

Toxoplasmosis: principales problemas en Medicina materno-fetal

J.R. de Miguel, A. Cavero, J.J. Montero

Universidad de Cantabria. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander.

RESUMEN

La toxoplasmosis es una zoonosis que durante el embarazo se comporta como infección vertical. El interés de esta enfermedad durante la gestación radica en la posible infección y afectación fetal, lo que suscita diversas preguntas referentes a las posibilidades de detección y diagnóstico de la infección materno-fetal, y posibilidades de prevención.

Palabras clave: Toxoplasmosis y embarazo; serología prenatal; detección prenatal.

SUMMARY

The toxoplasmosis is a zoonosis that during the pregnancy behaves like a vertical infection. The interest of this congenital disease during the gestation is in the possible infection and fetal affectation, which provokes questions referring to the detection and diagnosis of the maternofetal infection and its prevention possibilities.

Key words: Toxoplasmosis and pregnancy. Prenatal serologic. Prenatal detection.

INTRODUCCIÓN

Fue en 1908 cuando Nicolle y Manceaux, observaron un parásito ubicado en el bazo de un roedor del norte de África (*Ctenodactylus gondii*). A este parásito de forma arqueada (del griego toxon), detectado en el roedor *gondii*, le denominaron *toxoplasma gondii* (*tg*). La toxoplasmosis es una zoonosis, y en la gestación se comporta como una infección de transmisión vertical. El interés que en medicina materno-fetal suscita la toxoplasmosis se relaciona con las lesiones que el parásito puede producir en el feto y neonato, las dificultades y posibilidades del diagnóstico de in-

fección materno-fetal y de afectación fetal que generan no pocos problemas de ansiedad y angustia en la gestante y en su familia. Por último, los programas de prevención primaria, secundaria y terciaria plantean importantes debates no sólo en la clínica diaria, sino en reuniones y otros foros científicos.

ASPECTOS GENERALES DE LA TOXOPLASMOSIS

El huésped definitivo del *toxoplasma gondii* (TG) es el gato (felinos). El parásito TG es de carácter ubicuo en el medio ambiente, relacionándose con la existencia de gatos. Al influir también los hábitos alimentarios, su prevalencia es diferente según la geografía. La reproducción del TG presenta un ciclo tanto sexual como asexual. Los gatos excretan los oocistos por las heces (forma sexual), que pueden ser ingeridos por huéspedes intermedios, como roedores o los seres humanos. Estos oocistos ingeridos se desarrollan en el intestino, originando trofozoítos o taquizoítos que se diseminan por el organismo, espe-

Correspondencia: José Ramón de Miguel.
Servicio de Obstetricia y Ginecología.
Hospital Universitario Marqués de Valdecilla
Universidad de Cantabria
Avda. Valdecilla, s/n
39008 Santander.

cialmente cerebro, corazón, y músculo esquelético. En el huésped, las defensas inmunológicas explican la formación de quistes tisulares repletos de taquizoítos. Si un gato ingiere a un roedor infectado, se cierra el círculo reproductivo de TG. En los seres humanos la transmisión puede realizarse por ingestión de tierra o alimentos contaminados por heces de gato, por ingestión de carne insuficientemente cocida (con quistes tisulares repletos de taquizoítos) (1). Por último, la toxoplasmosis puede transmitirse al embrión-feto por vía transplacentaria (infección vertical) *solamente cuando la madre presenta una primoinfección durante la gestación*. En mujeres inmunocompetentes y con infección crónica es excepcional la infección placentaria.

La primoinfección en gestantes por lo general es subclínica, a veces con una clínica gripal o pseudogripal, presentando una clínica semejante a la mononucleosis, con adenopatía cervical. La incidencia de infección primaria durante el embarazo en España no se conoce bien, aunque se estima entre el 1-1,5% (2). En España se estima que el 50% de la población fértil presenta anticuerpos (3). En este caso no existe riesgo de toxoplasmosis congénita, salvo mujeres inmunodeprimidas en las que la primoinfección puede ser grave y se observan recurrencias (1). En la primoinfección se produce inicialmente la parasitemia. Posteriormente tiene lugar la afectación placentaria. La probabilidad de observar infección placentaria va a depender de la edad gestacional en la que se produce la primoinfección (1, 2, 4):

-Cuanto más tardíamente se produzca la infección, mayor es la probabilidad de aislar el parásito en la placenta.

