

<https://doi.org/10.22519/21455333.48>



ISSN: 2145-5333

Vol. 3 No. 1, diciembre de 2011 pp. 84-92

ARTÍCULO ORIGINAL

Recibido para publicación: octubre 05 de 2011.

Aceptado en forma revisada: diciembre 05 de 2011.

Factores más comunes presentes en el riesgo y/o protección de contraer toxoplasmosis congénita. Cartagena/Colombia. 2010

Most common factors present in the risk and / or protection against congenital toxoplasmosis. Cartagena Colombia. 2010

[Lorduy Gómez, Jaime](#);¹ [Díaz Pérez, Anderson](#);² Salazar Montoya, Paula;³ Atencio Castillo, Brheina;³ Meza Barrios, Claudia;³ Vásquez Orozco, Lizeth;³ Villero Torres, Daniela

RESUMEN

Introducción: En Cartagena no se conocen datos sobre los factores de riesgo para la aparición de toxoplasmosis congénita y los casos de embarazadas seronegativas para *Toxoplasma gondii*. **Objetivo:** Identificar los factores de riesgo prevalentes para protección o riesgo a Toxoplasmosis congénita. **Materiales y Métodos:** Estudio exploratorio, prospectivo. Inicialmente se contó con una población de 162 gestantes inscritas al programa de control prenatal de dos instituciones de salud de la ciudad de Cartagena, pero sólo 74 gestantes cumplieron con los requisitos de inclusión al estudio. **Resultados:** El 87% de la muestra resultaron seronegativas con una prevalencia de 67,57% y se identificó una prevalencia de seropositivas del 5,41%. Los factores de riesgo más fuertemente asociados fueron el consumo de agua de la llave (96%), el no uso de guantes para manipular la tierra (92%), el bajo nivel socioeconómico (84%) y la presencia de mascotas en casa como perros (31%) y pájaros (24%). **Conclusión:** Hacer el diagnóstico precoz permite iniciar medidas profilácticas que reduzcan la transmisión al feto. El estudio serológico debe ser continuo para las embarazadas seronegativas identificando a tiempo una posible seroconversión.

Palabras Claves: *Toxoplasma gondii*, factores de riesgo, protección, embarazo, infección fetal, prevalencia.

¹ Bacteriólogo, Esp. en Microbiología Clínica. Programa de Instrumentación Quirúrgica, Corporación Universitaria Rafael Núñez.

² MSc en Ciencias Biomédicas e Inmunología; P1 Doctor en Bioética. Programa de Instrumentación Quirúrgica, Corporación Universitaria Rafael Núñez.

³ Profesionales en Enfermería Superior.

Correspondencia: jaime.lorduy@curnvirtual.edu.co

ABSTRACT

Introduction: In Cartagena there are no known data on risk factors for the occurrence of congenital toxoplasmosis and seronegative pregnant cases of *Toxoplasma gondii*. **Objective:** Identify prevalent risk factors for risk protection or congenital toxoplasmosis. **Materials and Methods:** Exploratory, prospective study. Initially it had a population of 162 pregnant women enrolled in the program of prenatal care in two health institutions in the city of Cartagena, but only 74 pregnant women were eligible for inclusion in the study. **Results:** 87% of the sample were seronegative with a prevalence of 67.57% and identified a positive prevalence of 5.41%. Risk factors were more strongly associated with the consumption of tap water (96%), not using gloves to handle the land (92%), low socioeconomic status (84%) and the presence of pets at home dogs (31%) and birds (24%). **Conclusion:** Make early diagnosis can initiate preventive measures to reduce transmission to the fetus. The serological study should be continued for pregnant seronegative time identifying a possible seroconversion.

Keywords: *Toxoplasma gondii*, risk factors, protection, pregnancy, fetal infection, prevalence.

INTRODUCCIÓN

La Toxoplasmosis es una infección causada por el protozoo *Toxoplasma gondii*, un protozoo intracelular obligatorio capaz de desarrollarse en una amplia gama de hospederos vertebrados [1-2]. Se trata de una infección inocua en el adulto que con frecuencia pasa asintomática y puede aparecer infección fetal por vía transplacentaria como consecuencia de una primo infección padecida por la madre durante el embarazo. El riesgo del feto está relacionado con el momento en que ocurre la infección materna y se manifiesta en el recién nacido con la tetrada de Sabin (hidrocefalia, convulsiones, coriorretinitis y calcificaciones cerebrales) o terminar en un aborto, dependiendo del período de gestación en que se infecte la madre [3-4].

