Panayotis K. Zafirakis, Livir Rallatos G. Presumed congenital ocular toxoplasmosis in two successive siblings. *Ophthalmologica.* 1999;213:320-322.
97. Kasper LH, Ware PL. Recognition and characterization of stage-specific oocyst/sporozoite antigens of *Toxoplasma gondii* by human antisera. *J Clin Invest.* 1985;75:1570-1577.
98. Gavinet MF, Robert F, Firtion G, Delouvrier E, Hennequin C, Maurin JR, et al. Congenital toxoplasmosis due to maternal reinfection during pregnancy. *J Clin Microbiol.* 1997;35:1276-1277.
99. Elbez-Rubinstein A, Ajzenberg D, Dardé ML, Cohen R, Dumètre A, Yera H, et al. Congenital toxoplasmosis and reinfection during pregnancy: Case report, strain characterization, experimental model of reinfection, and review. *J Infect Dis.* 2009;199:280-285.
100. Patermina C. Guía de manejo de toxoplasmosis en el embarazo. Disponible en: [http://www.saludcapital.gov.co/Publicaciones/Desarrollo % 20de % 20Servicios/ Gu % C3 % ADas % 20para % 20la % 20atenci % C3 % B3n % 20Materno % 20Perinatal/GUIA % 202. % 20 % 20MANEJO % 20DE % 20TOXOPLASMOSIS % 20EN % 20EL % 20EMBARAZO.pdf](http://www.saludcapital.gov.co/Publicaciones/Desarrollo%20de%20Servicios/Gu%20C3%ADas%20para%20la%20atenci%C3%B3n%20Materno%20Perinatal/GUIA%202012.%20MANEJO%20DE%20TOXOPLASMOSIS%20EN%20EL%20EMBARAZO.pdf)
101. Pinard JA, Leslie NS, Irvine PJ. Maternal serologic screening for toxoplasmosis. *J Midwifery & Women's Health.* 2003;48:308-316.
102. Weiss LM, Kim K. The International Congress on Toxoplasmosis. *Int J Parasitol.* 2004;34:249-252.
103. Bhopale GM. Pathogenesis of toxoplasmosis. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis.* 2003;26:213-222.
104. Porter SB, Sande M. Toxoplasmosis of the central nervous system in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. *N Engl J Med.* 1992;327:1643-1648.
105. Luft BJ, Hafner R, Korzun AH, Leport C, Antoniskis D, Bosler EM, et al. Toxoplasmic encephalitis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *N Engl J Med.* 1993;329:995-1000.
106. Berrebi A, Bardou M, Bessieres MH, Nowakowska D, Castagno R, Rolland M, et al. Outcome for children infected with congenital toxoplasmosis in the first trimester and with normal ultrasound findings: A study of 36 cases. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology.* 2007;135:53-57.
107. Swisher CN, Boyer KM, McLeod R. Congenital toxoplasmosis. *Semin Pediatr Neurol.* 1994;1:4-25.
108. McAuley J, Boyer KM, Patel D, Mets M, Swisher CN, Roizen N, et al. Early and longitudinal evaluations of treated infants and children and untreated historical patients with congenital toxoplasmosis: The Chicago collaborative treatment trial. *Clin Infect Dis.* 1994;18:38-72.
109. Gay-Andrieu F, Marty P, Pialat J, Sourmies G, Drier de Laforte T, Peyron F. Fetal toxoplasmosis and negative amniocentesis: Necessity of an ultrasound follow-up. *Prenat Diagn.* 2003;23:558-560.
110. Freeman K, Oakley L, Pollak A, Buffolano W, Petersen E, Semprini AE, et al. Association between congenital toxoplasmosis and preterm birth, low birthweight and small for gestational age birth. *BJOG.* 2005;112:31-37.
111. Elwakil HS, Abdel Hameed DM, Thabet HS, Ahmed MA. Detection of molecular markers of toxoplasmosis among Egyptian patients with miscarriage using avidity IgG-ELISA and Western blotting. *J Egypt Soc Parasitol.* 2008;38:537-546.
112. Paravisini I. Pérdida fetal recurrente y feto muerto. En: Magnelli A, editor. *Obstetricia y ginecología contemporánea.* Caracas: Grupo Soluciones Gráficas Editorial Arte; 2001.p.223-241.
113. Perez E. Pérdida gestacional recurrente. En: Atención integral de la infertilidad. 2ª edición. México DF: McGraw-Hill Interamericana; 2007.p.603-624.