-Si la infección es periconcepcional, es muy poco probable aislar el parásito en la placenta, estimándose una probabilidad del 1%.

-Si la infección se ha producido antes del embarazo, la placenta no se verá afectada.

La infección fetal, como la infección placentaria, depende de la edad gestacional en la que se produce la infección materna. Así, cuanto más tarde se produzca la infección materna, más frecuente será la infección fetal. Del trabajo clásico de Desmonts y Couvreur (5), que valoran 500 gestantes que tuvieron una primoinfección durante el embarazo, se desprenden los siguientes hechos. De 125 gestantes que adquirieron la infección en el primer trimestre, no hubo infección fetal en el 86%. Se observó toxoplasmosis congénita leve-moderada en el 3% y grave y/o muerte fetal-perinatal en el 11%. De 246 gestantes que adquirieron la infección en el segundo trimestre, se descartó infección en el 71%. La infección congénita leve-moderada se observó en el 25% y la infección

grave-muerte perinatal en el 4%. Por último, en la infección materna en el tercer trimestre (128 gestantes), se descartó la infección en el 41%, y se detectó infección leve-moderada en el 61%. No hubo ningún caso de infección grave o muerte perinatal. Sin embargo, como puede deducirse, el grado de afectación perinatal (gravedad de la infección) se correlaciona de forma inversa. Así la infección materna al inicio de la gestación, se relaciona con una baja probabilidad de infección, pero si se produce es grave (aborto, muerte fetal, graves secuelas neonatales). Al contrario si la infección materna es tardía, la infección fetal es más frecuente, pero en muchos casos es subclínica. En otras palabras, la incidencia de la toxoplasmosis congénita no sólo depende de la presencia del parásito, sino de la madurez del sistema inmunocompetente del feto, factor determinante de la gravedad de la infección congénita.

Ciertamente la mayoría de los nacidos con toxoplasmosis congénita presentan una infección subclínica, pacientes que es preciso vigilar por la alta probabilidad de evolución a coriorretinitis. Tan sólo el 15% se muestran severamente afectados (coriorretinitis, calcificaciones intracraneales, ceguera, sordera, hidrocefalia, microcefalia, hepatoesplenomegalia). Diversas series comunican que la incidencia de infección congénita por TG oscila entre el 0,3‰ nacidos (6) y 1-2‰ nacidos (7-9). Datos obtenidos en el área de París dan una estimación entre el 1,93-3,22‰ nacidos (10). La estimación de la infección congénita grave se sitúa en torno a 1/10.000 nacidos (4).

Teniendo en cuenta que la clínica de la primoinfección es poco relevante, el eje principal del diagnóstico es serológico. Por ello antes de plantear otras cuestiones, es conveniente estudiar la respuesta serológica en la primoinfección y el comportamiento de los distintos anticuerpos (2, 4):

-Inmunoglobulina M (IgM).

Aparecen rápidamente, ya que son detectados a los 5 días de la infección y alcanzan su máximo nivel a los 30 días. A los pocos meses, los títulos pueden descender, o bien permanecer elevados durante 2 años o incluso más tiempo. Estos anticuerpos pueden detectarse por inmunofluorescencia indirecta, IgM-ELISA, IGM- ISAGA (inmunoabsorbencia).

-Inmunoglobulina G (IgG)

Su aparición es posterior a los anticuerpos IgM. Aparecen a las pocas semanas de la infección, y alcanzan su máximo nivel a los 2-6 meses de la infección. Los títulos altos pueden permanecer por largo tiempo, aunque se produce un descenso progresivo hasta títulos estables que permanecen de por vida. Se detectan por el test de Sabin-Feldman, inmunofluorescencia indirecta,

y hemaglutinación indirecta entre otros. Sería muy interesante conocer la serología IgG-IgM antes de la gestación (vigilancia preconcepcional), pero en la mayoría de las mujeres en edad fértil se desconoce este dato.

-Prueba de avidez de IgG específica antitoxoplasma:

Muchas veces el problema radica no en conocer si la gestante está infectada, sino la cronología de la infección. Para ello es útil estudiar la avidez de la IgG. La avidez de la IgG es directamente proporcional al momento de la infección. Así una baja avidez (< 15%) indica una infección reciente, posiblemente en los últimos 3 meses. Una avidez superior al 30% nos sugiere que la infección se produjo al menos 6 meses antes. Los valores entre 15-30% son equívocos y no son determinantes.

