

Toxoplasmosis congénita: revisión

J. Adrián Gutiérrez, A. Peñalba Citores, R. Real Terrón
Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital Materno-Infantil «Gregorio Marañón». Madrid

Resumen

La forma congénita de infección por *Toxoplasma gondii* se produce a partir de una primoinfección gestacional con consecuencias en distintos órganos del feto, especialmente oculares (coriorretinitis), SNC (hidrocefalia, convulsiones) y sistémicos (hepatoesplenomegalia), aunque entre el 80 y 90% son formas subclínicas. El diagnóstico se realiza mediante estudio serológico materno, dependiendo el riesgo de infección fetal del trimestre en que se produzca la seroconversión.

Debido a la ausencia de estudios sobre la eficacia del tratamiento prenatal, se administrará a la madre con primoinfección tratamiento con espiramicina hasta conocer los resultados de los estudios complementarios. Ante infección en el recién nacido, se instaurará tratamiento con pirimetamina, sulfadiazina y ácido fólico, siendo el objetivo la disminución del riesgo de secuelas a largo plazo.

El cribado gestacional es uno de los puntos de controversia, ya que tanto el gasto sanitario como el nivel de falsos + es elevado. Los programas de educación sanitaria han logrado disminuir en algunos países la tasa de infección al 50%.

Palabras clave

Toxoplasma, tratamiento, gestacional

Abstract

Title: Congenital toxoplasmosis: a review

The congenital form of *Toxoplasma gondii* infection is caused by primary maternal infection, with consequences in different fetal systems, especially the ocular system (chorioretinitis) and central nervous system (hydrocephalus, seizures), as well as systemic involvement (hepatosplenomegaly), although between 80% and 90% of the resulting disorders are subclinical. The diagnosis involves maternal serology, as the risk of fetal infection depends on the trimester in which seroconversion occurs.

Given the lack of studies on the efficacy of prenatal treatment, spiramycin should be administered to pregnant women with primary infection until the results of complementary studies are known. Should the newborn be infected, treatment with pyrimethamine, sulfadiazine and folic acid should be begun in the attempt to reduce the risk of long-term sequelae.

Prenatal screening is a controversial issue since both the health care costs and rate of false positives are high. In some countries, health education programs have resulted in a decrease in the rate of infection of 50%.

Keywords

Toxoplasma, treatment, gestational

Microbiología

Toxoplasma gondii es un protozoo intracelular obligado que pertenece al género *Apicomplexa*. Hay tres formas clonales, denominadas tipo I, II y III, que tienen diferentes patrones epidemiológicos y distinta virulencia; la toxoplasmosis congénita se produce por las formas I y II, principalmente.

El parásito adquiere tres posibles formas:

- *Trofozoito o taquizoito*. Es el producto de la reproducción asexual que ocurre en el huésped intermediario (mamíferos, humano) y es la forma infectiva, capaz de invadir una amplia variedad de células, como macrófagos, células epiteliales, fibroblastos...
- *Quiste*. En su interior se encuentran los bradizoitos, que son las formas vegetativas, producidos por reproducción asexual y que pueden permanecer durante años en distintas loca-

lizaciones, incluidos el tejido muscular, la retina, el tejido linfático y el sistema nervioso central (SNC).

- *Ovoquiste*. Se produce tras la reproducción sexual en el intestino delgado del huésped definitivo (gato) tras la ingestión reciente de quistes procedentes de comida poco hecha u ovoquistes de otros gatos.

Hay dos formas de infección humana: a) a través de la ingestión de quistes tisulares de carne poco cocida (8%: vaca, 2%: cerdo, 2%: cordero) y que se eliminan a una temperatura de 67 °C, o b) por ingestión de ovoquistes mediante mecanismo fecal-oral a través del contacto con tierra, ingestión de verduras...

Tras la ingesta del parásito en forma de taquizoito o bradizoito, se produce una infección de las células de la mucosa del tracto digestivo, en cuyo interior se multiplican, pasando luego a la linfa, a través de la cual se diseminan. Los taquizoitos proliferan produciendo necrosis en los tejidos. Hay una res-

puesta inmune celular y humoral que logra la desaparición de los taquizoitos en 7-10 días, permaneciendo posteriormente en forma de quiste durante años.

