

152
209



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES,
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA No. 3
CENTRO MEDICO "LA RAZA"
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Handwritten signature

"ESTADO ACTUAL DE LA PRUEBA DE ELISA PARA
TOXOPLASMA EN LA PACIENTE INFERTIL"

TESIS DE POST-GRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN
LA ESPECIALIDAD DE:

GINECOLOGIA Y OBSTETRICIA

PRESENTA:

DRA. LETICIA PAEMONTE SALGADO

MEXICO, D.F.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

1988



IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

INTRODUCCION	1
GENERALIDADES	4
MATERIAL Y METODOS	10
RESULTADOS	11
DISCUSION	16
RESUMEN	23
CONCLUSIONES	24
BIBLIOGRAFIA	26

INTRODUCCION

Según las encuestas serológicas, la toxoplasmosis es un padecimiento con uno de los índices de infección más altos; no obstante, el número de casos diagnosticados por las clínicas parece bajo. Esto puede significar que esta parasitosis no se identifica porque no se le tiene en cuenta, porque los medios diagnósticos no son conocidos o no se tiene suficiente confianza en la sensibilidad y constancia de estos cursos.

La gran frecuencia de la toxoplasmosis se ha puesto demanifiesto principalmente por trabajos de investigación basados en encuestas. Según el área geográfica, se hallan reacciones positivas en el 15 al 65 % de la población, esto indica que un alto número de personas adquieren la infección (14). En los adultos, esta afección generalmente cursa en forma asintomática y libre de peligro, sin embargo, cuando tiene lugar durante el embarazo, el parásito puede ser transmitido al producto y causar infección congénita severa.

Diversos autores reportan la culminación del embarazo en abortos espontáneos en mujeres con toxoplasmosis crónica-demonstrada por estudios serológicos, pero esto aún está en discusión (2, 3, 5, 6, 7, 11, 12, 15).

La infección por toxoplasma gondii tiene una distribución mundial, aunque con mayor prevalencia en regiones conocidas como trópico húmedo y en donde la convivencia con animales del tipo casero es muy alta así como con el deficiente manejo en las excretas de éstos.

Es evidente, dada la distribución mundial de la infección toxoplasma gondii, los diferentes enfoques que en diversos países le dan; la frecuencia varía de un país a otro y dentro del mismo país debido a variaciones en la protección-sanitaria, médica, veterinaria o a niveles desiguales de educación, cultura y economía o a la fauna y ecología particular del lugar, dando una falsa idea de la magnitud del problema que representa.

Es importante considerar lo reportado como otras formas de transmisión como puede ser la saliva y la posibilidad de reinfecciones en grupos familiares. Otro punto interesante respecto a la frecuencia con los diferentes países y series-reportadas es el tipo del método usado: la hemaglutinación indirecta, la inmunofluorescencia, la prueba de Sabin y Feldman o el inmunoenzimático ELISA (4)

Actualmente se realiza la prueba de ELISA (Enzyme- -
Linked Immunosorbent Assay) para detectar infección por - -
toxoplasma. Mediante este método se detecta Igm en más del-
95 % de casos de toxoplasmosis aguda adquirida, siempre que-
la muestra de sangre se obtenga dentro de los tres meses del
comienzo de los síntomas, la especificidad es mayor del 99 %
(13, 16).

El presente estudio se llevó a cabo con el objeto de -
conocer el estado actual de la prueba de ELISA para toxoplag
ma en la paciente infértil de nuestro medio, sus variacio -
nes de acuerdo al tratamiento y el comportamiento del embara
zo en esas pacientes.

GENERALIDADES

El toxoplasma fué encontrado originalmente en el norte de Africa, en el roedor *Ctenodactylus gondii* (Pallas, 1778)

En 1909, Nicolle y Manceaux lo llamó toxoplasma: tox - arco para arrojar flechas, plasma - lo que se forma o mol - dea.

En 1923, el Dr. Joseph Jaku, oftalmólogo de Praga, describió los quistes del parásito que encontró en la retina de once niños de un mes de edad con hidrocefalia y microftal - mos con coloboma congénito en la región macular.

En 1937, Wolf y Cowan describieron el caso de una encefalitis granulomatosa congénita y, siguiendo al reporte inicial, una serie de artículos donde se establecía a la toxo - plasmosis como una enfermedad transmisible congénitamente - (14).