-Inmunoglobulinas A y E.

La demostración de IgA es útil en los casos agudos, ya que está presente en todos los casos. Suele desaparecer a los 7 meses. Igualmente la IgE se eleva en los casos agudos y se asocia a infección reciente.

PRINCIPALES PROBLEMAS EN LA PRÁCTICA OBSTÉTRICA

Fundamentalmente se plantean cinco cuestiones en el embarazo: a) ¿Es susceptible la gestante de padecer una primoinfección durante el embarazo?, b) ¿La gestante no tiene riesgo de infección durante el embarazo? c) ¿La gestante tiene una infección activa y reciente y, por lo tanto, existe un riesgo potencial de infección y afectación fetal? d) ¿Cuál es la estrategia de detección de toxoplasmosis durante la gestación? y e) ¿Cuáles son las posibilidades de prevención de toxoplasmosis congénita y tratamiento de la infección fetal?. Intentaremos responder a estas preguntas, en el mismo orden de su exposición.

a) ¿Es susceptible la gestante de padecer una primoinfección en la gestación?

Es aconsejable solicitar IgG en la consulta preconcepcional y prenatal. Si la IgG frente a TG es negativa, indica ausencia de inmunidad, y por lo tanto la mujer es susceptible de padecer una primoinfección en la gestación. En este caso se debe repetir la serología (IgG) en el 2º y 3º trimestre, con el objetivo de descartar o confirmar seroconversiones. Además será necesario aplicar medidas de educación sanitaria como prevención primaria (Tabla 1). Diversos autores (11), han observado que durante 4 años de labor informativa, han podido reducir la tasa de seroconversión en el 63%.

**Tabla 1
RECOMENDACIONES PARA LA PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA TOXOPLASMOSIS**

PREVENCIÓN PRIMARIA DE LA TOXOPLASMOSIS

Gatos

Evitar el contacto con los gatos o materiales que puedan estar contaminados con sus heces y si hay que hacerlo, usar guantes.

Carne

No consumir ningún tipo de carne cruda o poco cocida.

Lavarse las manos después de manipular carne cruda y lavar también los utensilios de cocina utilizados en dicha manipulación.

No tocar la mucosa de la boca y los ojos después de haber manejado carne cruda

Vegetales

No consumir frutas ni vegetales crudos sin lavar.

No tocar las mucosas de la boca y los ojos mientras se maneja frutas o vegetales sin lavar.

Usar guantes siempre que se tenga contacto con tierra en el jardín, macetas, campo, etc.

b) ¿La gestante está inmune y ya no existe riesgo de infección durante la gestación?

La petición de IgG-IgM es una práctica frecuente durante la gestación. Sin embargo presenta bastantes problemas de interpretación, con difícil solución y que no pocas veces conduce a pruebas invasivas con riesgo fetal, posible interrupción del embarazo, sin olvidar la angustia y ansiedad en la pareja. Si se solicitan estas pruebas (IgG-IgM), pueden existir estas posibilidades:

-IgG-IgM negativas: la gestante no ha padecido nunca la infección. Es susceptible de primoinfección. (ver apartado a)

-IgG positiva e IgM negativa: indica contacto e infección previa por TG, por lo menos hace más de un año. No existe riesgo de toxoplasmosis congénita, excepto en gestantes inmunosuprimidas.

-IgG positiva e IgM positiva. En estos casos dado que IgM puede permanecer en sangre largos periodos, no puede deducirse ni afirmarse por una única prueba que la infección es aguda o reciente. En este caso debería repetirse la serología en 3 semanas. Si se observa un incremento de IgG puede considerarse que la infección se ha producido en los últimos dos meses. Se debe completar con test de avidez de IgG e IgA. La utilidad de solicitar IgM es que al demostrar su ausencia se descarta una infección reciente. Pero la positividad debe ser motivo de otras investigaciones

antes de informar a la gestante y de tomar decisiones diagnósticas o terapéuticas (ver apartado c).

-IgG negativa e IgM dudosa o equívoca, o bien IgG dudosa e IgM positiva: en estos casos la infección materna es posible y es preciso una ulterior investigación serológica.