La infección puede ser adquirida de varias formas, principalmente por vía oral a través de la ingestión de quistes excretados por los gatos o quistes presentes en la carne mal cocida. También el consumo de vegetales mal lavados y el contacto directo con la tierra son un medio de contraer el parásito. Han sido estudiados y por ende son considerados como factores de riesgo el contacto con perros, cerdos, el consumo de leche con mala higiene, el consumo de huevos, el nivel socioeconómico bajo, y ocupaciones que impliquen contacto con el suelo como lo es el trabajo del campo cultivando la tierra [5]. El diagnóstico se basa en la detección de anticuerpos IgG o IgM específicos contra el parásito, es fácil de realizar y con buena sensibilidad tanto para el diagnóstico como el seguimiento de la infección en la embarazada [6].

En un estudio nacional de salud realizado en 1982, la prevalencia de toxoplasmosis en la población colombiana fue del 47%, y la prevalencia más alta se encontró en la región de la Costa Atlántica con un 63% mientras que en la región central fue del 36%; pero en la actualidad Cartagena no cuenta con un estudio que permita determinar los factores de riesgo a los que se ven expuestos su población y la frecuencia con que se presenta la toxoplasmosis congénita.

La investigación tiene como objetivo principal identificar los factores más comunes presentes en el riesgo de contraer toxoplasmosis congénita y los casos de embarazadas seronegativas, debido al potencial riesgo de que estas adquieran la infección durante el embarazo convirtiéndose a seropositivas para toxoplasmosis.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio exploratorio, prospectivo; inicialmente se contó con una población de 162 gestantes inscritas al programa de control prenatal de dos instituciones prestadoras de servicios de salud (IPS) de la ciudad de Cartagena escogidas para realizar el estudio; pero sólo 74 de éstas gestantes cumplieron con los criterios de inclusión. Todas accedieron voluntariamente a participar en el estudio autorizándolo con el consentimiento informado, preservando lo estipulado en la *Resolución 008430 de 1993*. Se les aplicó una encuesta para obtener información de la situación sociodemográfica y de factores de riesgo asociados a la adquisición de toxoplasmosis; también se les aplicó un formato de observación durante la visita a su vivienda y por último el formato de registro tomando datos de la historia clínica y los resultados mostrados por la paciente como ecografía obstétrica y serología para toxoplasma, en el cual se recopilaban los datos reportados por el laboratorio en el cual a las gestantes se les tomaban las muestras para toxoplasmosis, teniendo en cuenta que cada Empresa Prestadora de Servicios de Salud (EPS) a la cual se encontraban afiliadas las gestantes, les autorizaron un laboratorio clínico diferente.

Se consideraron positivos para toxoplasma los valores de IgM por encima de 0,600 U/mL, negativos los que se encontraban por debajo de 0,499 U/mL, e indeterminados los que se estaban entre 0,500-0,599 U/mL. La información se tomó en el periodo comprendido entre el 1º de julio al 31 de Octubre del año 2010, en dos instituciones de prestadores de servicios de salud de la ciudad de Cartagena/Colombia. Se utilizó el porcentaje (%) como medida de resumen, utilizando Excel para Windows 2007.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En el periodo comprendido entre el 1º de julio al 31 de Octubre del año 2010, se identificaron los casos de embarazadas seronegativas para *Toxoplasma gondii*; de las 74 madres estudiadas se encontró que el 68% de la muestra eran seronegativas; el 5% resultaron positivas según resultados IgG, e IgM con resultados mayores a 0,600 U/mL; no se realizaron el examen el 24 % de las gestantes; al 2% restante no se lo habían ordenado aún. No se pudo definir el grado de infección de las embarazadas del estudio y si hubo afectación en el recién nacido porque faltó realizarles seguimiento hasta un mes después del parto (ver tabla 1).

