

## TOXOPLASMOSIS

Dra. Elizabeth Morales Salinas  
Departamento de Patología, FMVZ, UNAM

### Descripción

#### Aspectos históricos relevantes

Desde hace un siglo, *Toxoplasma gondii* se identificó por primera vez en los tejidos de un gundi (*Ctenodoactylus gundi*) en Túnez (Nicolle y Manceaux, 1908) y en los tejidos de un conejo (*Oryctolagus cuniculus*) en Brasil (Splendore, 1908), en ambos casos *Toxoplasma gondii* fue confundido con *Leishmania*. Aunque este protozoo tiene una distribución mundial y afecta a diversas especies de animales, sólo se ha reconocido una especie (*gondii*) y un género (*Toxoplasma*). El género de este parásito fue nombrado por Nicolle y Manceaux (1909) debido a su forma arqueada (del griego toxo= arco; plasma = criatura). El agente se aisló por primera vez de un animal por Sabin y Olitsky (1937) y por primera vez en el hombre por Wolf y colaboradores (1939). En la década de los 40s se identificaron anticuerpos neutralizantes contra taquizoitos extracelulares (Sabin y Feldman, 1948) y durante los 50 años posteriores se describió la inmunidad mediada por linfocitos (Frenkel, 1967; Gazzinelli *et al.*, 1991; Suzuki *et al.*, 1988). Otras formas de *Toxoplasma* como los quistes tisulares fueron descritos por varios investigadores (Frenkel y Friedlander, 1951), sin embargo, hasta las décadas de los 60s y los 70s, el parásito se consideró como una coccidia (Jacobs, 1967). Posteriormente el gato fue identificado como huésped definitivo por varios investigadores incluyendo a Frenkel y colaboradores (1970). Durante las décadas de los 80s y 90s se desarrollaron métodos para reconocer diferencias genéticas entre los aislamientos de *Toxoplasma gondii* realizados en humanos y animales (Pfefferkom L. y Pfefferkorn E., 1980; Sibley *et al.*, 1993). El mapa genético de *Toxoplasma gondii* fue descrito por Khan y colaboradores (2005) y la distinción de cepas en los diferentes continentes fue realizada por Lehmann y colaboradores (2006).

#### Generalidades de la enfermedad

La toxoplasmosis se considera una de las principales zoonosis ya que se estima que afecta a un tercio de la población humana en el mundo. Los huéspedes definitivos son los felinos y el hombre y una gran diversidad de especies animales de sangre caliente incluyendo a las aves, además de mamíferos marinos, son los huéspedes intermediarios (Dubey y Beattie, 1988; Cole *et al.*, 2000).

En el hombre, *Toxoplasma gondii* puede causar diferentes cuadros clínicos: 1.- toxoplasmosis aguda adquirida en pacientes inmunocompetentes; la infección puede ser subclínica o el paciente presentar fiebre, cefalea, dolores musculares y linfadenomegalia. 2.- toxoplasmosis aguda adquirida en el paciente inmunodeficiente (con SIDA, leucemia con terapia inmunosupresora); el paciente presenta fiebre, cefalea, confusión y convulsiones (toxoplasmosis cerebral) y visión borrosa (toxoplasmosis de la retina). 3.- toxoplasmosis ocular (como resultado de infección congénita); el paciente presenta retinitis, uveítis y retinocoroiditis. 4.- toxoplasmosis congénita; puede ocurrir aborto o el nacimiento de niños con hidrocefalia, ceguera (retinitis), hepatomegalia, esplenomegalia, fiebre, ictericia y retraso mental (Montoya y Liesenfeld, 2004).

La toxoplasmosis se clasifica en la categoría B de enfermedades por el Instituto Nacional de Salud en Bethesda, Estados Unidos de América.

### **Agente**

La enfermedad es ocasionada por el parásito *Toxoplasma gondii*, protozoo intracelular obligado perteneciente al Phylum Apicomplexa, Clase Sporozoasida, Orden Eimeriorina y Familia Toxoplasmae (Montoya y Liesenfeld, 2004; Kim y Weiss, 2008). Se ha reconocido una sola especie (*gondii*), y el 90 % de la población del parásito pertenece a una de tres variantes: I, II, III, mientras que el otro 10% corresponde a cepas atípicas y recombinantes. Cada variante posee diferentes mecanismos de virulencia y patogenicidad (Sibley *et. al.*, 1992).