En 1948, Sabin y Feldman publicaron una prueba para detección de anticuerpos contra toxoplasma llamada prueba del colorante, y en 1949, Sabin da a conocer la prueba de fijación del complemento en toxoplasmosis. Jacobos y Lunde, en-

1957, describieron la prueba de hamaglutinación indirecta.

La prueba de inmunofluorescencia indirecta en el diagnóstico serológico de la toxoplasmosis fué empleada por primera vez por Weller y Coons en 1954 y posteriormente descrita por Fletcher en 1965.

En 1966, Remington reporta la presencia de anticuerpos - IgM contra toxoplasma en recién nacidos afectados, en 1968 - adopta la técnica de inmunofluorescencia indirecta para la - detección de anticuerpos IgM, utilizándola no sólo para el - diagnóstico de toxoplasmosis congénita sino también en casos - adquiridos en etapa aguda.

En 1981, Pettersen reporta la utilidad del método inmunoenzimático de ELISA para la detección de anticuerpos contra toxoplasma gondii en infecciones recientes (9).

Su taxonomía es la siguiente:

- Reino protista Haeckel
- Rama Protozoa Goldfuss
- Subrama Plasmodroma Doflein
- Clase Sporozoa Leuckart
- Subclase Telosporidia Schaudinn
- Orden Coccidia Leuckart

- Suborden Eimeridea
- Familia Eimeriidae

La toxoplasmosis es una zoonosis en el sentido de Hoare; infección que el hombre adquiere de otros vertebrados.

El ciclo vital consta de 3 fases: Trofozoito, quiste tisular y oocisto (1, 3, 4).

En 1967, Hutchinson señaló al gato como huésped definitivo del toxoplasma, ya que en él se lleva a cabo la producción de gametocitos, la maduración de éstos, la fecundación y la producción de oocistos. Los animales, incluyendo al hombre, se infectan por la ingestión de oocistos que maduraron después de ser excretados y que se encuentran en la materia fecal del gato. También son transmisores las ratas, conejos, bovinos, ovinos y porcinos, así como aves como palomas y reptiles.

Las dos principales vías de transmisión en el hombre son la oral y la congénita. La carne cruda o mal cocida es también una fuente de infección. Al ser ingerida, la pared del quiste es digerida por el jugo digestivo péptico y trípico. Millones de oocistos son excretados diariamente por un gato infectado y el oocisto esporula en uno a cuatro días, pudiendo

do sobrevivir por meses en el medio ambiente (1). Además - de los huéspedes definitivos y reservorios, existen huéspedes transportadores como moscas y cucarachas. En medios anaeróbicos la esporulación no se realiza y ésta se retarda cuando la temperatura es inferior de 25°C, pudiendo durar el proceso - días cuando la temperatura es de 11°C. A 4°C los quistes no-evolucionan y temperaturas mayores de 25°C no favorecen la - esporulación, paralizándose ésta cuando se alcanza 35°C (4)

Los esporocitos de toxoplasma gondii penetran al huésped principalmente por vía digestiva donde se multiplican y posteriormente salen para difundirse por vía sanguínea y linfática. La reacción del huésped dependerá de factores genéticos- que pueden producir inmunidad completa o susceptibilidad en - grado variable; en este caso se inicia la forma activa de la enfermedad. Si la resistencia que encuentra el parásito es - muy grande, entonces se producirán enquistamientos y no habrá manifestaciones clínicas: en caso contrario, la sintomatología dependerá de la reacción que se produzca y de las localizaciones del parásito en los tejidos y células. Las mujeres pueden tener abortos repetidos, productos prematuros o hijos- con malformaciones como macro, micro o anencefalia, hidrocefalia, encefalomielitis, calcificaciones cerebrales, ataques -

epilépticos, lesiones oculares como coriorretinitis, catarata congénita y uveítis. Puede haber manifestaciones hepáticas, pulmonares, cardíacas o linfáticas de severidad variable (6, 7, 14).