Ninguna prueba nos confirma o resuelve el diagnóstico de la infección materna. La baja especificidad de estas pruebas genera un importante e inaceptable número de falsos positivos. Por este motivo, la *Sociedad Española para el estudio de las Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica* (12), en atención a las dificultades diagnósticas relacionadas con la positividad de IgM, recomienda únicamente determinar IgG como prueba inicial de cribado de toxoplasmosis en la gestación. No recomiendan solicitar IgM como prueba inicial de cribado. Si la IgG es positiva en mujer asintomática, se interpreta como evidencia de infección anterior y ausencia de riesgos en la gestación. La Sección de Medicina Perinatal de la SEGO, recoge también estas recomendaciones (13). En el apartado de detección en el embarazo se completará este aspecto.

c) ¿La gestante tiene una infección activa y existe riesgo de infección y de afectación fetal?

Diagnóstico de la infección materna

El diagnóstico de la infección materna se basa en la clínica y la serología. La primoinfección en la mujer gestante pasa desapercibida en el 90% de los casos. La clínica es semejante a un cuadro gripal y ocasionalmente se produce una linfadenitis generalizada en la región cervical, suboccipital, supraclavicular, axilar e inguinal. Por estas razones, la única manera de confirmar o descartar la infección materna es mediante la serología (IgM, IgG, IgA, IgE, avidéz igG). Para considerar que existe sospecha serológica de infección materna reciente o aguda, se deben considerar estos criterios:

-Seroconversión (ver apartado a)

-IgG positiva a títulos elevados (> 300 UI/ml o 1/1000) o en aumento, con títulos elevados de IgM.

-Baja avidéz de IgG ($< 15\%$). Debe completarse el estudio con IgA e IgE.

Diagnóstico de la infección fetal

El diagnóstico de la infección fetal es una medida necesaria y urgente, una vez que se ha diagnosticado la infección materna. Investigar si existe infección fetal proporciona las bases adecuadas para evitar abortos innecesarios y poder aplicar el tratamiento médico adecuado que evite la transmisión al feto de TG y disminuya la gravedad de las lesiones fetales.

Aunque en otras épocas se emplearon diversas técnicas de identificación del TG, en la actualidad se emplea la PCR para identificar DNA de *Toxoplasma gondii* en el líquido amniótico. Parece ser un procedimiento rápido y seguro, con una elevada sensibilidad y especificidad (2, 4). La investigación de IgM en sangre extraída por funiculocentesis tiene importantes limitaciones derivadas de la inmadurez del sistema inmunocompetente del feto. Así en fetos con infección congénita, la positividad para IgM en el 2º trimestre se estima entre el 10-21% (2, 4). Debe asociarse la petición de IgA. Asimismo deben investigarse otras alteraciones sanguíneas fetales como *leucocitosis*, *eosinofilia*, *plaquetopenia*, y *elevación de enzimas hepáticas*.

Diagnóstico de la afectación fetal

La importancia del contagio fetal por TG no reside tanto en la prevalencia de la infección como en la importancia de secuelas subsecuentes. Así en un estudio (14) que reunió a 2.168 gestantes que sufrieron seroconversión se demostró infección fetal en 168 (7,7%) y de estos, 48 (2,2%) presentaron anomalías ecográficas. Las lesiones observadas por ecografía son de localización única en el 56% de los casos y multifocales en el 44%. La hidrocefalia es el signo que se encuentra con más frecuencia (78% de los casos). Las calcificaciones intracraneales, la ascitis y la hepatomegalia representan el 19%, y el aumento de grosor y ecogenicidad de la placenta el 34% de los casos (14). Nosotros (15) hallamos una afectación fetal grave con resultado de muerte intraútero tras una seroconversión ocurrida en el segundo trimestre del embarazo. Entre las lesiones destacaban grave hidrocefalia (fig 1), con dilatación de ventrículos laterales, tercer ventrículo y extremo superior del acue-



Figura 1: Gran dilatación de ventrículos laterales sin parénquima cerebral visible.

ducto de Silvio (fig 2). La hidrocefalia asociada a TG es obstructiva, con dilatación de ventrículos laterales y tercer ventrículo por obstrucción de los agujeros de Monro y/o estenosis del acueducto de Silvio (14, 15). Además en el abdomen fetal se observó una gran hepatomegalia (fig 3) y esplenomegalia (fig 4). La necrosis tisular producida por TG tiene una gran tendencia a la calcificación (14). Así los hilios hepatoesplénicos mostraban adenopatías calcificadas (fig 5). Otros hallazgos fueron cardiomegalia, con derrame pericárdico, ascitis, y extensas calcificaciones en el cordón umbilical, con aumento del grosor y ecogenicidad placentaria (15).