Se reconocen tres formas principales del parásito: los ooquistes que son excretados en las heces del gato (huésped definitivo), los bradizoitos, siendo la fase de metabolismo lento que se enquistan en los tejidos y los taquizoitos, formas activas de multiplicación responsables de la destrucción de las células (Montoya y Liesenfeld, 2004).

### **Ciclo de vida y vías de transmisión**

El ciclo de vida de este parásito es indirecto. Los huéspedes definitivos y reservorios son los miembros de la familia Felidae, como el gato doméstico. El hombre, animales domésticos como borregos, cabras, bovinos, perros, caballos, conejos y salvajes o silvestres como osos, venados, canguros y delfines entre otros pueden actuar como hospederos intermediarios. Las vías de infección son vertical o transplacentaria y horizontal, por ingerir alimento o agua contaminada con ooquistes, o consumir quistes tisulares en carne o vísceras crudas procedentes de algún huésped infectado. En el ciclo

se pueden encontrar tres diferentes tipos de estados infectantes: taquizoitos (en grupos), bradizoitos (en quistes) y esporozoitos (en ooquistes) (Hill *et al.*, 2005, Dubey, 2009).

En los gatos domésticos y salvajes (huéspedes definitivos) se producen los estados sexuales y asexuales en el intestino que culminan en la generación de ooquistes los cuales serán eliminados a través de las heces. El ciclo comienza cuando el gato ingiere un quiste tisular y la pared de este es disuelta por las enzimas proteolíticas del estómago y el intestino. Así los bradizoitos son liberados y penetran las células epiteliales del intestino delgado iniciando numerosas generaciones de ciclo sexual y asexual. A los organismos de esta etapa se les conoce como esquizontes, de ellos son liberados los merozoitos los cuales forman los gametos masculinos y femeninos. Después de que se lleva a cabo la fertilización comienza a formarse la pared del ooquiste alrededor del gameto fertilizado. Cuando los ooquistes están maduros son descargados en el interior del lumen intestinal por la ruptura de las células epiteliales del intestino. Los ooquistes no esporulados son eliminados a través de las heces solo por un periodo de 3 a 15 días y al adquirir inmunidad puede cesar por un tiempo la producción de ooquistes para reanudarla después de algunos meses con nuevas infecciones. Algunos de los bradizoitos que se encuentran en la lámina propia del intestino se convierten en taquizoitos los cuales comienzan a diseminarse hasta infectar diversos tejidos (Dubey, 2009).

Los huéspedes intermediarios animales pueden infectarse al consumir ooquistes esporulados o mediante la ingestión de quistes presentes en carne o vísceras infectadas con el parásito.

### **Transmisión por vía oral**

El humano puede infectarse por vía oral mediante el manejo inadecuado de los excrementos de gatos, ingestión de agua, hortalizas o tierra contaminada con ooquistes, o por el consumo de carne cruda o mal cocida con quistes parasitarios. Los bradizoitos liberados de los quistes (tejidos) o los esporozoitos del ooquiste (heces) una vez ingeridos, penetran el epitelio intestinal y se van a transformar en taquizoitos los cuales se multiplican y se diseminan por vía sanguínea o linfática parasitando de manera activa casi cualquier célula, con la formación de una vacuola parasitófora a partir de la membrana citoplásmica del hospedero y la subsecuente eliminación de ésta de los antígenos propios. Después de unos ciclos de multiplicación y lisis de las células invadidas, los parásitos forman quistes tisulares, de lento crecimiento, principalmente en músculo esquelético, cardíaco y SNC, donde permanecen indefinidamente. El periodo de incubación oscila de 1 a 2 semanas (Dubey, 2004; Montoya y Liesenfeld, 2004).

### **Transmisión transplacentaria**

Si el humano infectado es una mujer embarazada, como consecuencia de una parasitemia, puede transmitir el protozoo al feto a través de la placenta (Dubey, 2004; Montoya y Liesenfeld, 2004).