Epidemiología

La prevalencia de la infección congénita por *Toxoplasma* varía según las áreas geográficas en relación principalmente con los distintos hábitos de higiene y estilos de vida (hábitos de alimentación cárnica, ingestión de productos hortícolas contaminados con tierra, presencia de gatos callejeros...), aunque también puede guardar cierta relación con la distinta virulencia del parásito. La toxoplasmosis congénita es más frecuente en zonas como Francia y Centroamérica, y menor en Estados Unidos, Gran Bretaña y norte de Europa. La prevalencia puede llegar a ser el doble en las regiones rurales que en las urbanas. La distinta seroprevalencia en áreas geográficas diferentes explica las diversas políticas respecto a la prevención.

En estudios realizados en Estados Unidos⁵ y Francia⁶ se encontró que un 80-85% de las mujeres en edad fértil son seronegativas para *Toxoplasma* y, por tanto, susceptibles de infectarse. La prevalencia de primoinfección por *Toxoplasma* durante la gestación varía entre 1,5 y 5/1.000 embarazos, mientras que la prevalencia de toxoplasmosis congénita varía entre 1 y 10 casos por cada 10.000 nacimientos. En España, se han obtenido resultados muy dispares según los criterios aplicados. En un estudio realizado en Madrid²⁶, se ha obtenido una incidencia de toxoplasmosis gestacional de 1,9/10.000 embarazos basada en la seroconversión, que asciende a 17/10.000 embarazos si se incluye la positividad IgM. Es importante realizar estudios sobre la prevalencia y la incidencia de toxoplasmosis congénita en distintas áreas geográficas para así poder tomar decisiones adecuadas sobre la efectividad y la eficiencia del cribado de toxoplasmosis en mujeres embarazadas.

Patogenia

La infección fetal se produce a partir de una primoinfección materna durante la gestación, y la transmisión fetal desde madres inmunes es excepcional, salvo en inmunodeprimidos crónicamente infectados. Durante la primoinfección materna por *Toxoplasma gondii*, se produce una invasión de la placenta, lo que provoca una parasitemia fetal, con la liberación de taquizoitos que producen una necrosis de diversas estructuras, principalmente las siguientes: SNC, retina, coroides, sistema musculoesquelético, hígado y bazo. Posteriormente, se origina una respuesta inmune celular y humoral.

Las lesiones más representativas de la toxoplasmosis congénita son oculares, que producen coriorretinitis, y del SNC, donde se producen una vasculitis y la necrosis de la corteza, los ganglios basales y la zona periventricular, formándose calcificaciones, así como hidrocefalia por obstrucción, acueducto de Silvio y agujeros de Monro. Se pueden visualizar los quistes

y los taquizoitos en localizaciones cercanas a la zona de necrosis. No se ha conseguido explicar la causa del predominio de la afección ocular y del SNC.

Transmisión

El riesgo de transmisión fetal es directamente proporcional al momento en que se produce la infección; si la primoinfección materna se origina en el primer trimestre del embarazo, el riesgo de infección fetal es de un 15%; si se ocasiona en el segundo trimestre, el riesgo es de un 30%, del 60% si es en el tercer trimestre, y alcanza el 90% si la primoinfección se desencadena cercana al parto. En cambio, la gravedad de la infección es inversamente proporcional al momento de infección materna: se producen abortos y graves alteraciones en el SNC y oculares si la infección se forma en el primer trimestre, mientras que en el tercer trimestre se producen formas subclínicas o coriorretinitis aisladas, que pueden iniciarse a corto o largo plazo. Las diferencias en las tasas de transmisión y sus consecuencias se deben, probablemente, al flujo sanguíneo placentario, a la virulencia y la cantidad de *T. gondii* adquirido, y a la capacidad materna de limitar la parasitemia.