Figura 2: Dilatación del tercer ventrículo, parte superior del acueducto de Silvio.

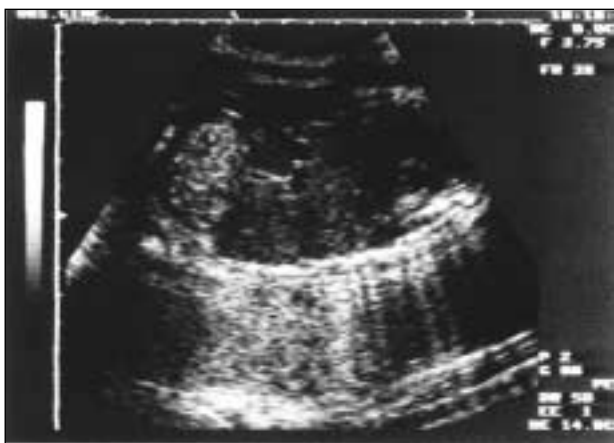


Figura 3: Hepatomegalia; vista en corte coronal del abdomen.

En presencia de un diagnóstico de infección materna, si la primera ecografía es normal, será preciso realizar una seriación ecográfica hasta el final del embarazo.



Figura 4: Esplenomegalia



Figura 5: Adenopatías calcificadas

d) Estrategia de detección durante el embarazo.

La finalidad de la prevención secundaria es identificar a la gestante con primoinfección, con el fin de reducir la transmisión al feto, poder diagnosticar su infección y contribuir a su tratamiento. Para conseguir estos objetivos es necesaria la implantación de programas de detección precoz. Aunque en diversos países europeos se ha conseguido disminuir la incidencia de toxoplasmosis congénita en un 40% mediante la aplicación de programas de prevención secundaria (14), en otros países como Estados Unidos no se observa una modificación de la tasa de los recién nacidos con toxoplasmosis congénita. Además dado el número de falsos positivos de infección materna, la pérdida de fetos sanos es elevada por realización de aborto. Así se estima que se realizarían 12 abortos con feto sano por cada caso realmente infectado por toxoplasmosis congénita (2).

Se considera que gracias a un programa de cribado se podrían prevenir entre 0,2-39,7 infecciones congénitas por 100.000 gestantes (2, 4). Si en

Europa la incidencia de toxoplasmosis congénita oscila entre 2-7 por 1000, un programa de cribado podría evitar entre 1,8-90,7 infecciones congénitas en 100.000 gestantes. Obviamente se conseguirían estos resultados con un cumplimiento del programa del 95%, una sensibilidad del cribado del 95,5% y una eficacia del tratamiento del 60%. Un programa de cribado debe implantarse si los beneficios que se pretenden conseguir son superiores a los riesgos psíquicos o físicos que pueden derivarse.

Un informe del Ministerio de Sanidad y Consumo (1993) (12) considera que *el cribado de anticuerpos frente a TG carece de los criterios exigibles a todo cribado*. No se conoce realmente la tasa de infección en gestantes, no están suficientemente aclarados los mecanismos de transmisión, en muchas ocasiones la positividad de IgM antes que ayudar a definir una infección reciente, *viene a complicar* de forma importante todo el proceso diagnóstico y preventivo. Además en caso de infección aguda el riesgo fetal es variable. Por último, la posibilidad de realizar abortos innecesarios sobre fetos sanos representa un poderoso argumento en contra de la detección sistemática.