### **Otras vías de transmisión**

El humano también puede adquirir la infección por medio de transfusiones de sangre o trasplante de órganos (Siegel *et al.*, 1971; Raisanen, 1978; Montoya y Liesenfeld, 2004; Galván Ramírez, *et al.*, 2006).

### **Epidemiología y distribución**

La toxoplasmosis, es la zoonosis parasitaria más difundida en la naturaleza (Acha, 1992). De acuerdo a estudios seroepidemiológicos, la infección se ha detectado en todos los continentes, tanto en poblaciones humanas como en más de 330 especies de animales domésticos y/o silvestres incluyendo: oso negro, oso grisli, ratones, minks, perros, coyotes, zorros, borregos, cabras, bovinos, cerdos y gatos, entre otros. Además la toxoplasmosis clínica y sub-clínica se ha informado en ciervos, animales ungulados, marsupiales, primates no humanos y mamíferos marinos (Dubey, 2004, Hill *et al.*, 2005).

En relación a la población humana en México, en un estudio serológico realizado por Galván y colaboradores en el 2005 para la identificación de toxoplasmosis en mujeres con gestación de alto riesgo, se encontró un 35% de seroprevalencia en 350 muestras evaluadas provenientes del área ginecológica del Instituto del Seguro Social Mexicano. En ese mismo año, Galván Ramírez y otros encontraron un 29% de anticuerpos IgG anti-*Toxoplasma* y 3.6% de anticuerpos IgM anti-*T. gondii* de 359 muestras provenientes de donadores de sangre de entre 17 y 57 años de edad en el estado de Jalisco. Por otro lado Vela-Amieva *et al.*, 2005 en un estudio piloto sobre infección congénita por *Toxoplasma gondii* obtuvieron dos casos positivos a anticuerpos IgG anti- *T. gondii* de 1003 muestras de sangre provenientes de recién nacidos en el Distrito Federal. De acuerdo a este resultado sugieren una frecuencia de infección congénita con este parásito de aproximadamente 2 casos por cada 1000 bebés recién nacidos en la ciudad de México. Alvarado-Esquivel y colaboradores en el 2009, realizaron un estudio seroepidemiológico de toxoplasmosis en 439 mujeres embarazadas de comunidades rurales de Durango, México. La prevalencia de anticuerpos anti-IgG en las comunidades vario desde 0% hasta el 20%. La seroprevalencia fue significativamente más alta ( $P < 0.05$ ) en mujeres de bajo nivel socioeconómico (14%) que en las mujeres de alto nivel socioeconómico (6.6%).

## **Susceptibilidad y resistencia**

Algunos huéspedes desarrollan con facilidad signos clínicos de la infección mientras que otros permanecen asintomáticos, dependiendo de su estado inmunológico. La importancia en Salud Pública reside sobre todo en la gravedad de la infección congénita y sus secuelas (Viens *et al.*, 1997). La tasa de reactivos se acrecienta con la edad al aumentar las oportunidades de adquirir la infección, lo que depende de varios factores, entre otros, el nivel social y cultural de la población, la higiene ambiental, la convivencia con animales domésticos (perros-gatos) y los hábitos alimenticios en cuanto al consumo de carne cruda o insuficientemente cocida (Dubey, 1995). La mortalidad y la morbilidad asociadas con esta parasitosis son aparentemente bajas, pero representa un problema importante para la salud pública cuando está ligada a los grupos de individuos inmunosuprimidos con SIDA, con cáncer o cuando afecta a mujeres embarazadas debido a la transmisión congénita cuyos efectos se verán reflejados en el feto.

## **Inmunología**

El desarrollo de la respuesta inmune celular Th1 es primordial en el control de la infección por *Toxoplasma gondii*, con la producción de citocinas proinflamatorias que incluyen IL-12, IFN- $\gamma$  y TNF- $\alpha$ . Durante la fase inicial de la infección, los neutrófilos, macrófagos y linfocitos NK constituyen la principal respuesta del hospedero, mediante la fagocitosis, toxicidad celular y la producción de IFN- $\gamma$  por las NK. Los macrófagos y células dendríticas presentan los antígenos a las células CD4+ y CD8+, elicitando una respuesta tipo Th1 mediante la secreción de IL-12. Cuando el parásito es controlado, la respuesta es controlada mediante IL-10 y el TGF- $\beta$ , que modulan la respuesta inflamatoria debida a la respuesta Th1. En sujetos en los que predomina la respuesta Th2, no se bloquea la replicación parasitaria. La patogenia de la enfermedad se asocia a una replicación no limitada y a una continua destrucción de células parasitadas (Gazzinelli, *et al.*, 1991; Uribarren, 2010).