Clínica

Hay cuatro formas clínicas de toxoplasmosis congénita:

- **Neurológicas.** Cursan con convulsiones, déficit motor, hidrocefalia, calcificaciones intracraneales, hiperproteinoorraquia...
- **Oftalmológicas.** La lesión más frecuente es la coriorretinitis.
- **Sistémicas.** Exantema inespecífico, CIR, ictericia, hepatosplenomegalia, trombopenia...
- **Formas subclínicas (80-90%).** Son asintomáticas al nacimiento, aunque pueden presentar alteraciones oftalmológicas y del SNC en pruebas posteriores, así como un riesgo de sufrir alteraciones a largo plazo, principalmente coriorretinitis, que hasta en un 75% de los casos son recurrentes a pesar de un tratamiento correcto y en un 30% conducen a la ceguera. No hay en la actualidad métodos clínicos ni analíticos que ayuden a diferenciar entre una coriorretinitis por *Toxoplasma* producida por una infección congénita o adquirida posnatalmente.

No hay signos patognomónicos de toxoplasmosis congénita, y la clínica se superpone principalmente con la infección congénita por citomegalovirus (CMV), aunque también con otras, como rubéola, sífilis, infección por el virus herpes simple (VHS)...

Diagnóstico materno

El diagnóstico de infección aguda materna se conoce habitualmente mediante el estudio de anticuerpos frente a *Toxoplas-*

ma, que tienen un comportamiento diferente a los de otras infecciones. Para conocer si un recién nacido está infectado o no, es preciso conocer el momento del embarazo en que se produjo la infección. Normalmente, se realiza un estudio materno de los siguientes anticuerpos:

- *IgM*. Su determinación se puede realizar con técnicas de enzimoimmunoanálisis (ELISA) o análisis de aglutinación inmunoabsorbente (ISAGA). Los anticuerpos *IgM* aparecen 1-2 semanas después de la parasitemia, mantienen un pico durante unos 2 meses, descienden durante otros 6-9 y desaparecen alrededor de los 12, aunque con algunas técnicas se pueden encontrar hasta los 2 años después de su formación. Su negatividad excluye una infección reciente.
- *IgA*. Su formación es similar a las *IgM*, aunque tienen una duración más corta (alrededor de 4-5 meses). No se usan habitualmente.
- *IgG*. Se determinan mediante diferentes técnicas, como Sabin-Feldman, inmunofluorescencia indirecta (IFI) o ELISA. Se forman 1-2 semanas después de los *IgM*, y se elevan alcanzando su pico en 2-4 meses. Permanecen elevadas durante 12-24 meses, con un descenso lento al cabo de 2-3 años, y permanecen positivos toda la vida. Atraviesan la placenta. Se puede determinar la avidéz de *IgG* en función de la aptitud de las *Ig* específicas ante el antígeno; resulta una técnica muy ajustada en el momento de la infección aguda. Las *Ig* sintetizadas recientemente (en los 3 últimos meses) son *IgG* de baja avidéz, y las sintetizadas antiguamente (excluida la infección adquirida en los 3 meses previos) son de alta avidéz.

Los resultados serológicos deben ser confirmados en un laboratorio de referencia, ya que hay un número de falsos positivos (FP) que puede llegar hasta un 1,3%.

En función del momento en que se determinen los anticuerpos y de su comportamiento, hay distintas situaciones con diferente riesgo de infección fetal:

- *IgG e IgM*. Infección antigua; no hay riesgo de infección fetal.
- *Seroconversión IgM o IgG*. Infección materna actual. Si la seroconversión se origina en el primer trimestre, el riesgo de infección fetal es bajo, aunque subsiste. Si ésta se produce, las formas clínicas son graves, y no hay formas asintomáticas al nacimiento. Si se ocasiona en el segundo trimestre, hay un riesgo moderado de infección fetal y presentación clínica en cualquiera de sus formas; si la seroconversión se desencadena en el tercer trimestre, hay un elevado riesgo de infección fetal, con frecuentes formas asintomáticas de presentación posnatal tardía si no se trata.
- *IgG en elevación en dos muestras con IgM positiva en ambas, o una sola determinación con IgM e IgG de baja avidéz*. Infección materna producida en los 3 meses previos, con riesgo del feto similar al caso anterior, según el momento de la determinación de anticuerpos maternos.

