

**El nexo entre biología, respuesta inmune y clínica en la infección
por *Toxoplasma gondii***

Relationship between biology, immune response and clinical characteristics
in *Toxoplasma gondii* infection

Mileydis Cruz Quevedo^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-6044-2607>

Adrián Hernández Cruz² <http://orcid.org/0000-0003-3979-2781>

Alberto Juan Dorta Contreras³ <http://orcid.org/0000-0002-8818-4697>

¹Instituto de Ciencias Básicas y Preclínicas “Victorias de Girón”. La Habana, Cuba.

²Hospital Psiquiátrico “Humberto Ugalde Camacho”. Cuenca, Ecuador.

³Universidad de Ciencias Médicas de la Habana, Facultad de Ciencias Médicas “Miguel Enríquez”, Laboratorio Central de Líquido Cefalorraquídeo (LABCEL). La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: milycruz1989@gmail.com

RESUMEN

La toxoplasmosis ha sido considerada la parasitosis del siglo XX, con una seroprevalencia entre 25-30 % de la población humana general; en Cuba puede oscilar entre 50 %-75 %. A pesar de la casuística, *Toxoplasma gondii* no es bien conocido por la población general, inclusive por el personal médico; Cuba no escapa de esta realidad. Los objetivos del trabajo son caracterizar biológicamente a *Toxoplasma gondii* y la respuesta inmune desplegada, e identificar los elementos que facilitan el diagnóstico clínico de la toxoplasmosis. La *Toxoplasma gondii* puede infectar probablemente a todos los animales de sangre caliente incluyendo los humanos. Se han descrito cuatro linajes clonales diferentes y posee tres estadios principales de transmisión a los hospederos definitivos e intermediarios, siendo el gato el agente principal agente transmisor de la infección. Las transmisiones oral y placentaria son las principales vías de transmisión de *Toxoplasma gondii*. La respuesta celular Th1 origina un factor de resistencia en el hospedador, al decaer el parásito recupera su patogenicidad y puede ocasionar enfermedad diseminada. Los principales grupos en riesgo a padecer la enfermedad son los individuos inmunodeprimidos en quienes es capaz

de causar enfermedad oportunista; en individuos inmunocompetentes la infección primaria es generalmente auto-limitada. Los factores de riesgo más evocados son el estrecho contacto con animales y hábitos higiénicos inadecuados. A pesar de que existe un tratamiento satisfactorio, las medidas de profilaxis constituyen el principal pilar de tratamiento para la toxoplasmosis. Aunque la biología del parásito le confiera patogenicidad, un sistema inmune competente y adecuadas medidas de control pueden limitar la infección.

Palabras clave: *Toxoplasma gondii*; ciclo de vida; respuesta inmune; inmunodeprimidos.

ABSTRACT

Toxoplasmosis has been considered the 20th century parasitic disease, with a seroprevalence of 25-30% of the world human population, and 50%-75% in Cuba. Despite the large number of cases, *Toxoplasma gondii* is not well known by the general population or even the medical personnel, a fact of which Cuba is not an exception. The objectives of the study were to biologically characterize *Toxoplasma gondii* and the immune response displayed, and identify the elements facilitating the clinical diagnosis of toxoplasmosis. *Toxoplasma gondii* may probably infect all warm-blooded animals, including humans. Four different clonal lineages have been described, as well as three main stages in the transmission to definitive and intermediate hosts, cats being the main transmission agents of the infection. Oral and placental transmission are the main routes of transmission of *Toxoplasma gondii*. Th1 cell response creates a resistance factor in the host. When reduced, the parasite recovers its pathogenicity and may cause disseminated disease. The main groups at risk of contracting the disease are immunocompromised individuals, due to their vulnerability to opportunistic infections. In immunocompetent individuals the primary infection is generally self-limited. The risk factors most commonly cited are close contact with animals and poor hygiene. Despite the availability of satisfactory therapies, prophylactic measures continue to be the main pillar of the treatment of toxoplasmosis. Although the biology of the parasite grants it pathogenicity, a competent immune system and adequate control measures may limit the infection.

Key words: *Toxoplasma gondii*, life cycle, immune response, immunocompromised.