## **Manifestaciones clínicas durante la preñez**

La transmisión al feto ocurre principalmente de mujeres que adquieren la infección primaria durante la gestación. En casos esporádicos, la transmisión congénita puede ocurrir en mujeres crónicamente infectadas cuando se reactiva la infección debido a un estado de inmunosupresión, por ejemplo mujeres con SIDA o con tratamientos con corticosteroides. Muchas mujeres con infección aguda no presentan signos clínicos. Algunas pacientes presentan febrícula y linfadenopatía y rara vez alteraciones en la

visión debido a coriorretinitis (Garweg *et al.*, 2005., Remington *et al.*, 2006, Montoya y Remington 2008).

### **Diagnóstico**

El diagnóstico de toxoplasmosis puede hacerse por métodos directos e indirectos. Los métodos de diagnóstico indirectos se basan en la detección de anticuerpos específicos en suero, plasma, saliva, leche, lágrimas y líquido cefalorraquídeo, amniótico e intraocular. Los métodos más usados para este fin son; la prueba de Sabin y Feldman (prueba del colorante), la aglutinación en látex, la hemoaglutinación, la aglutinación inmunoabsorbente (ISAGA), La Inmunofluorescencia indirecta (IFAT), el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA), la fijación del complemento y el Western Blot. La detección y cuantificación de anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii*, se utiliza para establecer si un paciente o una mujer embarazada han tenido contacto con el parásito o y si la infección se adquirió recientemente o ya es crónica. La presencia de anticuerpos IgG implica que ha habido contacto entre el paciente y el parásito en algún momento de la vida. La infección aguda suele acompañarse de títulos elevados de anticuerpos IgG, sin embargo, no debe tomarse como criterio diagnóstico definitivo. En el caso de mujeres embarazadas, si los resultados serológicos sugieren una infección reciente, se debe investigar si la infección se adquirió durante la gestación o en un periodo cercano a la concepción debido a que el feto estaría en riesgo. Si se detectan anticuerpos de la clase IgG pero no se detectan anticuerpos IgM durante el primero o segundo trimestre de gestación, generalmente refleja que la infección se adquirió antes de la gestación actual. Si se detectan anticuerpos de la clase IgM pero no se detectan anticuerpos IgG, puede indicar que la paciente presenta una infección crónica y que se infectó antes de la gestación porque los anticuerpos IgM pueden persistir por largos periodos (Montoya y Remington, 2008). Por otro lado, la IgA determinada mediante ELISA, se ha asociado a infecciones agudas, sin embargo, puede estar presente en un 33% en las infecciones crónicas, por lo cual no debería ser usada como único marcador para el diagnóstico de infección reciente (Lappalainen, *et al.*, 1993; Holliman, *et al.*, 1994), Algunos estudios iniciales sugieren que las IgE anti-*Toxoplasma* aparecen pronto, al inicio de la enfermedad, y desaparecen más rápidamente que los anticuerpos de las clases IgM e IgA, sin embargo, existen pocas pruebas disponibles. El método de avididad de los anticuerpos IgG se basa en la distinta fuerza de la unión entre antígeno y anticuerpo en la infección aguda y en la crónica. En las infecciones agudas, las IgG con baja avididad predominan, mientras que en la infección crónica se produce la situación contraria. Al parecer, la presencia de anticuerpos IgG de

elevada avidéz en proporción superior al 30% excluye la infección aguda (Hedman y *et al.*, 1989). En el caso de pacientes inmunocompetentes, la detección de anticuerpos IgM e IgA es positiva prácticamente en el 100% de los casos durante los tres meses iniciales. La seroconversión o la detección de un aumento significativo del título de IgG específica entre dos muestras de suero separadas (3-4 semanas), confirmarán el diagnóstico de toxoplasmosis aguda.