El cuadro clínico, por lo tanto, no es característico y tradicionalmente se clasifica en congénita y adquirida. En la forma adquirida puede ser totalmente asintomática o causar enfermedad leve, ocasionalmente se observan cuadros de fiebre ganglionar, erupción maculopapular, miocarditis, miositis, neumonía atípica, colitis y hepatitis. En el recién nacido el cuadro más característico es de una meningoencefalitis asociada a coriorretinitis con las secuelas que estos trastornos producen.

Las consecuencias graves de la toxoplasmosis son, sin duda, las de la infección congénita, ésta puede efectuarse por dos mecanismos: vía transplacentaria como consecuencia de una infección aguda padecida por la madre durante el embarazo, o por vía trans amniótica a partir de quistes de toxoplasma acantonados en el endometrio. Si la toxoplasmosis se padece en los últimos meses del embarazo, se transmite más fácilmente el protozoo al feto, pero la infección es subclínica en

el recién nacido. Es aceptado que en el embarazo temprano, - con infección aguda por toxoplasma, el parásito puede invadir la placenta, al embrión y producir abortos espontáneos. Sin embargo, la posibilidad de transmisión del parásito en mujeres que tienen infección crónica y el subsecuente riesgo fetal elevado, que de éste se deriva, ha sido ampliamente discutido.

Se reporta una alta incidencia de abortos espontáneos en mujeres con toxoplasmosis crónica determinada por estudios serológicos o por la demostración del parásito insitu (2, 3, 5, 6, 11, 12, 15).

MATERIAL Y METODOS

Se efectuó un estudio de 60 pacientes que acudieron al servicio de Biología de la Reproducción del Hospital de Gineco Obstetricia número 3, del Centro Médico "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social en los últimos seis meses y en quienes la prueba de ELISA resultó positiva para toxoplasma, obteniendo su incidencia, observando las variaciones de acuerdo al tratamiento y las repercusiones fetales en las pacientes embarazadas.

Se consideró prueba de ELISA positiva con títulos mayores de 1:100

Las pacientes fueron manejadas con espiramicina o con trimetropin con sulfametoxazol y se llevó control de los títulos con nuevos ELISA, se valoró la evolución del embarazo, su resolución y el estado del producto al nacimiento.

R E S U L T A D O S

La edad de las pacientes varió entre 18 y 36 años con una media de 26.6 años. No se refirió la ingesta de carne cruda o mal cocida en ninguna de las pacientes, y sólo el 18.3 % tenían contacto directo con animales domésticos (perro, gato, aves).

Los principales antecedentes obstétricos se enuncian a continuación.

CUADRO I

Antecedentes obstétricos	No. casos
Abortos del primer trimestre	107
Abortos del segundo trimestre	17
Muerte fetal	6
Prematuros	2
Ectópicos	2
Malformaciones congénitas	3
T o t a l	137

La frecuencia promedio en que se realizó el control de ELISA fué cada 2.2 meses. Este se realizó con una frecuencia de:

CUADRO II

1 Vez:	30 Pacientes
2 Veces:	14 Pacientes
3 Veces:	10 Pacientes
4 Veces:	3 Pacientes
5 Veces:	1 Paciente
6 Veces:	1 Paciente
7 Veces:	1 Paciente
T o t a l	60 Pacientes

Se excluyeron las 30 pacientes a quienes solamente se realizó una prueba de ELISA.

De las 25 pacientes tratadas, 24 (96 %) fueron manejadas con espiramicina por 21 días. Los títulos en los controles de ELISA mostraron disminución en 19 pacientes (76 %), sólo en 4 (16 %) aumentaron los niveles y en 2 (8 %) se mantuvieron estables.

CUADRO III

	Trimetropin-Sulfametoxazol	Espiramicina	Sin Tx
Disminución	1	18	1
Aumento	-	4	4
Sin variación	-	2	-
T o t a l	1	24	5

Treinta pacientes estaban embarazadas en el momento del estudio, 7 no son valorables ya que solamente se realizó una prueba de ELISA por lo que se excluyeron. Las 20 pacientes (86.9 %) que recibieron tratamiento fueron manejadas con espiramicina, 18 (78.2 %) mostraron disminución en los títulos de control de ELISA.

A 3 (13 %) no se les administró tratamiento, y en una de ellas (4.3 %) se obtuvo disminución de los títulos en el control de ELISA.