Por todo ello, un grupo de trabajo de la Sección de Medicina Perinatal de la SEGO no alcanzó un consenso sobre la detección sistemática en la gestación (13), por lo que concluyen que el estudio de detección puede ser opcional. La recomendación del Comité de expertos del Ministerio de Sanidad y Consumo (1993), recomienda la detección cualitativa de IgG en la primera visita prenatal, desaconsejando expresamente la petición de IgM y de la cuantificación de la IgG. La Sección de Medicina Perinatal de la SEGO (13) con argumentos semejantes reconoce el carácter opcional de la detección gestacional, pero si se decide realizar este cribado recomienda:

-Solicitar IgG en la primera visita prenatal.

-Si la IgG es positiva no existe riesgo de infección. No es preciso repetir la serología en el embarazo actual o en futuras gestaciones.

-Si IgG es negativa, la gestante es susceptible a la infección, por lo que debe recomendarse una prevención primaria (Tabla I), y una monitorización de la IgG en cada trimestre de la gestación.

En la Comunidad Autónoma de Cantabria, y en nuestra Área de Salud de Santander el protocolo de detección de Toxoplasmosis en la vigilancia prenatal (Atención Primaria y Especializada) se adapta a los criterios que se han expuesto.

e) Prevención y tratamiento de la toxoplasmosis.

La prevención primaria se dirige a evitar la infección de la gestante. La lógica indica que la prevención

primaria debe formar parte sistemática en la vigilancia prenatal. Nos remitimos al primer apartado (a). La prevención secundaria tiene por finalidad la detección de la gestante infectada para reducir la transmisión al feto y tratar la infección fetal para disminuir la gravedad de las posibles alteraciones fetales (apartados c y d). Algunos autores (16), aplicando programas de prevención secundaria han logrado disminuir la toxoplasmosis congénita. La prevención terciaria de la toxoplasmosis congénita se realiza mediante cribado de la infección en los recién nacidos con el fin de iniciar un adecuado tratamiento que evite las secuelas. Este aspecto incluye la determinación de IgG-IgM en sangre de talón. Diversas referencias (2, 17) aportan datos prometedores, al conseguir identificar un porcentaje elevado de toxoplasmosis congénita, pudiendo reducir las secuelas a largo plazo. Son pruebas sencillas, de bajo coste, y se puede aventurar la efectividad del tratamiento aplicado (reducción de la tasa de coriorretinitis). El inconveniente radica en la incidencia de falsos positivos y negativos. Además si sólo se realiza prevención terciaria, el beneficio de la prevención secundaria se pierde, lo que es un inconveniente. Cada país debe adoptar la estrategia más adecuada.

Al identificar la primoinfección por TG, el tratamiento de la gestante pretende reducir la posibilidad de infección fetal, y de la gravedad de las lesiones. Se estima que el tratamiento con espiramicina (3 g diarios) reduce la frecuencia de transmisión de TG al feto en un 60%, por lo que se recomienda ante la sospecha de infección materna (1, 2, 4, 18). Dado que TG permanece hasta el final del embarazo en la placenta, el tratamiento debe prolongarse hasta el final de la gestación. Sin embargo, este tratamiento no parece modificar el curso de la infección congénita, ya que la espiramicina se almacena en la placenta, pero no existe transferencia hacia el feto. Puede resultar más interesante la administración de 25 mg de pirimetamina/día y 4 g/día de sulfadiazina alternando en períodos de 3 semanas con la espiramicina. Existen evidencias que esta asociación reduce la transmisión de TG y puede prevenir de la fetopatía progresiva por TG (1, 19). Sin embargo, los efectos secundarios de estos fármacos son elevados e importantes. Además la pirimetamina es teratógena y no se recomienda administrarla antes de la 14ª semana. La sulfadiazina no es recomendable después de la 28 semana por el riesgo de kernicterus. Se recomienda administrar ácido fólico, ya que la pirimetamina tiene un efecto antagónico del ácido fólico. Si se documenta la primoinfección en el primer trimestre algunos autores proponen la interrupción de la gestación.