Los métodos directos tienen el objeto de demostrar la presencia del parásito en los tejidos, excreciones y líquidos corporales. Dentro de estos métodos se incluyen: la histopatología junto con la inmunohistoquímica (IHQ). En los tejidos se observan lesiones características como inflamación y focos de necrosis en diversos órganos así como la presencia de grupos de taquizoitos o quistes. Debido a que *Toxoplasma gondii* es semejante morfológicamente a otros protozoarios, se recomienda confirmar el diagnóstico con IHQ en la cual se utilizan anticuerpos anti-*Toxoplasma* específicos. Otros métodos de detección directa son: el aislamiento del agente a partir de la inoculación en ratones o cultivos celulares con preparados de tejidos potencialmente infectados y demostración del ADN del parásito por reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Por otro lado, la presencia de calcificaciones cerebrales, hidrocefalia o coriorretinitis en el recién nacido son muy sugestivos de toxoplasmosis congénita. Otros signos menos frecuentes son ictericia, hepatoesplenomegalia, trombocitopenia y pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR). En LCR, sangre u orina, se debe confirmar el diagnóstico por PCR o el aislamiento del parásito. En un recién nacido asintomático se debe realizar seguimiento serológico. En estos pacientes el título de anticuerpos IgG frente a *Toxoplasma gondii* pueden aumentar progresivamente (Sierra *et al.*, 2010).

El diagnóstico se complementa con exámenes de gabinete como rayos "X" (Rx), tomografía computarizada, resonancia magnética, ultrasonido y examen oftalmológico.

### **Medidas preventivas**

El riesgo de transmisión puede disminuirse considerablemente si se cuece o asa suficientemente la carne y si las personas que preparan alimentos lo hacen con una higiene escrupulosa, sobre todo en el caso de las frutas y verduras. El congelar la carne a -20°C, durante 24 h antes de cocinarla, puede disminuir la viabilidad de los parásitos. Se sugiere el uso de guantes en los trabajos de jardinería y al limpiar los areneros para las excretas de los gatos, los cuales deben cambiarse diariamente para evitar que los ooquistes esporulen. El cumplimiento de estas medidas es primordial, por su eficacia en la prevención de la infección primaria.

Las embarazadas deben lavarse bien las manos antes de comer y siempre que hayan tenido contacto con carne cruda, gatos o el suelo. Toda mujer en edad fértil debe estar informada de los riesgos que entraña la enfermedad. En algunos países se somete a las embarazadas a un examen serológico para descubrir a tiempo la seroconversión o cualquier aumento significativo del título de anticuerpos IgG específicos de *Toxoplasma*, ya que el tratamiento de la madre durante el embarazo permite evitar o reducir la gravedad de la infección congénita en el niño.

### **Notificación de la Toxoplasmosis en animales en México**

El 21 de septiembre de 1994 y el 20 de septiembre del 2007, se publicó en el Diario Oficial de la Federación. el acuerdo mediante el cual se enlistan las enfermedades y plagas exóticas de notificación obligatoria en los Estados Unidos Mexicanos, para el caso de los bovinos, perros y gatos, la toxoplasmosis fue incluida en el Grupo III, el cual está constituido por aquellas enfermedades que se encuentran presentes en el territorio nacional pero representan un menor riesgo desde el punto de vista epidemiológico, económico, de salud público y de comercio nacional e internacional y son de notificación mensual obligatoria a las dependencias oficiales de sanidad animal del país (Secretaría de Agricultura, Ganadería, Desarrollo Rural, Pesca y Alimentación-(SAGARPA).

### **Literatura citada**

Acha P, Szyfres B. Zoonosis y enfermedades transmisibles comunes al hombre y a los animales. Publicación Científica N° 503. 2da Edición. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. 1992.

Alvarado-Esquivel C, Torres-Castorena A, Liesenfeld O, García-López CR, Estrada-Martínez S, Sifuentes-Alvarez A, Marsal-Hernández JF, Esquivel-Cruz R, Sandoval-Herrera F, Castañeda JA, Dubey JP. Seroepidemiology of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women in rural Durango, Mexico. J Parasitol. 2009; 95:271-274.

Cole RA., Lindsay DS., Howe DK., Roderick CL., Dubey JP., Thomas NJ., Baeten LA. Biological and molecular characterizations of *Toxoplasma gondii* strains obtained from southern sea otters (*Enhydra lutris nereis*). J Parasitol. 2000; 86:526–530.