Recibido: 09/07/2019

Aprobado: 06/09/2019

Introducción

La toxoplasmosis es una enfermedad infecciosa zoonótica causada por *Toxoplasma gondii*, microorganismo capaz de infectar a una amplia variedad de roedores, aves y mamíferos entre los que se incluye el hombre.⁽¹⁾

La toxoplasmosis es una enfermedad de distribución universal, al menos 500 millones de personas están infectadas en todo el mundo, por lo que la han llamado la parasitosis del siglo XX.⁽²⁾ Se estima que al menos la mitad de la población mundial ha estado expuesta a esta infección, pero sin llegar al desarrollo de la enfermedad.⁽³⁾ Es considerada una de las principales causas de muerte atribuida a enfermedades transmitidas por los alimentos, según los Centros para el Control de Enfermedades y Prevención de los Estados Unidos.⁽⁴⁾ Se han realizado diversos estudios de seroprevalencia de *Toxoplasma gondii* en los cinco continentes en *Felis catus* por la importancia que denota esta especie como hospedero definitivo. Los reportes varían mucho entre los continentes, sin mayor prevalencia entre países desarrollados y no desarrollados; los índices de prevalencia oscilan entre 8 % en Corea del Sur y 70 % en Bélgica. En las Américas, los países con mayor prevalencia son San Cristóbal y Nieves (85 %), los Estados Unidos (74 %) y Puerto Rico (70 %).^(5,6)

En Cuba, en la provincia La Habana, se encontró una seroprevalencia de 70 %, sin diferencias significativas entre zonas y municipios, a pesar de que Habana Vieja, Marianao, San Miguel de Padrón y Regla, fueron los municipios de localización central con mayor prevalencia (80 a 88 %) y Guanabacoa fue el municipio con menor valor (48 %). La prevalencia de *Toxoplasma gondii* en el resto de los municipios varió entre 54 a 76 %.⁽⁷⁾

Los datos publicados demuestran la distribución mundial del germen y la elevada prevalencia de gatos infectados, factor que puede servir de espejo de infestaciones en la población humana.

La toxoplasmosis es una de las zoonosis de mayor difusión en el mundo, que afecta aproximadamente de dos a tres millones de personas, es por lo tanto supuesto que aproximadamente 25 a 30 % de la población humana se infecta por *Toxoplasma gondii*.^(8,9)

En la actualidad, los predominios varían ampliamente entre los países, los más altos se sitúan en América Latina y en los países africanos tropicales.⁽¹⁰⁾

La prevalencia en Europa varía según el país, desde 38 % en Croacia hasta 71 % en Francia; Asia presenta áreas con prevalencia importante como lo son India, Malasia y Nepal: 41,8 % a 55,4 %. En el continente Americano: EUA 11 %, Trinidad y Tobago 39,3 %, Paraguay 84 %, El Salvador 75 %, Brasil 66,3 %, Colombia 47,1 % y Chile 36,2 %.^(3,4,11)

Los estudios epidemiológicos realizados en Cuba permiten estimar, conservadoramente, que la presencia de anticuerpos específicos anti-*Toxoplasma gondii* pudiera oscilar entre 50 % y 75 %, variabilidad sujeta al tipo de población estudiada (generalmente adulta), área geográfica analizada y especialmente del paquete de inmunodiagnóstico empleado.^(1,12)

El hecho de que la distribución geográfica de *Felis catus* infectados no se encuentre sujeta a variaciones en las condiciones económicas entre países, y que los datos en población humana infectada demuestren una mayor seroprevalencia en los países no desarrollados en contraposición con los desarrollados, demuestra fehacientemente que los factores de riesgo juegan un papel decisivo en el desarrollo de la enfermedad.

A pesar de la patogenicidad de *Toxoplasma gondii* y de las consecuencias letales de la toxoplasmosis, la enfermedad no es bien conocida por la población general, inclusive por el personal médico; Cuba no escapa de esta realidad.^(13,14) Grandía y otros demostraron que la elevada seroprevalencia de *Toxoplasma gondii* en los animales domésticos de La Habana se encontraba asociada al bajo nivel de conocimiento en sus propietarios.⁽¹⁵⁾ Por su parte, Sánchez-Sarduy y otros en el 2015 evaluaron el nivel de conocimiento de los médicos de Atención Primaria de Salud y demostraron bajos conocimientos científicos referentes al diagnóstico, manifestaciones clínicas y tratamiento de la toxoplasmosis.⁽¹⁴⁾

Esta invaluable información habla a favor de la necesidad de hacer campañas de divulgación en la población cubana sobre las características de la parasitosis y cómo prevenirla. En el caso del personal médico se hace preciso incrementar el grado de conocimiento científico de la parasitosis enfocado a su adecuado manejo. Este artículo pretende, de forma sintética, describir las características biológicas de *Toxoplasma gondii*, la respuesta inmune desarrollada frente al parásito y los conocimientos teóricos básicos que debe poseer un galeno para realizar el diagnóstico clínico de la toxoplasmosis. Los objetivos del trabajo son caracterizar biológicamente a *Toxoplasma gondii* y la respuesta inmune desplegada, e identificar los elementos que facilitan el diagnóstico clínico de la toxoplasmosis.