Tabla 1. Resultado de prueba de anticuerpos para Toxoplasma Gondii

Resultado de la Prueba	Número de Mujeres	(%)
Negativo	50	68
Positivo	4	5
No se lo ha hecho	18	24
No se lo han mandado	2	3
TOTAL	74	100

Con relación a los niveles de anticuerpos para IgG con que se detectaron las embarazadas seropositivas (ver tabla 1), en donde el 5% las gestantes obtuvieron resultados de IgG mayores de 300 UI (ver tabla 2).

Tabla 2. Nivel de anticuerpos específicos (IgG) para toxoplasma

Nivel de Anticuerpos Ig G Específicos	Número de Mujeres	(%)
<10 UI	64	87
Entre 10 -300UI	6	8
> 300UI	4	5
Total	74	100

Los factores más comunes presentes en el riesgo de contraer Toxoplasmosis se encontró que el consumo de agua de la llave en las gestantes encuestadas lo hacían con un 96%, un 3% mencionaron que la consumían hervida y un 1% el consumo de agua era por lluvia en el invierno (ver Tabla 3).

Tabla 3. Tipo de agua de consumo

Consumo de Agua	Número de Mujeres	(%)
Llave	71	96
Filtrada	0	0
Hervida	2	3
Bolsa	0	0
Botella	0	0
Rio	0	0
Lluvia	1	1
TOTAL	74	100

Las mujeres mencionan que no usaban guantes para manipular la tierra con un 92%, un 4% respondió que si los usaban, un 2% que usaban una bolsa o una pala con un 1% respectivamente y un 2% restante menciona no tener ninguno de los elementos por lo tanto son mujeres que tienen riesgo de contraer Toxoplasma para un total del 100%. (ver tabla 4).

Tabla 4. Uso de guantes y otros elementos para trabajar el jardín

Utilización de Guantes y otros Elementos	Número de mujeres	(%)
Si	3	4
No	68	92
Cual	0	0

No cuenta con Elementos	1	2
Bolsa	1	1
Pala	1	1
TOTAL	74	100

En relación al estrato económico se encontró que el estrato uno (1) se encontraban la mayor parte de mujeres con un 85%, seguido del estrato dos (2) con el 15% no se encuestaron mujeres de distintos estratos socioeconómicos (ver tabla 5).

Tabla 5. Estrato Socio Económico

Estrato Socioeconómico	Número de Mujeres	(%)
Uno	63	85
Dos	11	15
TOTAL	74	100

Las mujeres gestantes mencionaron que siempre mantienen animales en sus casas con un 42% un 27% respondieron que era ocasional es decir algunas veces ya que estos residen en casas vecinas, el 1% respondieron que muy pocas veces y el 30% restante respondieron que nunca tienen animales en la casa para un total del 100% (ver tabla 6).

Tabla 6. Presencia de animales en el hogar

Animales en el Hogar	Números de Mujeres	(%)
Siempre	31	42
Algunas veces	20	27
Pocas veces	1	1
Nunca	22	30
TOTAL	74	100

De las que respondieron que siempre, algunas veces y muy pocas veces (ver tabla 6) se encontró que el 31% de las gestantes tienen perro en sus casas, lo siguen el 24% que tienen pájaros, el 20% tienen palomas y sólo el 8% manifiesta tener gatos en su casa. El tipo de animal que prevaleció en este grupo poblacional fue el perro con un 31%, gallinas con 11%, los pájaros con 24%, el gato con un 8%, seguidos con los conejos y el pato con un 1% respectivamente el resto de mujeres gestantes mencionaron que han tenido varios de los animales mencionados con un 4%, para un total del 100% (ver tabla 7).

Tabla 7. Tipo de animales

Tipos de Animales	(%)
Gatos	8
Perros	31
Conejos	1
Gallinas	11
Pájaro	24
Palomas	20

Ninguno	4
Pato	1
TOTAL	100

Sobre la costumbre alimenticia en las mujeres gestantes sobre el consumo de carne se encontró que el 62% de las gestantes la consumían frita y el 37% bien cocida y un 1% no consumen (ver tabla 8).

Discusión: La toxoplasmosis es una infección parasitaria prevalente a nivel mundial, que ha traspasado fronteras y no ha tenido discriminación de sexo, raza o edad. La toxoplasmosis afecta entre un 40 y un 85% de la población en general, siendo de gran impacto la infección durante el embarazo [2,4,8].