Dubey J P., Beattie CP. Toxoplasmosis of Animals and Man. 1988. CRC Press, Boca Raton, FL. p. 1-220.

Dubey JP. Epidemiology of toxoplasmosis in developed and developing countries. Parasitol al Día. 1995; 19 (123-C): 154.

Dubey JP. Toxoplasmosis: a waterborne zoonosis, Vet Parasitol. 2004; 126: 57-72.



Dubey JP. History of the discovery of the life cycle of *Toxoplasma gondii*. Intern J Parasitol. 2009; 39: 877-882.

Frenkel, JK. Friedlander S. 1951. Toxoplasmosis. Pathology of neonatal disease, pathogenesis, diagnosis, and treatment. Public Health Service Publication No. 141.U.S. Govt. Printing Office, Washington, D, C. 1–150.

Frenkel JK. Adoptive immunity to intracellular infection. 1967. J Immunol. 98: 1309-1319.

Frenkel JK, Dubey JP, Miller NL. *Toxoplasma gondii* in cats: fecal stages identified as coccidian oocysts, Science. 1970; 167: 893-896.

Galván Ramirez ML., Covarrubias X., Rodríguez R., Troyo R., Alfaro N., Correa D. *Toxoplasma gondii* antibodies in Mexican blood donors, 2005, Transfusión, 45: 281-282.

Galván Ramírez ML., Castillo-de-León Y., Espinoza-Oliva M., Bojorques-Ramos MC., Rodríguez-Pérez LR., Bernal Redondo R., Cañedo-Solares I., Espinoza López L., Correa D. Acute infection of *Toxoplasma gondii* and cytomegalovirus reactivation in a pediatric patient receiving liver transplant. Transpl Infect Dis. 2006; 8:233-236.

Garweg JG, Scherrer J, Wallon M, Kodjikian L, Peyron F. Reactivation of ocular toxoplasmosis during pregnancy. BJOG. International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2005; 112:241–242.

Gazzinelli RT, Hakim FT, Hieny S, Shearer GM, Sher A. Synergistic role of CD4+ and CD8+ T lymphocytes in IFN-gamma production and protective immunity induced by an attenuated *Toxoplasma gondii* vaccine. J Immunol. 1991; 146: 286-292.

Goldman M, Carver RK, Silzer AJ. Reproduction of *Toxoplasma gondii* by internal budding. J Parasitol. 1958; 44: 161-171.

Hedman K, Lappalainen M, Seppäiä I, Mäkelä O. Recent primary toxoplasma infection indicated by a low avidity of specific IgG. J Infect Dis. 1989; 159:736-40.

Hill D., Chirukandoth S., Dubey JP. Biology and epidemiology of *Toxoplasma gondii* in man and animals. Anim Health Research Rev. 2005; 6:41-46.

Holliman, R.E., Raymond, R., Renton, N., Johnson, JD. The diagnosis of toxoplasmosis using IgG avidity. Epidemiol Infect. 1994; 112: 399-408.

Jacobs L. *Toxoplasma* and toxoplasmosis. Adv Parasitol. 1967: 5: 1-45.

Khan A, Taylor S, Su C, Mackey AJ, Boyle J, Cole R, Glover D, Tang K, Paulsen IT, Berriman M, Boothroyd JC, Pfefferkorn ER, Dubey JP, Ajioka JW, Roos DS, Wootton JC, Sibley LD. Composite genome map and recombination parameters derived from three archetypal lineages of *Toxoplasma gondii*. Nucleic Acids Res. 2005; 33: 2980-2992.

Kim K., Weiss L.M. *Toxoplasma*: the next 100 years, Microbes and Infection. 2008; 10: 978-984.

Lappalainen M., Koskela P., Koskiniem M., Ammala P., Hilesnaa V., Terano K., Raivio O., Remington J.S., Hedmann K. Toxoplasmosis acquired during pregnancy. Improved serodiagnostics based on avidity of IgG. *J Infect Dis.* 1993;167: 691-697.

Lehmann T., Marcet PL., Graham DH., Dahl ER., Dubey JP. Globalization and the population structure of *Toxoplasma gondii*. *Proc Natl Acad Sci.* 2006;103:11423-11428.