Se realizó una revisión bibliográfica a partir del siguiente motor de búsqueda por las palabras clave: *Toxoplasma gondii*, ciclo de vida, respuesta inmune, inmunodeprimidos, en los sitios de Google Académico, Scopus, Scielo y Pubmed. Se excluyeron todos los artículos, revisiones y libros de texto anteriores a diciembre del 2014.

Esta búsqueda exhaustiva incluyó todos los artículos comunes a todas las bases de datos y se adicionaron además, los artículos que aparecían particularmente en cada una de ellas, y que no estaban incluidos en las otras bases de datos. El resultado de esta búsqueda arrojó

51 referencias que incluyen también, de los trabajos originales, las revisiones que aparecen del tema. Estas revisiones sirvieron para realizar la triangulación y el contraste de estas con las apreciaciones de los autores de esta revisión, que se apropiaron de manera crítica las valoraciones de las otras revisiones a partir de la lectura de los trabajos originales.

Desarrollo

Historia de la toxoplasmosis

Toxoplasma gondii fue descubierto en 1908 por *Charles Nicolle* y *Manceaux*, en Túnez, en el roedor africano *Ctenodactylus gundii*; estos investigadores definieron su género debido a la forma de arco del protozoo (en griego *toxos* significa arco y *plasma* criatura). Simultáneamente *Splendore*, en Brasil, lo encontró en conejos. En Cuba, lo describe por primera vez *Campuzano* en 1913, en el hígado y el bazo de un perro. En 1923, *Janku*, en Praga, descubrió la coriorretinitis toxoplásmica y se informó el primer caso de una niña recién nacida; y en 1943, *Cardelle* reportó dos niños con diagnóstico de toxoplasmosis. Durante aproximadamente 30 años, el parásito fue poco conocido y no se le dio importancia desde el punto de vista humano. En 1970, *Frenkel*, en Estados Unidos y *Hutchison*, en Inglaterra, lograron establecer su verdadera forma de transmisión en la naturaleza, al encontrar que *Toxoplasma gondii* era un parásito del intestino de los gatos y las formas infectantes salían en las materias fecales de estos animales..^(4,16,17)

Biología de *Toxoplasma gondii*

La toxoplasmosis es una enfermedad infecciosa producida por un parásito que pertenece al reino Protista, subreino Protozoo, al *Phylum Apicomplexa*, clase *Sporozoa*, subclase *Coccidia*, orden *Eucoccidiorida*, suborden *Eimeria*, familia *Sarcocystidae*, género *Toxoplasma*, especie *gondii*.

El *coccidium Toxoplasma gondii* es uno de los parásitos más poligénicos conocido hasta la fecha. Posee un ciclo de vida heterogéneo facultativo y puede infectar probablemente a todos los animales de sangre caliente (mamíferos y aves) y a humanos. Posee un complejo apical intracelular con una reproducción alternativa..^(4,15,18)

Genotipos y virulencia de *Toxoplasma gondii*

La importancia del conocimiento filogenético de *Toxoplasma gondii* está dada principalmente por las variaciones observadas en su patogenicidad, infectividad y virulencia entre las diferentes cepas de *Toxoplasma gondii* en ratones, siendo esto probable de observar en humanos. Diferentes cepas del parásito inducen diferentes respuestas de citocinas, lo que trae consigo el desarrollo de varios disturbios clínicos y bioquímicos en el huésped, incluyendo la modulación del proteoma del huésped.^(4,12)

Se ha planteado que infecciones anteriores con un genotipo determinado de *Toxoplasma gondii*, no proporciona protección inmunológica contra ooquistes de otro genotipo, pudiendo existir personas infectadas con diferentes tipos del coccidio. Esto se plantea como una de las hipótesis para explicar casos de re-infección.⁽⁴⁾

En Europa, Norte América y África existen tres linajes clonales llamados: Tipo I (RH, GT1, CAST), el cual es hallado predominantemente en pacientes inmunocomprometidos que han tenido una reactivación de la infección por *Toxoplasma gondii*; Tipo II (ME49, WIL, HART), más abundante en humanos infectados y animales domésticos; y tipo III (VEG, MOO, SOU), preponderante en animales y raramente visto en humanos. La mayoría de los aislamientos en Suramérica, Asia y África son genéticamente distintos de los clones I, II y III, confiriéndoles mayor patogenicidad y drogo-resistencia.⁽¹⁹⁾

En Norteamérica se ha descrito un cuarto linaje, tipo XII, prevalente en animales salvajes.⁽⁴⁾ Estudios han demostrado que las últimas cepas identificadas, son productos de recombinaciones recientes, siendo compleja su clasificación en el actual sistema de agrupación de genotipos.⁽⁴⁾ El serotipo NE-II ha sido asociado con la residencia rural, bajo estatus socioeconómico y etnia hispana.⁽¹²⁾