Los niveles de ELISA mostraron:

CUADRO IV

	Espiramicina	Sin Tx.
Disminución	18	1
Aumento	1	2
Sin variación	1	-
T o t a l	20	3

De las 30 pacientes embarazadas, 17 (56.6 %) cursaban - embarazo normal que varió entre 9 a 34 semanas de gestación - (4 con menos de 20 semanas y 13 mayores de 20 semanas), 13 - (43.3 %) terminaron el embarazo en el curso de este estudio, 9 (30 %) por cesárea debido a diversas indicaciones obstétricas y en 4 (13.3 %) por eutocia. En ninguno de los productos se detectó alguna malformación al nacimiento.

De las 60 pacientes, en 3 (5 %) se detectó IgM positiva, además de IgG, las 3 estaban embarazadas y fueron manejadas con espiramicina. En los controles de ELISA las titulaciones disminuyeron. En las tres se obtuvieron mediante eutocia, productos sin alteraciones congénitas.

En cuanto a las titulaciones de control de ELISA y terminación del embarazo tenemos:

CUADRO V

Disminución	8 cesáreas -4 eutocias
Aumento	1 cesárea
T o t a l	9 cesáreas y 4 eutocias

D I S C U S I O N

La toxoplasmosis es una enfermedad universal, y en nuestro medio, su incidencia es alta.

Se reportan variaciones en cuanto a los hallazgos serológicos, siendo de 15 a 65 % de acuerdo al área geográfica, costumbres higienicodietéticas, infraestructura sanitaria de la comunidad y convivencia con reservorios y huéspedes definitivos (14).

La toxoplasmosis es una antropozoonosis causada por el *toxoplasma gondii* que provoca escasas manifestaciones clínicas o bien puede producir abortos, partos prematuros y mortalidad perinatal (3).

Es completamente aceptado que si la infección se produce en los últimos meses del embarazo, el protozoo se transmite más fácilmente al producto produciendo enfermedad subclínica en el recién nacido. Si la infección se produce en etapa temprana del embarazo puede invadir la placenta, al producto y producir abortos. Sin embargo, aún está en discusión el hecho de la producción de abortos espontáneos en mujeres con toxoplasmosis crónica (3, 7, 11, 12, 15). Esto no se obser

vó en la serie estudiada en este hospital.

El diagnóstico se sospecha con: a) antecedentes de abortos, prematuros, malformados y mortalidad perinatal. b) gestantes con linfadenopatía cervical, suboccipital, subclavicular, axilar o inguinal, fiebre, fatiga y erupción cutáneo.

Puede simular una mononucleosis infecciosa. c) gestantes consumidoras de carne poco cocida o contacto con animales infectados crónicamente (gato, perro, gallinas, palomas) (2, 7, 11, 15)

La frecuencia de toxoplasmosis congénita en E.E.U.U. varía entre 1 a 2 por cada mil nacidos vivos y se calcula que aproximadamente el 45 % de las madres que sufren la infección aguda durante el embarazo tendrán productos afectados, con la subsecuente carga social y económica familiar y para el país.

El diagnóstico de certeza se realiza mediante el aislamiento del parásito a partir de los tejidos afectados o bien mediante la demostración histológica del trofozoito (3, 7, 9, 11).

Se han utilizado varias pruebas diagnósticas: hemaglutin

nación indirecta, inmunofluorescencia, Sabin y Feldman, y actualmente el método de ELISA. Se ha comprobado la sensibilidad y especificidad más alta de ésta última prueba con la técnica de "Doble sandwich" (8).

La prueba de Sabin y Feldman es sensible y específica en la detección de anticuerpos en estado temprano de la infección, pero tiene el inconveniente de utilizar parásitos vivos con el subsecuente peligro de infección.

Actualmente se utiliza el método de ELISA. Debido a que Camargo y colaboradores mostraron falsas positivas en el ELISA que ellos utilizaron debido a la presencia de factor reumatoide, se han estudiado una variedad de ELISAS, encontrando que la técnica "Doble Sandwich" descrito por Duermeyer y Van der Veen, usado para la hepatitis tipo "A", es el más satisfactorio, corroborándose la más alta sensibilidad y especificidad en la detección de anticuerpos: IgG para la infección pasada e IgM para la detección de infección reciente, requiriendo de 6 hrs. para su realización.