Montoya JG, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. *Lancet.* 2004; 363:1965-1976.

Montoya JG, Remington JS.: Management of *Toxoplasma gondii* Infection during Pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2008; 47:554-566.

Nicolle C, Manceaux L. Sur un protozoaire nouveau du gondi, CR Seances Acad. Sci. 1909; 148: 369-372.

Nicolle C, Manceaux L. Sur une infection à corps de Leishman (ou organismes voisins) du gondi, CR Seances Acad Sci. 1908; 147: 763–766.

Pfefferkom LC, Pfefferkorn ER. 1980. *Toxoplasma gondii*: genetic recombination between drug resistant mutants. *Exp Parasitol.* 1980; 50:305-316.

Raisanen SA. The importance of trophozoites in transmission of toxoplasmosis: survival and pathogenicity of *Toxoplasma gondii* trophozoites in liquid media. *Med Hypotheses* 1978; 4: 367-75.

Remington JS, McLeod R, Thuilliez P, Desmonts G. Toxoplasmosis. In: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Baker C, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant.* 6th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006: 97-1091.

Sabin AB, Feldman HA. Dyes as microchemical indicators of a new immunity phenomenon affecting a protozoon parasite (*Toxoplasma*). *Science.* 1948; 108: 660-663.

Sabin AB, Olitsky PK. *Toxoplasma* and obligate intracellular parasitism. *Science.* 1937; 85: 336-338.

Sibley LD., Leblanc AJ., Pfefferkorn ER., Boothroyd JC. Generation of a restriction-fragment-length-polymorphism linkage map for *Toxoplasma gondii*. *Genetics.* 1992, 132:1003–1015.

Sibley LD, Pfefferkorn ER, Boothroyd JC. Development of genetic systems for *Toxoplasma gondii*. *Parasitol Today.* 1993; 9:392-395.

Siegel SE, Lunde MN, Gelderman AH, Halterman RH, Brown JA, Levine AS, Graw RG Jr. Transmission of toxoplasmosis by leukocyte transfusion. *Blood* 1971; 37: 388–94.

Sierra M., Bosch J., Juncosa T., Matas L., Muñoz C. Andreu A. Barranco M., Dopico E., Guardiola C., Lite J., Sanfeliu I., Viñas Li. 2010. Diagnóstico serológico de las infecciones por *Toxoplasma gondii*. Disponible en [http://www.seimc.org/control/revi\\_Sero/toxo.htm](http://www.seimc.org/control/revi_Sero/toxo.htm)

Splendore A. Un nuovo parassita deconigli incontrato nelle lesioni anatomiche d'una malattia che ricorda in molti punti il Kala-azar dell'uomo. Nota preliminare pel, Rev Soc Sci Sao Paulo. 1908; 3: 109-112.

Suzuki Y., Orellana MA., Schreiber RD., Remington JS. Interferon-gamma: the major mediator of resistance against *Toxoplasma gondii*. Science. 1988; 240:516–518.

Tenter, AM., Heckeroth AR., Weiss LM. 2000. *Toxoplasma gondii*: from animals to humans. Int. J. Parasitol. 2000; 30: 1217-1258.

Uribarren BT. Recursos en parasitología. Toxoplasmosis.2010. Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/parasitologia/protozoos/toxoplasmosis.php>.

Vela-Amieva, Cañedo-Solares I., Gutiérrez-Castrellón P., Pérez Andrade M., González-Contreras C., Ortiz-Cortéz J., Ortega-Velázquez V, Galván-Ramírez Mde L, Ruiz-García M, Saltigeral-Simentel P, Ordaz-Favila JC, Sánchez C, Correa D. Short report: Neonatal screening pilot study of *Toxoplasma gondii* congenital infection in Mexico, 2005, Am J Trop Med Hyg. 2005; 72:142-144.

Viens P, Auger P, Villeneuve R, Stefanescu-Source I. Serological survey for congenital toxoplasmosis among 4.136 pregnant women. Trans Roy Soc Trop Med Hyg. 1977; 71: 136-1139.

Wolf A, Cowen D, Paige B. Human toxoplasmosis: occurrence in infants as an encephalomyelitis verification by transmission to animals. Science.1939; 89: 226-227.