Morfología

Toxoplasma gondii es clasificado según su taxonomía como un parásito intracelular obligado, móvil, Gram negativo, sin hospedero específico (eurixeno). Posee forma arqueada, semilunar y carece de flagelos. Presenta autonomía de movimientos de rotación helicoidal, en los que participa toda la célula gracias a las fibrillas dispuestas sobre su superficie. Su tamaño varía entre $2-12 \times 1,5 - 4 \mu\text{m}$.⁽²⁰⁾

Existen tres estadios principales de transmisión de *Toxoplasma gondii* a los hospederos definitivos e intermediarios:

- Taquizoito o endozoito: Antiguamente llamado trofozoito. Es la fase de proliferación rápida, responsable de la diseminación de la infección y destrucción tisular de cualquier célula nucleada. Posee forma de media luna, uno de sus extremos es afinado y el otro redondeado; mide 3,5 – 7,5 μm de largo por 1,5 – 3 μm de ancho. Es una forma intracelular obligada que requiere de una célula hospedera para formar un pseudoquiste en el cual se desarrolla. El taquizoito es el elemento de infección placentaria durante el embarazo, así como en infecciones adquiridas por trasplante de órganos.^(4,15)
- Quistes tisulares: Se forman dentro de la célula y pueden alcanzar medidas que superen las 200 μm . Poseen forma redondeada con pared propia, la cual es elaborada por el mismo parásito para defenderse del medio y es capaz de elaborar una reserva alta de glucógeno que le permite vivir aislado del metabolismo del hospedero.⁽²¹⁾ Los quistes están repletos de bradizoitos, también llamados cistozoitos, los cuales son trofozoitos de proliferación lenta que están presentes en los cuadros latentes o crónicos. Algunos quistes pueden permanecer latentes durante años en prácticamente todos los tejidos, sobre todo en el músculo esquelético, miocardio y cerebro. La reactivación puede ocurrir cuando se deteriora la inmunidad celular.^(22,23)
- Oocisto: Etapa resistente que se forma como consecuencia del ciclo asexual y/o sexual (gametogonia) del parásito. Miden de 10 a 12 μm de diámetro y se forman en las células de la mucosa intestinal de los gatos que han ingerido quistes en carnes u otros tejidos animales mal cocidos, o por medio de oocistos esparcidos por otros gatos. Este estadio se adquiere por contacto directo, con agua o alimentos contaminados, y es eliminado exclusivamente por las heces de los felinos que padecen infección aguda por un período de una a tres semanas. Un solo gato puede excretar más de 100 millones de ooquistes en un período de 18 días.⁽²⁴⁾ Si las condiciones son favorables pueden permanecer viables en el suelo durante un año o más, y ser transportados por insectos y gusanos.⁽²⁵⁾ Se ha demostrado que los ooquistes sobreviven en agua de mar por más de seis meses; se sugiere que los ambientes costeros puedan ser una fuente de infección.⁽²⁶⁾

Ciclo biológico de *Toxoplasma gondii*

El ooquiste no esporulado es excretado por los gatos junto con las heces. Tras la ingestión de los ooquistes por los huéspedes intermediarios de tipo 1 (herbívoros y omnívoros), los

trofozoitos son liberados en el intestino y penetran en las células, en especial, las del retículo endotelial. En el interior de la célula parasitada, el parásito se reproduce por fisión binaria dentro de una vacuola parasitófora dando lugar a la formación de "pseudoquistes". La ingestión de carne cruda que contiene estos "pseudoquistes" por parte de los gatos provoca su reinfección. La liberación de taquizoitos en el torrente sanguíneo o en el líquido linfático puede provocar la infección del feto vía placentaria, en mujeres gestantes (o animales). Luego existe una formación de quistes tisulares, principalmente en el cerebro y células musculares, en el interior de las cuales tienen lugar nuevos procesos de endodiogénesis. El cerebro constituye un refugio especial de los quistes, debido al hecho de que está protegido de los anticuerpos por la barrera hematoencefálica, carece de un sistema linfático convencional y presenta niveles muy bajos de expresión de moléculas del complejo mayor de histocompatibilidad.^(27,28) Estos factores le permiten al parásito burlar el sistema inmune y desarrollarse sin mayores contratiempos en el órgano. La infección del hombre y animales carnívoros (huéspedes intermediarios de tipo 2) se da por ingestión de carne cruda (o poco cocida) que contiene quistes tisulares, reiniciando así el ciclo.