- *IgG positiva a títulos altos y estables con IgM positiva, o IgG con títulos elevados y de alta avidéz con IgM positiva*. Infección producida en los 3-6 meses previos. Si la determinación se ocasiona en el primer trimestre, se trata de una infección pregestacional sin riesgo fetal; si es en el segundo trimestre, es una infección pregestacional o en las primeras semanas de embarazo, con muy bajo riesgo de infección fetal (se descarta si el recién nacido es sano). Si se produce en el tercer trimestre, persiste un alto riesgo de infección fetal en cualquiera de sus formas.

Actitud obstétrica y tratamiento durante el embarazo

En las situaciones con riesgo fetal de infección por *Toxoplasma*, el obstetra debe efectuar una ecografía intraútero (hidrocefalia, microcefalia, calcificaciones intracraneales, hepatomegalia, ascitis, engrosamiento placenta; 90% asintomáticas), una funiculocentesis para determinar la *IgM* específica o el aislamiento del parásito o, lo que es más frecuente, una amniocentesis para realizar un cultivo y determinar la PCR para *Toxoplasma*, que entre las semanas 18 y 20 de gestación tiene una sensibilidad y una especificidad cercanas al 95%.

Hoy por hoy, no hay estudios aleatorizados que establezcan la eficacia del tratamiento prenatal para disminuir el riesgo de transmisión fetal, así como para reducir la gravedad de las lesiones cerebrales y retinianas; tampoco hay estudios que comparen el tratamiento con espiramicina o sulfadiazina y pirimetamina. En un estudio¹⁰ de cohortes, multicéntrico, realizado en Europa, que incluye a 1.208 mujeres con primoinfección por *Toxoplasma* durante la gestación, divididas en mujeres no tratadas durante el embarazo, tratadas con espiramicina y tratadas con sulfadiazina-pirimetamina, no se demuestran diferencias en la aparición de lesiones intracraneales y/o retinianas entre los 3 grupos. Dado que ninguno de los estudios excluye la posibilidad de efectos positivos del tratamiento prenatal, si se diagnostica una infección materna, se debe instaurar tratamiento con espiramicina hasta conocer los resultados de los estudios complementarios realizados.

En caso de que los resultados de las pruebas complementarias sean negativos, la paciente tendrá que recibir espiramicina hasta la semana 18-20 de edad gestacional y, posteriormente, efectuar una prueba de imagen mensualmente. Si se ratifica una infección fetal o no se pueden realizar estas pruebas, se habrá de comenzar tratamiento con sulfadiazina, pirimetamina y ácido fólico hasta el final de la gestación, con posibilidad de alternarlo cada 3 semanas con espiramicina. En caso de confirmarse una infección fetal en el primer trimestre, ha de ofrecerse a la madre la posibilidad de un aborto terapéutico.

Por tanto, y debido a la incertidumbre actual sobre los efectos del tratamiento prenatal de la toxoplasmosis congénita, se deben iniciar estudios controlados y aleatorizados para conocer la eficacia de este tratamiento y así poder evaluar el impacto de los programas de cribado de la toxoplasmosis congénita.

Estudio en el recién nacido

Se realizará si concurre un riesgo de infección fetal y/o una sintomatología propia de la enfermedad, y debe comenzarse con una buena información del momento de la primoinfección materna.