El principio de la prueba para IgM es el siguiente: La prueba es un enzimoimmunoanálisis basado en el principio de

"Sandwich con captura de anticuerpos". Los pocillos de las tiras de poliestireno microelisa se han recubierto con anticuerpos ovinos frente a la inmunoglobulina humana M, que constituye el anticuerpo en fase sólida (anti-IgM). La muestra problema se incubaba en uno de estos pocillos, todos los anticuerpos tipo IgM presentes en la muestra se enlazarán con el anticuerpo en fase sólida. Posteriormente se añade antígeno de toxoplasma y un conjugado de anticuerpos antitoxoplasma ovinos (anti-Ag), que se han marcado con peroxidasa del rábano picante (HRP). En caso de una reacción positiva, este antígeno, además del anticuerpo marcado, se enlazan con cualquier complejo de anti IgM en fase sólida-IgM que se haya formado anteriormente. La incubación con sustrato enzimático produce un color azul en el pocillo de prueba, que se vuelve amarillo cuando se para la reacción con ácido sulfúrico. La intensidad del color es proporcional a la concentración de anticuerpos antitoxoplasma tipo IgM en la muestra problema.

La cantidad de anticuerpos de la muestra puede calcularse mediante una línea de calibración (3, 8, 9, 10, 13).

Con este método los resultados pueden ser expresados con un título o un índice. En caso de una prueba negativa no

ESTA TESIS DEBE SALIR DE LA BIBLIOTECA

hay inmunidad existiendo el riesgo de contagio, en caso de prueba positiva menor de 1:100 existe inmunidad escasa, con títulos mayores de 1:100 existe inmunidad adquirida. Si la toxoplasmosis es evolutiva y la medicación es efectiva, se producirá un ascenso de los títulos durante las 2 a 6 semanas siguientes al tratamiento, posteriormente los títulos descenderán por debajo del inicial (3).

La respuesta inicial de anticuerpos a la infección por toxoplasma es de predominio IgM por lo que es útil para la detección de infección aguda ya que aparecen de la primera a la segunda semana de infección y desaparecen en 4 a 8 meses (2, 9, 10, 13).

La edad de las pacientes del presente estudio correspondió a la época de mayor potencial reproductivo, ya que la media fué de 26.6 años. No se demostró que la convivencia con animales domésticos o la ingesta de carne cruda fuera importante en esta serie.

Llamó la atención la gran incidencia de abortos del primer trimestre, del segundo y la muerte fetal entre los antecedentes obstétricos y que se correlacionan con los antece -

dentés de infertilidad de las pacientes y los títulos de ELISA. El control del método se llevó a cabo, como promedio, - cada 2.2 meses, lo cual es habitual en este tipo de pacientes, ya que una sola demostración no es definitiva para la realización del diagnóstico.

Nosotros consideramos que la infección por toxoplasma es poco probable cuando los títulos son menores de 30 U. Entre-30 y 80 U es sugerente de que existe el padecimiento, el 30 % de la población tiene estos valores. Mas de 100 U es considerada como infección por toxoplasma, se encuentra en el 10 % - de la población. Más de 200 U sólo 1 % de la población lo - posee.

La toxoplasmosis detecta dos tipos de anticuerpos; IgG - que representa memoria inmunológica y la IgM que indica actividad del proceso. Un aspecto importante fué que hubo disminución de los títulos de ELISA con tratamiento a base de espiramicina, lo que refleja su influencia sobre la infección activa y fenómenos inmunológicos presentes en la toxoplasmosis.

De las 23 pacientes embarazadas en que se continuó el -- control con ELISA, en 18 disminuyeron las titulaciones con -

tratamiento. Ninguno de los 13 productos que llegaron a término, en el momento del estudio, tuvo malformaciones congénitas, no hubo mortinatos.

R E S U M E N

Se realizó el seguimiento de sesenta pacientes que acudieron para su estudio al servicio de Biología de la Reproducción del Hospital de Gineco Obstetricia número tres del Centro Médico "La Raza" en los últimos seis meses.

Se estableció la incidencia de pacientes con prueba de ELISA positiva para toxoplasma (IgG y/o IgM), las variaciones de títulos en las pruebas de control con tratamiento y en aquellas mujeres con embarazo que llegaron a término, el estado del producto.