Mecanismos de invasión y desarrollo intracelular y vías de transmisión

El proceso de invasión de la célula huésped por el taquizoito es complejo, y se encuentra formado por diferentes etapas dirigidas por el parásito, donde se encuentra sujeta a regulaciones de pH y están involucradas moléculas de superficie parasitaria denominadas SAG (1 a 5).⁽²⁹⁾

Si el pH interno de la célula a parasitar es mayor que el pH externo, el parásito excreta proteínas capaces de disminuir la viscosidad de la membrana de la célula diana, e inicia su invaginación y penetración. El taquizoito finalmente se encuentra dentro de la célula rodeado de una vacuola parasitófora que favorece su replicación y que difiere del fagosoma clásico, ya que no es acidificada y los lisosomas no se fusionan con ella. Este eficaz mecanismo le permite al germen escapar de la respuesta inmune del hospedero.

En el interior de la vacuola se secretan las proteínas de los gránulos densos (GRA1-7) que elaboran un retículo intravacuolar, compuesto de túbulos de membrana, que permite una conexión entre el espacio intravacuolar y la membrana. Estas proteínas le confieren supervivencia intracelular al parásito al garantizar intercambio de nutrientes con la célula hospedera y juegan un papel importante en la replicación parasitaria y la evasión de la respuesta inmune. *Toxoplasma gondii* es capaz de activar otros procesos que le permitan

la invasión y en la formación de la vacuola parasitófora, entre ellos se encuentran las modificaciones del metabolismo del calcio celular y la activación de las fosfolipasas A2.⁽²⁹⁾

Se han descrito cinco vías principales de transmisión de *Toxoplasma gondii*:

- Transmisión por vía oral: La contaminación de aguas u hortalizas por ooquistes, la manipulación de tierra o plantas que estén en contacto con excrementos de gato, la ingestión de alimentos crudos o poco cocinados, así como un lavado ineficiente de las manos, constituyen las principales vías de transmisión oral. Las carnes bien cocidas, conservadas (salazón, ahumado, congelación) o refrigeradas no suelen ser infectantes. Ha sido descrita además la transmisión del parásito por la lactancia materna.^(3,24)
- Transmisión placentaria: Se produce por taquizoitos en un tercio o menos de las mujeres embarazadas que padecen una infección aguda. Cuando la primoinfección toxoplásmica ocurre durante el embarazo, el protozoo puede atravesar la barrera placentaria y dar lugar a formas clínicas de gravedad variable. Sin embargo, si la infección tuvo lugar con anterioridad, la inmunidad generada hace poco probable el paso del parásito al feto y, en consecuencia, raramente se desarrollan las manifestaciones clínicas.⁽³⁰⁾

Resulta muy frecuente realizar el diagnóstico de toxoplasmosis con la primera demostración de anticuerpos anti-*Toxoplasma gondii* en la gestante, como resultado se asumen conductas terapéuticas de forma prematura, y a veces innecesarias. De igual forma, ante casos de mujeres abortadoras habituales, la búsqueda de evidencias complementarias de infección por *Toxoplasma gondii* no es precisa y se retarda el pesquisa de otras posibles causas de esos eventos.⁽³⁰⁾

- Transmisión parenteral: Existen casos de humanos contagiados de toxoplasmosis por transfusión de sangre o leucocitos. Se han descrito además puertas de entrada mucosal (conjuntival) y cutánea, esta última suele ser debida a manipulación de carnes parasitadas.^(3,4)
- Transmisión intercutánea: La piel sana es impermeable a *Toxoplasma gondii*, pero cualquier lesión cutánea puede constituir la puerta de entrada para una posible contaminación. La contaminación puede ocurrir por la manipulación de objetos sucios o contacto con saliva de gatos infestados.

- Transmisión respiratoria: Es raro que se de este tipo de contaminación, responsable de la enfermedad de neumonía toxoplásmica.⁽¹⁵⁾

Respuesta inmune

En el hombre, la puerta de entrada más frecuente para adquirir la toxoplasmosis es a través de la mucosa faríngea e intestinal. Una vez ingeridos, los quistes y ooquistes deben atravesar barreras de protección innatas importantes, como lo son el jugo gástrico, la secreción de moco y los péptidos naturales (defensinas y catelicidinas), así como la inmunoglobulina IgA que se secreta en el lumen intestinal y que favorece la opsonofagocitosis de los parásitos antes de su entrada a las células. Si *Toxoplasma gondii* evade estos mecanismos de defensa, penetra la pared intestinal, invade los enterocitos y alcanza los ganglios mesentéricos, y por vía linfohematógena invade los macrófagos y otras células nucleadas.^(20,31,32)