114. Viso RA, Zighelboim I, Maekelt A. Evaluación de la intradermorreacción con toxoplasmina. *Rev Obstet Ginecol Venez.* 1964;25:535-553.
115. Gavaller B. Toxoplasmosis Humana en Venezuela. Presentación de los tres primeros casos congénitos. *Arch Ven Pat Trop Parasit Med.* 1950;1:265-268.
116. Rodríguez R, Sucre A. Toxoplasmosis Congénita. Presentación de un caso clínico. *Arch Venez Pueric Ped.* 1957;20:217.
117. Oropeza P, Raga M. Toxoplasmosis humana en Venezuela. *Arch Venez Pueric Ped.* 1961;15:363-366.
118. Mayz J, Gavaller B, Gomez R, Tretiakoff, N. Toxoplasmosis congénita en la Maternidad "Concepción Palacios" de Caracas. *Arch Venez Pueric Ped.* 1962;25:131.
119. Puterman C, Dochnert H. Toxoplasmosis Congénita en el Hospital Central "Antonio María Pineda" de Barquisimeto. *Arch Ven Pueric Ped.* 1964;27:66-79.
120. Raga M, Fonseca E, Maekelt G. Toxoplasmosis Congénita. Primer caso parasitológicamente comprobado durante la vida, en Venezuela. *Arch Ven Pueric Ped.* 1964;27:171-184.
121. Franceschi A, Planchart C, Maekelt C, Abadí A, Valero J. Toxoplasmosis Congénita. Segundo caso comprobado parasitológicamente durante la vida, en Venezuela. *Arch Venez Pueric Ped.* 1964;27:332-339.
122. Montilla Z, Maekelt G, Morales J. Toxoplasmosis

- Congénita. Arch Venez Pueric Ped. 1977;40:525-532.
123. Brézin A. Ophthalmology in the neonate with congenital toxoplasmosis. En: Ambroise-Thomas P, Petersen E, editores. Congenital toxoplasmosis. Scientific background, clinical management and control. Paris: Springer; 2000.p.165-178.
 124. Ohl C, Dornier L, Czajka C, Chobaut JC, Tavernier L. Newborn hearing screening on infants at risk. Int J Ped Otorhinolaryngol. 2009;73:1691-1695.
 125. Prandota J. Autism spectrum disorders may be due to cerebral toxoplasmosis associated with chronic neuroinflammation causing persistent hypercytokinemia that resulted in an increased lipid peroxidation, oxidative stress, and depressed metabolism of endogenous and exogenous substances. Research in Autism Spectrum Disorders. 2010;4:119-155.
 126. Frenkel J. Pathology and pathogenesis of congenital toxoplasmosis. Bull NY Acad Med. 1974;50:182-191.
 127. Nowakowska D, Gołab E, Czichos E, Krekora M, Wilczyński J. Detection of *Toxoplasma gondii* in human placenta by PCR and placental histologic findings. Wiad Parazytol. 2002;48(3):301-309.
 128. Cazenave J, Cheyrou A, Blouin P, Johnson AM, Begueret J. Use of polymerase chain reaction to detect *Toxoplasma*. J Clin Pathol. 1991;44:1037-a.
 129. Ho-Yen DO, Joss AW, Balfour AH, Smyth ET, Baird D, Chatterton JM. Use of the polymerase chain reaction to detect *Toxoplasma gondii* in human blood samples. J Clin Pathol. 1992;45:910-913.
 130. Fuentes I, Rodriguez M, Domingo CJ, Del Castillo F, Juncosa T, Alvar J. Urine sample used for congenital toxoplasmosis diagnosis by PCR. J Clin Microbiol. 1996;34:2368-2371.
 131. Foulon W, Pinon JM, Stray-Pedersen B, Pollak A, Lappalainen M, Decoster A, et al. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: A multicenter evaluation of different diagnostic parameters. Am J Obstet Gynecol. 1999;181:843-847.
 132. Bobic B, Sibalic D, Djurkovic-Djakovic O. High levels of IgM antibodies specific for *Toxoplasma gondii* in pregnancy 12 years after primary toxoplasma infection. Case report. Gynecol Obstet Invest. 1991;31:182-184.
 133. Araujo FG, Handman E, Remington JS. Use of monoclonal antibodies to detect antigens of *Toxoplasma gondii* in serum and other body fluids. Infect Immun. 1980;30:12-16.
 134. Remington JS, Araujo FG, Desmonts G. Recognition of different *Toxoplasma* antigens by IgM and IgG antibodies in mothers and their congenitally infected newborns. J Infect Dis. 1985;152:1020-1024.