Tabla 8. Costumbres alimenticias en el consumo de carne

<i>Consumo de Carne Números de Mujeres</i>		
Bien cocido	27	(37%)
Frita	47	62
No Consumen	TOTAL	741 1001

Es importante entonces que el diagnóstico serológico y el tratamiento se hagan oportunamente ya que en las mujeres la primo-infección ocurre durante el embarazo, no son diagnosticadas y por lo tanto no son tratadas, transmiten la infección al feto, el cual desarrolla lesiones a nivel ocular y del sistema nervioso central reportándose a nivel mundial entre 1:10.000 y 1:1.000 nacidos vivos [2,3,5,7]. En Colombia se han realizado múltiples estudios sobre la sero-prevalencia y la frecuencia de la infección primaria durante el embarazo. Uno de ellos fue realizado en Armenia, Quindío donde fueron examinadas 937 mujeres embarazadas y de éstas 569 (60%) fueron reactivas para IgG [10] coincidiendo con el presente estudio en que el 5% de las embarazadas fueron reactivas para IgG. Refiriéndose a la frecuencia de infección primaria sólo dos estudios en Colombia [11-13] han reportado tasas de seroconversión basados en seguimiento de mujeres seronegativas por serología: 10 de 120 mujeres en Medellín y 2 de 100 en Sincelejo resultaron seropositivas. En el presente estudio no se realizó seguimiento a las seronegativas por lo cual queda la duda de si hubo o no seroconversión y si se presentó toxoplasmosis congénita.

Según la evidencia arrojada por los estudios realizados en Colombia los expertos tienen indicios sólidos de que en las diferentes regiones del país más de la mitad de las embarazadas (50% a 60%) tienen anticuerpos anti-toxoplasma. Esto según los expertos significa que existe una alta exposición y circulación del parásito en el país [13-14]; no se han encontrado estudios que describieran la seroconversión anual, pero en algunos resultados de un estudio nacional que se realizó aproximadamente hace más de 20 años y otro realizado en el departamento del Quindío, demuestran que entre el 0,6% y el 3% de las gestantes adquieren la infección durante el embarazo [10-13].

Con respecto a los factores de riesgo para adquirir la infección se han realizado múltiples estudios a nivel mundial que apuntan al consumo de carne cruda como un factor de

riesgo muy importante para la infección por *Toxoplasma gondii* en el embarazo entre el 30% y el 63% de las infecciones en el continente europeo. Este mismo factor de riesgo aumenta la probabilidad en Francia de 5,5 veces y en Noruega de 3,4 veces [15-17]. En el estudio realizado en Armenia Colombia, en el año 2005 encontraron que el consumo de carne cruda o medio cocida aumenta el riesgo de contraer Toxoplasmosis en 13,2 veces comparado con otro estudio realizado en la misma ciudad en 1995 en donde el principal factor de riesgo encontrado fue el contacto con gatos menores de 6 meses [18], pero como se mostró anteriormente en los resultados de este estudio realizado en Cartagena, este factor no representa riesgo para la adquisición de toxoplasmosis posiblemente debido a las costumbres alimenticias de la región mostrando entonces que el 62% de las gestantes consume carne frita y el 37 % la consume bien cocida (ver tabla 8).

En el presente estudio se identificaron cuatro factores más comunes presentes en el riesgo de contraer Toxoplasmosis en el embarazo como son: el beber agua de la llave que lo hacen 96% de las embarazadas encuestadas, no usar guantes para manipular tierra el 92%, estrato socioeconómico bajo (estrato uno) al que pertenecían el 85% de las gestantes y la presencia en casa de animales (siempre) 42%, identificado el perro como el animal más común en un 31% con respecto a otras especies. Se encontró una prevalencia para seronegativas de 67,57% correspondiente a 50 gestantes que se realizaron la prueba para IgG e IgM y una prevalencia de seropositivas de 5,41% correspondiente a 4 gestantes positivas en prueba de IgM.