En fases agudas de la infección, los enterocitos secretan quimiocinas, que incluyen la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) y la proteína inflamatoria de macrófagos-2 (MIP-2), y son reclutados neutrófilos, monocitos y células dendríticas al sitio de la infección; estas células de la inmunidad innata son capaces de circunscribir la infección principalmente a través de la opsonofagocitosis y la generación de una respuesta inflamatoria local. Sin embargo, *Toxoplasma gondii* puede invadir y multiplicarse en el interior de cualquier célula epitelial y leucocitos sanguíneos, con preferencia a infectar células mieloides. Las células NK (del inglés *Natural killer*) y monocitos/macrófagos son capaces de funcionar como “caballos de Troya” durante la infección.^(20,31,32,33) Estudios han demostrado que si el parásito no es fagocitado y entra al macrófago por penetración activa puede continuar su replicación sin activar mecanismos de eliminación.⁽²⁸⁾

El parásito puede ser transmitido de células dendríticas infectadas a NK; por este motivo en mujeres embarazadas un conteo bajo de células NK es sugestivo de transmisión parasitaria.⁽¹²⁾ Estas células constituyen el principal blanco de infección por *Toxoplasma gondii in vivo*; y son las primeras en producir interleucina 12 (IL-12), citoquina clave que inicia la respuesta inflamatoria frente a la infección por el parásito.⁽³²⁾

El antígeno SAG1, la mayor proteína de superficie del parásito, induce una respuesta poliisotípica de anticuerpos IgG, IgM, IgA e IgE. Las inmunoglobulinas IgM aparecen en la primera semana de la infección y desaparecen en uno o dos meses, aunque en muchos casos se han detectado durante varios meses, incluso años. En la fase aguda también se origina un elevado nivel de anticuerpos IgG, y desciende gradualmente hasta llegar a un

título estable hacia los dos años. Las subclases involucradas son de tipo IgG1, IgG2 e IgG3; la IgG1 es la que prevalece. Los anticuerpos IgE aparecen pronto, a la vez que las IgM, y más tarde es secretada la IgA, y desaparecen como máximo a los cuatro meses. Estos anticuerpos inhiben la infección al bloquear la unión del parásito con los receptores de las células del hospedero.⁽³⁴⁾

La respuesta mediada por células es el mecanismo principal para el control de la infección en sujetos inmunocompetentes. Después de varios días de infección se desarrollan las células T CD4⁺ y CD8⁺ específicas contra el parásito, las cuales actúan de forma sinérgica en la protección a largo plazo del hospedero.⁽³⁵⁾

El principal patrón de respuesta celular inmune contra la infección por *Toxoplasma gondii* es Th1 con la subsiguiente síntesis de citoquinas como interferón- γ (IFN- γ), interleucinas 2 y 12 (IL-2 e IL-12) y factor de necrosis tumoral (TNF- α). El IFN- γ actúa de forma sinérgica con el TNF- α para activar los macrófagos y estimular la emisión de óxido nítrico, lo cual afecta el crecimiento del parásito por inhibición de la cadena respiratoria mitocondrial, y lleva a decrecer la tasa de replicación e inducir la diferenciación de taquizoito a bradizoito.⁽²⁰⁾

Estudios recientes revelan que los neutrófilos, células NK, células linfoides innatas (sobre todo las ILC-1) y los linfocitos T, son capaces de producir IFN- γ independientemente de la IL-12 inducida por los receptores de tipo Toll (TLR)-11, durante la toxoplasmosis aguda en periferia.⁽³³⁾

Por otra parte, las citoquinas de tipo 2 (Th2), como la IL-6 e IL-4, así como la IL-10, son necesarias para regular una respuesta Th1 excesiva que puede ser nociva para el hospedero y evitar el desarrollo de fenómenos autoinmunes.⁽²⁰⁾

Los principales mecanismos de evasión de la respuesta inmune que utiliza *Toxoplasma gondii* son: inhibición de la cascada de señalización que incluye NF- κ B, MAPK, STAT1 y CIITA; inducción de factores de la transcripción anti-inflamatorios (STAT3/6); e inhibición de la fosforilación de las proteínas asociadas al trifosfato de guanosa (GTP) con lo que evitan la destrucción de la vacuola parasitófora y la persistencia de la infección. Se ha observado además que *Toxoplasma gondii* interfiere con la presentación antigénica en el contexto del MHC clase II, lo cual es requerido para la activación y proliferación de linfocitos T CD4⁺ específicos.⁽³⁶⁾

Después de una a dos semanas, cuando se desarrolla la inmunidad, la proliferación del parásito disminuye y comienzan a aparecer bradizoitos enquistados en los tejidos. Los

parásitos intracelulares forman su propia pared dando origen a los quistes, que cuando están íntegros, no tienen reacción inflamatoria alrededor.⁽³²⁾