 135. Ashburn D, Joss AW, Pennington TH, Ho-Yen DO. Specificity and usefulness of an IgE immunosorbent agglutination assay for toxoplasmosis. J Clin Pathol. 1995;48:64-69.
 136. Stepick-Biek P, Thulliez P, Araujo FG, Remington JS. IgA antibodies for diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasmosis. J Infect Dis. 1990;162:270-273.
 137. Duffy KT, Wharton PJ, Johnson JD, New L, Holliman RE. Assessment of immunoglobulin-M immunosorbent agglutination assay (ISAGA) for detecting toxoplasma specific IgM. J Clin Pathol. 1989;42:1291-1295.
 138. Ashburn D, Joss AW, Ho-Yen D, Pennington TH. The value of *Toxoplasma* specific IgA in diagnosis. J Clin Pathol. 1995;48:689.
 139. Pinon JM, Toubas D, Marx C, Mougeot G, Bonnin A, Bonhomme A, et al. Detection of specific immunoglobulin E in patients with toxoplasmosis. J Clin Microbiol. 1990;28:1739-1743.
 140. Ashburn D, Joss AW, Pennington TH, Ho-Yen DO. Do IgA, IgE, and IgG avidity tests have any value in the diagnosis of toxoplasma infection in pregnancy? J Clin Pathol. 1998;51:312
 141. Evans R, Ashburn D, Chatterton J, Joss A, Ho-Yen D. How to detect current toxoplasma infection. Br J Biomed Sci. 2002;59:4-6.
 142. Ashburn D, Evans R, Chatterton JM, Joss AW, Ho-Yen DO. Strategies for detecting toxoplasma immunity. Br J Biomed Sci. 2003;60:105-108.
 143. Sabin AB, Feldman HA. Dyes as microchemical indicators of a new immunity phenomenon affecting a protozoan parasite (*Toxoplasma*). Science. 1948;108:660-663.
 144. Reiter-Owona I, Petersen E, Joynson D, Aspöck H, Darde ML, Disko R, et al. The past and present role of the Sabin-Feldman dye test in the serodiagnosis of toxoplasmosis. Bull World Health Org. 1999;77:929-935.
 145. Rigsby P, Rijpkema S, Guy EC, Francis J, Das RG. Evaluation of a candidate international standard preparation for human anti-*Toxoplasma* immunoglobulin G. J Clin Microbiol. 2004;42:5133-5138.
 146. Camargo ME, Silva SM, Leser PG, Granato CH. Avidéz de Anticorpos IgG específicos como marcadores de infecção primária recente pelo *Toxoplasma gondii*. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 1991;33:213-218.
 147. Maekelt A, Mauriello L, Diaz MP, Diaz Z. Evaluación de la prueba Elisa-Avidéz-IgG como inmunodiagnóstico serológico de la infección toxoplasmática reciente(+). RFM. 2000;23:149-156.
 148. Li S, Maine G, Suzuki Y, Araujo FG, Galvan G, Remington JS, et al. Serodiagnosis of recently acquired *Toxoplasma gondii* infection with a recombinant antigen. J Clin Microbiol. 2000;38:179-184.
 149. Liesenfeld O, Montoya JG, Kinney S, Press C, Remington JS. Effect of testing for IgG avidity in the diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women: Experience in a US reference laboratory. J Infect Dis. 2001;183:1248-1253.
 150. Nigro M, Gutierrez A, Hoffer AM, Clemente M, Kaufer

- F, Carral L, et al. Evaluation of *Toxoplasma gondii* recombinant proteins for the diagnosis of recently acquired toxoplasmosis by an immunoglobulin G analysis. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2003;47:609-613.
151. Pietkiewicz H, Hyszczynska-Sawicka E, Kur J, Petersen E, Nielsen HV, Stankiewicz M, et al. Usefulness of *Toxoplasma gondii*-specific recombinant antigens in serodiagnosis of human toxoplasmosis. *J Clin Microbiol*. 2004;42:1779-1781.
 152. Liesenfeld O, Press G, Montoya JC, Gill R, Isaac-Renton JL, Hedman K, et al. False-positive results in immunoglobulin M (IgM) *Toxoplasma* antibody tests and importance of confirmatory testing: The Platelia Toxo IgM test. *J Clin Microbiol*. 1997;35:174-178.
 153. Roberts A, Hedman K, Luyasu V, Zufferey J, Bessières MH, Blatz RM, et al. Multicenter evaluation of strategies for serodiagnosis of primary infection with *Toxoplasma gondii*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2001;20:467-474.