Se deben practicar las siguientes pruebas: hemograma, bioquímica, determinación de IgM e IgG en sangre de cordón o en los primeros días de vida, fondo de ojo, bioquímica, serología y celularidad del líquido cefalorraquídeo (LCR), y prueba de imagen cerebral (ecografía cerebral, resonancia magnética [RM]). Es opcional la ejecución de PCR para *Toxoplasma* en sangre, orina y LCR, ya que hay un alto número de FP por contaminación y uso previo de fármacos. Es necesario efectuar una correcta interpretación de los anticuerpos en el recién nacido, donde nos podemos encontrar con las siguientes situaciones:

- Si la IgM es positiva, podemos diagnosticar toxoplasmosis congénita, ya que los anticuerpos IgM siempre son de formación por parte del niño, puesto que no atraviesan la placenta. Las IgM en el recién nacido tienen un 20-40% de falsos negativos.
- Si la IgM es negativa y la IgG positiva, y hay síntomas compatibles con toxoplasmosis congénita (excluido el CMV congénito), se puede diagnosticar en el recién nacido una toxoplasmosis congénita.
- Si la IgM es negativa y la IgG positiva, y el recién nacido se encuentra asintomático al nacimiento, hay que apoyarse en el momento de la primoinfección materna durante la gestación, puesto que las IgG pueden ser por formación del recién nacido si está infectado o bien ser anticuerpos transferenciales de la madre; suelen desaparecer a los 6 meses, aunque pueden durar hasta 1 año. Si la infección materna se produjo en el primer trimestre, el recién nacido no está infectado, ya que no hay formas asintomáticas. Si la primoinfección se produjo en el segundo o tercer trimestre, es probable la infección del recién nacido, por lo que hay que realizar un seguimiento de las IgG cada 2 meses; si las IgG son negativas a los 4-8 meses, éstas eran de procedencia materna y el recién nacido no está infectado, mientras que si la IgG permanece estable o en ascenso en los siguientes 4-8 meses, se trata de IgG de formación por parte del recién nacido, que, por tanto, está infectado. Toda IgG positiva durante más de 12 meses indica una infección congénita.

Tratamiento del recién nacido

El tratamiento del recién nacido se realiza durante 12 meses con pirimetamina (6 meses en pauta diaria y otros 6 meses de forma alterna), sulfadiazina (dosis diaria) y ácido fólico (3 días por semana). Se añadirá tratamiento con prednisona durante 1-2 meses si hay proteinorraquia o coriorretinitis. Si el recién nacido tiene una infección probable por *Toxoplasma*, se debe iniciar un tratamiento con los 3 fármacos hasta observar la evolución de la IgG. Si se hace negativa o se produce un notable descenso continuado, se puede interrumpir el trata-

miento. En algunos casos asintomáticos con infección gestacional en el segundo trimestre, o si se produjese una toxicidad medicamentosa grave, se puede esperar sin establecer tratamiento; pero si la IgG se estabiliza a los 6 meses, se debe reevaluar rápidamente al niño e iniciar tratamiento.

Deberá ejecutarse un control del hemograma cada 1-2 semanas al inicio del tratamiento, ya que la pirimetamina puede producir neutropenia. Si el recuento de neutrófilos es menor de 1.000/ μ L, se debe aumentar el ácido fólico al doble, y si no hay respuesta, tendrá que interrumpirse el tratamiento con sulfadiazina y pirimetamina e iniciar tratamiento con espiramicina hasta que el número de neutrófilos sea mayor de dicha cifra.

El objetivo del tratamiento es disminuir el riesgo de secuelas a largo plazo, principalmente de coriorretinitis. La eficacia del tratamiento del recién nacido es otro punto de controversia actualmente, ya que, a pesar del uso de tratamientos antiparasitarios, el pronóstico visual de la coriorretinitis por *Toxoplasma* no ha cambiado en los últimos 50 años, y se han publicado recientemente algunos estudios que ponen en duda que el tratamiento del recién nacido con sospecha de toxoplasmosis congénita modifique la aparición y recurrencia de lesiones retinianas. En un estudio retrospectivo, que incluía a 150 pacientes afectados de coriorretinitis por *Toxoplasma*, no se demostraron diferencias significativas entre los pacientes que recibieron tratamiento antiparasitario y los no tratados respecto a la recurrencia de lesiones retinianas, así como en el pronóstico visual final. El tratamiento con corticoides parece mejorar la función visual. Por tanto, es necesario realizar estudios prospectivos y aleatorizados a largo plazo.