Esta dinámica de la respuesta inmune ayuda a mostrar tres cuestiones claves:

1. Un organismo inmunodeficiente es capaz de combatir de forma adecuada el parásito evitando el desarrollo de enfermedad.
2. El parásito posee las herramientas necesarias para su supervivencia en el hospedero y para burlar las defensas innatas y adaptativas, por lo tanto, cuando se enfrenta a un organismo inmunológicamente debilitado, es capaz de causar la enfermedad.
3. El hallazgo de anticuerpos IgG solo es indicativo de infección presente o pasada, y deben indicarse pruebas diagnósticas adicionales para determinar el carácter agudo de la enfermedad.

Aspectos clínicos de la toxoplasmosis

Factores de riesgo

Luego de describir los aspectos biológicos de *Toxoplasma gondii* y la dinámica de la respuesta inmune en el hombre, resulta fácil determinar los principales factores de riesgo asociados a la patogenia.

Los principales grupos en riesgo a padecer la enfermedad son: individuos inmunodeprimidos, ya sea por causas naturales (cáncer, infecciones con VIH, lupus, entre otros) o por tratamientos prolongados con inmunosupresores, mujeres embarazadas, fetos y recién nacidos y jóvenes con diagnóstico de toxoplasmosis congénita asintomática.

Los factores de riesgo que más se describen en la literatura son: cohabitación con gatos infectados por el parásito o en estrecho contacto con animales en general; hábitos higiénicos inadecuados; consumo de aguas contaminadas y alimentos mal elaborados; bajo nivel educacional y la pobreza. La mayor endemicidad se asocia a las áreas rurales.^(3,6,20,37,38,39,40)

Estudios realizados demuestran que no existen diferencias estadísticamente significativas entre tener gatos u otro animal doméstico en la infección por *Toxoplasma gondii*, lo cual está dado por la transmisión horizontal interespecies.^(41,42,43)

Formas clínicas de la toxoplasmosis

Cuando *Toxoplasma gondii* evade la respuesta inmune es capaz de causar enfermedad oportunista, particularmente en pacientes inmunocomprometidos.⁽⁴⁴⁾ En la mayoría de los

individuos inmunocompetentes, la infección primaria por *Toxoplasma gondii* es asintomática y generalmente auto-limitada; sin embargo, en pacientes inmunocomprometidos la infección puede ser grave y poner en riesgo la vida.⁽¹¹⁾ En la figura 1 se analiza, tomándose como eje principal las características biológicas de *Toxoplasma gondii*, la imbricación entre el estado del sistema inmune del hospedero y el desarrollo de manifestaciones clínicas.

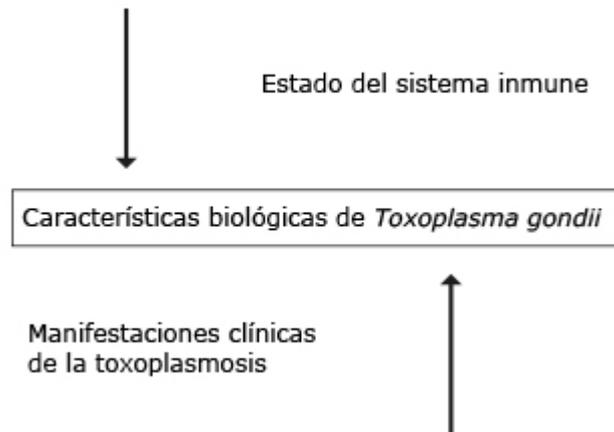


Fig. 1- Esquema de la estrecha imbricación de las características biológicas de *Toxoplasma gondii* con el estado inmune del hospedero y las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

Toxoplasma gondii posee las herramientas necesarias para garantizar su adecuado desarrollo en el organismo a parasitar; sin embargo, el estado del sistema inmune en el momento de la infección es preponderante para dictar si se desarrolla infección o no. Un individuo inmunocompetente es capaz, de eliminar el parásito a su entrada al organismo, o puede llevar a la formación de quistes tisulares que permanecerán de por vida sin traer consecuencias a la salud. En contrapartida, un individuo inmunodeprimido, donde los mecanismos de evasión de la respuesta inmune priman sobre una débil respuesta celular y humoral, se produce una liberación masiva de trofozoitos que puede ocasionar consecuencias letales al paciente.