CONSIDERACIONES FINALES

Las actuaciones sanitarias deben centrarse en las

gestantes seronegativas a fin de prevenir la primoinfección. Aunque no hay consenso sobre la detección, parece recomendable solicitar solamente IgG. Ante la sospecha clínica-serológica de primoinfección, debe indagarse la posible infección y afectación fetal, y adoptar el tratamiento adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Savoia.MC.** Enfermedades bacterianas, micóticas y parasitarias. En Burrow.G N; Duffy. T P. Complicaciones médicas durante el embarazo. *Ed Médica Panamericana*. Buenos Aires, 2001,15: 347-349.
2. **González N, Medina V.** Utilidad de los programas de cribado de la toxoplasmosis congénita. En Cabero LI: Cribado en Medicina materno-fetal. *Ed Mayo S.A.* Barcelona 2000, 6: 79-101.
3. **Xercavins J, Villanueva R, Foradada C.** Screening prenatal de patología infecciosa perinatal. Libro de Ponencias. XI *Reunión de Medicina Perinatal*. Valencia 1990, 531-542.
4. **González N, Armas H, Medenos JI.** Toxoplasmosis y gestación: un mito o una realidad. En Cabero LI: Infecciones de transmisión vertical durante el embarazo. *Ed Mayo S.A.* Barcelona, 2000, 10: 115-152.
5. **Desmots G, Couvreur J.** Congenital toxoplasmosis: a prospective study of the offspring of 542 women who acquired toxoplasmosis during pregnancy. Pathophysiology of congenital disease. En Thalhamer O, Baumbarten K, Pollak A. *Ed. Perinatal Medicine*, sixth European Congress. Stuttgart, George Thieme Verlag 1979, 1070: 51-60.
6. **Remington JS, Desmots J.** Toxoplasmosis. En Remington JS, Klein JO, ed. *Infectious Diseases of the Fetus and the Newborn infant*. 3ª ed Filadelfia: *W B Saunders Company*, 1990, 90-195.
7. **Server J, Ellemberg J, Levy A.** Toxoplasmosis: maternal and pediatric findings in 23.000 pregnancies. *Pediatrics* 1988, 181-192.
8. **Walpole I, Hodgen N, Bower C.** Congenital toxoplasmosis: a large survey in Western Australia. *Med J Aust* 1991,154: 720-724.
9. **Foulon W.** Prevention of congenital toxoplasmosis. PhD thesis. *University of Vrije*. Bruselas.
10. **Labadie M, Hazeman J.** Apport des Bilans de Santé de l'enfant pour dépistage et L'étude épidémiologie de la toxoplasmosis congénitale. *Ann Pediatr (parís)* 1984, 31: ,823-828.
11. **Foulon W.** Congenital toxoplasmosis: is screening desirable?. *Scand J Infect Dis Suppl* 1992, 84: 11-17.
12. **Echevarría JM, Delgado A, Fuertes A, Guerra L, Gutierrez C, Prieto J.** Serología de la embarazada. En Picazo JL. *Procedimientos en Microbiología clínica. Recomendaciones de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. Ministerio de Sanidad y Consumo, *Laga* 1993.
13. **González A, Fabre E.** Cribado de infecciones de transmisión perinatal. En Fabre E, *Manual de asistencia al embarazo normal*. 2ª ed. *INO Reproducciones S.A.*, Zaragoza, 2001, 17: 517-545.
14. **Abboud P, Harica G, Saniez D, Gabriel R, Bednarczyk L, Chemia C, Quereux C.** Signes échographiques de la foetopathie toxoplasmique. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1995, 24: 733-738.
15. **Cavero A, Sánchez M, Lerma D, Mora R, Montero J, Ballesteros G, de Miguel JR.** Diagnóstico prenatal de malformación fetal por *Toxoplasma gondii*. *Prog Obst Gin* 1996, 39: ,533-537.
16. **Foulon W, Naessens A, Derde M P.** Evaluation of the possibilities for preventing congenital toxoplasmosis. *Am J Perinatol*, 1994,11: 57-62.
17. **Guerina NG, Ho-Wen H, Messner HC et al.** Neonatal serologic screening and early treatment for congenital *Toxoplasma gondii* infection. *N Engl J Med* 1994, 330: 1858-1863.
18. **Roth Ph, Maillet R, Dalphin ML, Schaal JP, Colette C.** Toxoplasmosis et grossesse: une simplification des procédures diagnostiques est-elle possible?. *J Gynaecol Obstet Biol Reprod* 1993, 22: 277-283.
19. **Clark A.** *Toxoplasma gondii*. En **Gleicher N, Buttino L, Elkayam U, Evans M, Galbraith R, Gall S, Sibai B.** Tratamiento de las complicaciones clínicas del embarazo. *Editorial Médica Panamericana*, Buenos Aires, 2000,100: 885-891.