Aunque este estudio no mostró estadísticamente que beber agua directamente de la llave estuviera asociado a un riesgo mayor de contraer la infección, fue muy alto el porcentaje de las gestantes que lo hacían entre ellas las seropositivas coincidían con este hábito; esto apoyado por un estudio encontrado en la revisión bibliográfica que se realizó en Brasil el cual indicó la potencial importancia de la transmisión de ooquistes de *Toxoplasma gondii* en el agua para la distribución de consumo por acueducto y en Francia donde un estudio mostró que 1 de 6 muestras de agua pública contenían DNA de *Toxoplasma* [19]. El papel potencial del agua como vector de la infección en casos en los que no se relaciona el consumo de carne cruda, el contacto con gatos ya que se encontraron resultados poco significativos como que el 0% de las gestantes del nuestro estudio consumiera carne cruda, el 0% consumía carne poco cocida, y sólo el 8% de las gestantes tenía contacto con gatos. Pero si no se dispone de técnicas diagnósticas seriadas que permitan hacer un diagnóstico certero, o si no se realiza el adecuado seguimiento serológico, no se puede descartar con certeza si la infección con *Toxoplasma gondii* fue previa al embarazo. La baja prevalencia encontrada en esta investigación puede deberse a esto, o a que no estuvieron expuestas a factores de riesgo conocidos por otros estudios como los causantes de la infección; si adquirieron la infección antes de la concepción pueden tener la inmunidad.

CONCLUSIÓN

Después de analizados los resultados y teniendo en cuenta que nuestro estudio arrojó una alta prevalencia de embarazadas seronegativas, se sugiere buscar la forma de

adicionar en la norma técnica para la detección temprana de alteraciones en el embarazo la recomendación de realizarle seguimiento a estas embarazadas, para detectar a tiempo una posible seroconversión; pues dicha norma en la actualidad sólo contempla realizar la prueba una sola vez para embarazadas que su resultado de negativo. Se sugiere que se exija a los laboratorios clínicos control de calidad en los procesos y de las marcas de las pruebas disponibles, ya que pueden existir variaciones importantes en los valores de sensibilidad y especificidad de las pruebas, dicho esto ya que las gestantes incluidas en el estudio mostraron resultados de exámenes de serología para *Toxoplasma* de diferentes laboratorios clínicos según le fueran asignados por su EPS. Por lo tanto es muy importante que las pruebas se realicen en laboratorios certificados. Se recomienda que a toda mujer en edad fértil se le realice en algún momento la prueba de IgG anti-toxoplasma antes de la concepción que permita determinar si tiene la infección y poder tomar medidas al respecto antes de embarazarse; esto también sirve para realizar una valoración estadística de la prevalencia de toxoplasmosis en la población femenina en edad fértil de la ciudad de Cartagena y se podrán desarrollar a partir de estos resultados programas de salud pública, de promoción y prevención, y se podrá disminuir la incidencia de toxoplasmosis congénita.

Un porcentaje significativo de mujeres embarazadas no se realizaron la prueba en el primer trimestre de embarazo, por lo tanto recomendamos diseñar una estrategia de captación temprana de las gestantes que permita realizarles un control a tiempo y realizar promoción y prevención en cuanto a recomendaciones para evitar la infección durante el embarazo como son evitar el consumo de carne cruda o poco cocida, buenas medidas de higiene en el hogar, no consumir agua sin hervir de preferencia hervida después de 10 minutos de ebullición o consumo de agua embotellada, y lavarse las manos antes y después de comer, entre otras.

Muy importante recomendar y hacer que se adquiriera como hábito el uso de calzado permanentemente, ya que se observó durante el estudio que la gran mayoría de las embarazadas permanecían descalzas y así se desplazaban dentro y fuera de su domicilio, pudiendo esto propiciar el contagio con el parásito.

Por último y no menos importante, se considera de suma importancia continuar con este estudio partiendo de una población nueva, aplicando un estudio de Cohorte, que permita realizar seguimiento a las embarazadas hasta el final de su embarazo e identificar la frecuencia de toxoplasmosis congénita en dicha población referida para el estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Valdez C, Díaz A, Svarch N. Actualidad en el tratamiento y profilaxis de la toxoplasmosis. [Rev. Cubana Med Gen Inegr. 1996; 12: 96.](#)
2. Botero D, Restrepo M. Toxoplasmosis. Botero D, Restrepo M, Editores. Parasitosis humanas. 2ª Edición. Medellín: Corporación para investigaciones biológicas; 1992. Pág. 231 – 248. Disponible en: <http://books.google.com.co/books?hl=es&lr=&id=zwjXwV2wOzgC&oi=fnd&pg=PA2&dq=2.%09Botero+D,+Restrepo+M,+Toxoplasmosis.+Botero+D,+Restrepo+M,+Editores.+Parasitosis+humanas.+2a+Edici%C3%B3n.+Medell%C3%ADn&ots=5SEfMmQZaK&sig=vod6b9abKTQjilvjaK25famtXf4#v=onepage&q&f=false>