 154. Martinelli P, Agangi A, Maruott GM. Screening for toxoplasmosis in pregnancy. *Lancet*. 2007;369:823-824.
 155. ACOG Practice Bulletin, Number 20, September 2000. Available in: www.acog.org/publications/pdfs/pb020.pdf
 156. Bastien P. Molecular diagnosis of toxoplasmosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002;96:S205-S215.
 157. Homan WL, Vercammen M, De Braekeleer J, Verschueren H. Identification of a 200- to 300-fold repetitive 529 bp DNA fragment in *Toxoplasma gondii*, and its use for diagnostic and quantitative PCR. *Int J Parasitol*. 2000;30:69-75.
 158. Reischl U, Bretagne S, Kruger D, Ernault P, Costa JM. Comparison of two DNA targets for the diagnosis of Toxoplasmosis by real-time PCR using fluorescence resonance energy transfer hybridization probes. *BMC Infect Dis*. 2003;3:7.
 159. Thulliez P, Daffos F, Forestier F. Diagnosis of *Toxoplasma* infection in the pregnant woman and the unborn child: current problems. *Scand J Infect Dis Suppl*. 1992;84:18-22.
 160. Fricker-Hidalgo H, Pelloux H, Racinet C, Grefenstette I, Bost-Bru C, Goullier-Fleuret A, et al. Detection of *Toxoplasma gondii* in 94 placentae from infected women by Polymerase Chain Reaction, in vivo, in vitro cultures. *Placenta*. 1998;19:545-549.
 161. Tissot Dupont D, Fricker-Hidalgo H, Brenier-Pinchart MP, Bost-Bru C, Ambroise-Thomas P, Pelloux H. Usefulness of Western blot in serological follow-up of newborns suspected of congenital toxoplasmosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2003;22:122-125.
 162. Lebech M, Joynson DH, Seitz HM, Thulliez P. Classification system and case definitions of *Toxoplasma gondii* infection in immunocompetent pregnant women and their congenitally infected offspring. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 1996;15:799-805.
 163. *Drugs used in parasitic diseases*, 2ª edición. Geneva: World Health Organization; 1995.
 164. Chin J. Toxoplasmosis. En: *Control of Communicable Disease Manual*. 17ª edición. Washington DC: American Public Health Association; 2000.p.500-503.
 165. Costa I, Angeloni M, Santana L, Barbosa B, Silva M, Rodrigues A, et al. Azithromycin inhibits vertical transmission of *Toxoplasma gondii* in *Calomys callosus* (Rodentia: Cricetidae). *Placenta*. 2009;30:884-890.
 166. SYROCOT (Systematic Review on Congenital Toxoplasmosis) study group, Thiébaud R, Leproust S, Chêne G, Gilbert R. Effectiveness of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis: a meta-analysis of individual patients' data. *Lancet*. 2007;369:115-122.
 167. Peyron F, Wallon M, Liou C, Garner P. Tratamientos para la toxoplasmosis durante el embarazo. *Biblioteca Cochrane Plus*. 2008(3). Disponible en: <http://www.cochrane.org/reviews/es/ab001684.html>
 168. Gilbert RE, Peckham CS. Congenital toxoplasmosis in the United Kingdom: To screen or not to screen? *J Med Screen*. 2002;9:135-141.
 169. European Multicentre Study on Congenital Toxoplasmosis. Effect of timing and type of treatment on the risk of mother to child transmission of *Toxoplasma gondii*. *BJOG*. 2003;110:112-120.
 170. Fox BA, Bzik DJ. De novo pyrimidine biosynthesis is required for virulence of *Toxoplasma gondii*. *Nature*. 2002;415:926-929.
 171. Ismael AB, Sekkai D, Collin C, Bout D, Mevelec MN. The MIC3 gene of *Toxoplasma gondii* is a novel potent vaccine candidate against toxoplasmosis. *Infect Immun*. 2003;71:6222-6228.
 172. Peng GH, Yuan ZG, Zhou DH, He XH, Liu MM, Yan Ch, et al. *Toxoplasma gondii* microneme protein 6 (MIC6) is a potential vaccine candidate against toxoplasmosis in mice. *Vaccine*. 2009;27:6570-6574.
 173. Moiré N, Dion S, Lebrun M, Dubremetz JF, Dimier-Poisson I. Mic1-3KO tachyzoite a live attenuated vaccine candidate against toxoplasmosis derived from a type I strain shows features of type II strain. *Exp Parasitol*. 2009;123:111-117.