95 % de las pacientes tenían ELISA positivo para IgG y 5 % tenían IgM positiva.

En ninguno de los productos se evidenció malformaciones propias de la toxoplasmosis al nacimiento. No se corroboró la culminación del embarazo en aborto espontáneo en las pacientes con toxoplasmosis crónica.

CONCLUSIONES

1. La toxoplasmosis tiene una distribución mundial, constituyendo un problema de salud pública.
2. En nuestro medio, la detección de huella inmunológica es de 95 %.
3. La incidencia de pacientes con títulos de anticuerpo IgM que detecta infección por toxoplasma en etapa aguda es de 5 %.
4. Existe una correlación entre los títulos de la prueba de ELISA para toxoplasma y el tratamiento empleado.
5. Con detección de infección aguda o crónica por toxoplasma y tratamiento específico, el embarazo cursa normalmente sin terminar en aborto espontáneo.
6. Se ha corroborado una alta sensibilidad (95 %) y especificidad (99 %) de la prueba de ELISA con técnica "Doble sandwich" para la detección de toxoplasmosis.
7. El estado del producto al nacimiento en pacientes con enfermedad aguda o crónica y tratamiento con espiramicina fue normal en este estudio, no detectándose en ninguno,

malformaciones congénitas o mortinatos, pero debe comple
mentarse con un número mayor de muestras.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Beach, P.G. Prevalence of antibodies to toxoplasma gondii in pregnant women in Oregon. J. Infect. Dis. Nov, - 1979. 140:5 p.p. 780-783
2. Burrow, G.N. Medical complications during pregnancy. - 2ed. W.B. Saunders Company, 1982 p.p. 583.
3. Carrera, J.M. Protocolos de Obstetricia y medicina perinatal del Instituto Dexeus. Salvat editores, 1980 p.p. - 519.
4. Fernández Torrano, M. Encuesta seroepidemiológica de anticuerpos antitoxoplasma gondii en 125 mujeres embarazadas del oriente del Estado de Tabasco. Bol. Med. Hosp. - Infant. Mex. 43:5, mayo 1986 p.p. 274-277
5. Hunter Katherine. Prenatal screening of pregnant women - for infections caused by cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, herpesvirus, rubella and toxoplasma gondii. Am. J. of Obstetrics and Gynecology. 145:3 1983. p.p. - 269-273.
6. Jones. M. H. Toxoplasmosis y aborto. Am. J. Obstet Gyne

- col. 104:919, 1969.
7. Lolis, V.T. Toxoplasma antibodies and spontaneous abortion. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 1978, 15:4 p.p. 299-301.
 8. Naot. Y. An Enzyme-Linked Immunosorbent Assay for detection of IgM antibodies to toxoplasma gondii: Use for diagnosis of acute acquired toxoplasmosis. *The Journal of infectious diseases.* 142 5, 1980 p.p. 757-766.
 9. Pettersen, E.K. Recense of toxoplasma gondii infections correlated with results obtained in Dye tests and Enzyme Linked Immunosorbent Assay. *Acta Path. Microbiol. Scand.* 89 1981 p.p. 407-410
 10. Sever, J.L. TORCH tests and what they mean. *Am. J. Obstet. Gynecol.* Jul. 1, 1985. 152:5, p.p. 495-498
 11. Stray-Pedersen, B.A. Prospective study of acquired toxoplasmosis among 8 043 pregnant women in the Oslo area. *Am. J. Obstet. Gynecol.* Feb. 1., 1980. p.p. 399-406
 12. Stray-Pedersen. Uterine toxoplasma infections. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 128:7, 1977 p.p. 716-720

13. Toxonostika IgM. Microelisa System. Organon Teknika p.p.
27-32
14. Vargas. D.L. Toxoplasmosis. Prensa Médica Mexicana. XLII
9-10. Sept-Oct, 1977 p.p. 372-378
15. Werner, A.B. Toxoplasmosis II clínica y tratamiento. -
Rev. Med. Chile, 1975. 103:9 p.p. 621-627
16. Wielaard, F. Diagnosis of acute toxoplasmosis by an -
Enzyme Linked Immunoassay for specific IgM antibodies.
J. Clin. Microbiology, 1983. 17:6 p.p. 981-987