3. Martín-Hernández I. Toxoplasmosis congénita: una mirada al problema. [Rev. Biomed. 2004; 15: 181190.](#)
4. Gómez J, Castaño J, Montoya M. Toxoplasmosis congénita en Colombia; un problema subestimado en salud pública. [Colombia Médica. 1995; 26:66-70.](#)
5. Carvajal H, Frenkel J, De Sánchez N. Memorias del segundo congreso internacional de Toxoplasmosis. Santafé de Bogotá, Junio 4-6 de 2000.
6. Gómez JE, Ruiz B, Silva P, Beltrán S, Cortéz J, Montoya J, Agudelo A. Guía práctica clínica para toxoplasmosis durante el embarazo y toxoplasmosis congénita en Colombia. [Asociación Colombiana de Infectología 2007; 11:129-141.](#)
7. Soto U, Tarazón Soto S. Toxoplasmosis y embarazo. *Kasmera* 1993; 21:1-36.
8. Serrano H. Estudio sobre la incidencia de anticuerpos séricos para toxoplasma en las poblaciones de Maracaibo y un pueblo rural del estado de Zulia y comparación de tres métodos serológicos distintos (Venezuela). *Kasmera*. 1974; 5:75-101.
9. Hill D, Dubey JP. Toxoplasma Gondii: transmission, diagnosis and prevention. [Clin Microbiol Infect 2002; 8: 634-640.](#)
10. Gómez JE, Montoya MT, Castaño JC, Ríos MP. Epidemiología de la infección por toxoplasma Gondii en gestantes de Armenia (Quindío). *Colombia Médica*. 1993; 24:14-18.
11. Machado N, Manrique E, Ruiz B, Blanco P. Alta frecuencia de seroconversión toxoplásmica en gestantes de Sincelejo - Sucre. [Infectio 2005; 8:263-267.](#)
12. Restrepo M, Jaramillo V, Kurtzer A. Infección por Toxoplasma gondii durante el embarazo. *Antioq Med* 1976; 25:335-347.
13. Juliao O, Corredor A, Moreno GS. Estudio nacional de salud: Toxoplasmosis en Colombia. Bogotá: Instituto Nacional de Salud; 1988. Pág. 98-106.
14. Barrera A, Castiblanco P, Gómez J, López M, Ruíz A, Moncada L, et al. Toxoplasmosis adquirida durante el embarazo, en el Instituto Materno Infantil en Bogotá. [Rev Salud pública 2002; 4:286-293.](#)
15. Cook AJ, Gilbert RE, Buffolano W, Zufferey J, Petersen E, Jenum PA, et al. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study. [BMJ 2000; 321: 142-147.](#)
16. Baril L, Ancelle T, Goulet V, Thulliez P, Tirard-Fleury V, Carme B. Risk factors for toxoplasma infection in pregnancy: a case-control study in France. *Scand J. Infect Dis*, 1999; 31: 305-309. Disponible en: <http://informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/00365549950163626>
17. Buffolano W, Gilbert RE, Holland FJ, Fratta D, Palumbo F, Ades AE. Risk factors for recent Toxoplasma infection in pregnant women in Naples. *Epidemiol and Infect*. 1996; 116: 347-351. Disponible en: <http://journals.cambridge.org/action/displayAbstract?fromPage=online&aid=4711720>
18. López-Castillo C, Díaz-Ramírez J, Gómez-Marín J. Factores de riesgo en mujeres embarazadas infectadas por Toxoplasma gondii en Armenia-Colombia. [Rev. Salud Pública 2005; 7:180-190.](#)
19. Villena I, Aubert D, Gomis P, Ferté H, Ingland JC, Denis-Bisiaux H, et al. Evaluation of a strategy for Toxoplasma gondii oocyst detection in water. [Appl Environ Microbiol 2004; 70: 4035-4039.](#)