Seguimiento tras el tratamiento

Se debe practicar un seguimiento hasta pasada la pubertad. Tras 1 año de tratamiento, hay que visualizar el fondo de ojo, repetir la serología y realizar una prueba de imagen cerebral. Si hay signos de curación, se debe efectuar un análisis del fondo de ojo cada 1-2 años hasta la pubertad y, posteriormente, cada 6 meses, por el riesgo de recaída a pesar de un correcto tratamiento.

Si en cualquier momento se produce un aumento de IgG o aparecen signos de reactivación de coriorretinitis, hay que reiniciar el tratamiento durante 2-3 meses, aunque en ocasiones se puede producir un aumento de IgG en los meses posteriores tras finalizar el tratamiento durante el primer año, cuyo hallazgo no está bien interpretado, y ante el cual se puede decidir una actitud expectante con visualización más frecuente del fondo de ojo.

Cribado gestacional

Nuevamente, nos encontramos ante otro punto conflictivo en el manejo de la toxoplasmosis congénita, debido a que concurren algunos aspectos que van en contra de realizar el cribado de primoinfección por *Toxoplasma* en mujeres gestantes, pues supone un gasto sanitario elevado: la IgM para *Toxoplasma*

presenta hasta un 1,3% de FP, valor muy significativo si tenemos en cuenta que hasta un 20% de las mujeres informadas sobre una posible infección aguda deciden poner fin a la gestación, o se aconseja realizar una amniocentesis, con el riesgo no desdeñable de aborto que conlleva; además, no nos consta la realización de estudios aleatorizados que demuestren la eficacia del tratamiento prenatal para disminuir la transmisión, la aparición y la gravedad de las lesiones.

Además, hay una gran variación en la prevalencia de esta enfermedad entre las distintas áreas geográficas; por tanto, las autoridades sanitarias deben adoptar las decisiones pertinentes a partir de los datos sobre la prevalencia y la incidencia en una determinada zona. En países como Francia y España, se realiza un cribado para la toxoplasmosis en todas las mujeres gestantes, mientras que en otros países, como Estados Unidos y Reino Unido, el cribado se efectúa en mujeres con factores de riesgo para padecer la enfermedad, como son la exposición a gatos o la ingestión de productos cárnicos crudos, ya que en esta población el riesgo de padecer toxoplasmosis durante el embarazo aumenta hasta un 3,5%. El uso de la historia clínica para identificar a las mujeres con riesgo de padecer toxoplasmosis congénita logra detectar un 50% de los casos de primo-infección por *Toxoplasma* durante la gestación.

Prevención durante el embarazo

Hay algunas normas para prevenir la infección por *Toxoplasma* durante el embarazo, como son: no ingerir carne poco cocida (debe cocinarse a una temperatura superior a 66 °C o congelar a -20 °C), evitar el contacto con gatos, evitar manipular jardinería, lavarse las manos tras tocar verdura, fruta o carne, lavar los utensilios en contacto con carne poco cocida, etc. En Francia y Austria, donde se han llevado a cabo estudios sobre el impacto de los programas educacionales obstétricos para la prevención de la infección por *Toxoplasma*, se han reducido las tasas de infección hasta en un 50%. Por tanto, además del cribado poblacional, el uso de programas de educación sanitaria en la mujer gestante debe incluirse en todos los seguimientos obstétricos. ■

Bibliografía

1. Sever JL, Ellenberg JH, Ley AC, Madden DL, Fuccillo DA, Tzan NR, et al. Toxoplasmosis: maternal y paediatrics findings in 23,000 pregnancies. *Pediatrics*. 1988; 82(2): 181.
2. Pelloux H, et al. Protozoan infections in humans: congenital toxoplasmosis. *Eur J Protistol*. 2003; 39: 4.
3. Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet*. 2004; 363(9.425): 1.965-1.976.
4. Wallon M, Kodjikian L, Binquet C, Garweg J, Fleury J, Quantin C, et al. Long-term ocular prognosis in 327 children with congenital toxoplasmosis. *Paediatrics*. 2004; 113: 1.567-1.572.
5. Wallon M, Liou C, Garner P, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. *Br Med J*. 1999; 318: 1.511-1.514.
6. Thiebaut R, Leroy V, Alioum A, Binquet C, Poizat G, Salmi LR, et al. Biases in observational studies of the effect of prenatal treatment for congenital toxoplasmosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006; 124(1): 3-9.
7. Remington JS, et al. Toxoplasmosis. Infection disease of the fetus and newborns. Filadelfia: WB Saunders, 2001; 205-346.
8. DHM J, et al. Laboratory diagnosis of toxoplasma infection. Cambridge: Cambridge University Press, 2001; 296-318.
9. Lotje EJ, Bosch-Driessen LE, et al. Ocular toxoplasmosis. Clinical features and prognosis of 154 patients. American Academy of Ophthalmology. Amsterdam: Elsevier Science Inc., 2002.
10. Gilbert R, Gras L. 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.
11. Ricci M, et al. Screening and prevention of congenital toxoplasmosis: an effectiveness study in a population with a high infection rate. *J Maternal-Fetal Neonatal Med*. 2003; 14: 398.
12. Boyer KM, Holfels E, Roizen N, Swisher C, Mack D, Remington J, et al. Toxoplasmosis Study Group. 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.
13. Gras L, Gilbert RE, Ades AE, Dunn DT, et al. Effect of prenatal treatment on the risk of intracranial and ocular lesions in children with congenital toxoplasmosis. *Int J Epidemiol*. 2001; 30: 1.309.
14. Bastien P. Molecular diagnosis of toxoplasmosis. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2002; 96 Supl 1: 205-215.
15. Kravetz JD, Federman DG. Toxoplasmosis in pregnancy. *Am J Med*. 2005; 118: 212-216.
16. Pelloux H, et al. Protozoan infections in humans: congenital toxoplasmosis. *Eur J Protistol*. 2003; 39: 444-448.
17. Joynson DHM, Guy EC. Laboratory diagnosis of toxoplasma infection. En: Joynson DHM, Wreghitt TG, eds. Toxoplasmosis. A comprehensive clinical guide. Cambridge: University Press, 2001; 296-318.
18. Wong SY, Remington JS. Toxoplasmosis in pregnancy. *Clin Infect Dis*. 1994; 18: 853-862.
19. Lappalainen M, Koskela P, Koskiniemi M, Ämmälä P, Hiilesmaa V, Teramo K, et al. Toxoplasmosis acquired during pregnancy: Improved serodiagnosis based on avidity of IgG. *J Clin Infect Dis*. 1993; 167: 691-697.
20. Desmond G, Couvreur J. Toxoplasmose congénitale. Étude prospective de l'issue de la grossesse chez 542 femmes atteintes de toxoplasmose acquise en cours de gestation. *Ann Pediatr*. 1984; 31: 805-809.
21. Hohlfeld P, Daffos F, Costa JM, Thulliez P, Forestier F, Vidaud M. Prenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis with a polymerase-chain reaction test on amniotic fluid. *N Engl J Med*. 1994; 331: 695-699.
22. Remington JS, McLeod R, Desmont G. Toxoplasmosis. En: Remington JS, Klein JO, eds. Infectious disease of the foetus and newborn, 4.ª ed. Filadelfia: WB Saunders, 1995; 140-267.
23. Jeannel D, Costagliola D, Hubert B, Danis M. What is known about the prevention of congenital toxoplasmosis? *Lancet*. 1990; 336: 359-361.
24. Hall S, Ryan M, Buxton D. The epidemiology of toxoplasmosis infection. En: Joynson DHM, Wreghitt TG, eds. Toxoplasmosis. A comprehensive clinical guide. Cambridge: University Press, 2001; 58-124.
25. Feldman HA. Toxoplasmosis: an overview. *Bull NY Acad Med*. 1974; 50: 111-127.
26. Del Castillo F, Herruzo R. Factores de riesgo de la toxoplasmosis en el niño. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 1998; 16: 224-229.