Los pacientes con toxoplasmosis poseen mayor riesgo de sufrir condiciones asociadas como VIH/SIDA, neoplasias cerebrales benignas y malignas, epilepsia, enfermedades autoinmunes y trastornos psiquiátricos.⁽⁴⁵⁾

Toxoplasmosis aguda

Después de un período de incubación entre cinco y 18 días, aparece bruscamente un síndrome febril de tipo séptico, con fiebre alta, escalofríos, sudoración, cefalea y rara vez exantema. Es frecuente el dolor faríngeo, tos y expectoración, así como las mialgias y artralgias. Si la vía de entrada por inoculación accidental es la mano, aparece linfadenitis epitrocLEAR y axilar. En los casos severos se presentan trastornos gastrointestinales y manifestaciones clínicas como encefalitis, hepatitis o miocarditis.⁽¹¹⁾

Toxoplasmosis ganglionar o linfática

Es la forma más común de la toxoplasmosis adquirida y se presenta principalmente en niños y adultos jóvenes. Puede transcurrir inicialmente en forma asintomática o con ligeros síntomas y su período de incubación varía entre dos semanas y dos meses. El cuadro clínico más frecuente es un síndrome febril y los ganglios están aumentados de tamaño, de consistencia dura y dolorosa. En general la evolución es benigna, después de varias semanas o meses desaparece el cuadro característico, pero persiste por mucho tiempo la astenia y las adenopatías.⁽⁴⁶⁾

Toxoplasmosis ocular

Esta localización es muy común y muchas veces es la única manifestación de la toxoplasmosis y puede aparecer tanto por infecciones agudas como crónicas. La toxoplasmosis ocular aparece a cualquier edad y se considera que puede ser debida a una infección prenatal, con recidivas posteriores.

La lesión ocular se caracteriza por inflamación granulomatosa del tracto uveal, la cual comienza por la retina y luego compromete las coroides. La ruptura es súbita y desaparece entre cuatro y seis semanas. En pacientes con inmunodeficiencia existe necrosis celular por proliferación de taquizoitos y se desencadena reacción inflamatoria menor que la producida por ruptura de quistes en individuos inmunocompetentes. La retinocoroiditis por lo general es unilateral, de preferencia en la región macular, redondeada, con bordes pigmentados y la parte central blanquecina.⁽⁴⁷⁾

El humor vítreo está turbio, lo cual dificulta el estudio del fondo de ojo y muchas veces se debe esperar a que se aclare para observar la lesión. En casos severos se puede presentar desprendimiento de retina.⁽⁴⁸⁾

Se han descritos polimorfismos en la IL-10, IFN- γ e IL-1 β que influyen de forma directa en el desarrollo de toxoplasmosis ocular.⁽⁴⁹⁾

Toxoplasmosis congénita

El riesgo de transmisión y severidad de la enfermedad fetal está basada en la edad gestacional y el título progresivo de anticuerpos; por tanto el riesgo varía entre 0–9 % (primer trimestre) y 35–59 % (tercer trimestre). La transmisión vertical al feto le causa patológicas complicaciones como: hidrocefalia, microcefalia, coriorretinitis, ceguera, retardo mental, epilepsia, íctero, aborto y muerte fetal.⁽⁵⁰⁾

Pautas de tratamiento

Realizar la profilaxis de la infección es el principal pilar de tratamiento para la toxoplasmosis, sobre todo en pacientes inmunodeprimidos y embarazadas seronegativas a este parásito. Las principales medidas higiénicas sanitarias son:

- Cocción adecuada de los alimentos y en especial de las carnes.
- Beber agua potable.
- Lavarse las manos con agua y jabón antes de ingerir alimentos.
- Lavar las verduras y frutas antes de consumir. Si se trabaja con tierra, protegerse con guantes y máscara.
- Tener especial cuidado con los gatos. Preferiblemente, este tipo de pacientes debe evitar el contacto con los gatos y en especial con sus heces. Si tiene que realizar el cambio de la arena higiénica, debe realizarlo con máscara y guantes. Después, lavarse bien las manos.
- Mantener los gatos dentro de la casa para que no salgan de cacería y alimentarlos con carnes bien cocidas.

La infección aguda por *Toxoplasma gondii* es tratada satisfactoriamente a nivel mundial con pirimetamina y sulfadiazina, incluso las manifestaciones oculares y del sistema nervioso central. Adicionalmente, se ha insertado el uso del trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) para tratar la toxoplasmosis ocular.⁽⁴⁵⁾

Se trabaja en un candidato vacunal con resultados prometedores contra *Toxoplasma gondii* utilizándose el factor de elongación 1 α (EF-1 α) que impedirá la invasión celular.⁽⁵¹⁾

En la figura 2 se presenta un resumen de la interrelación entre el ciclo de vida de *Toxoplasma gondii* y la respuesta inmune desplegada en el hospedero, asociados a las medidas de control ambiental que son efectivas para impedir la infestación.

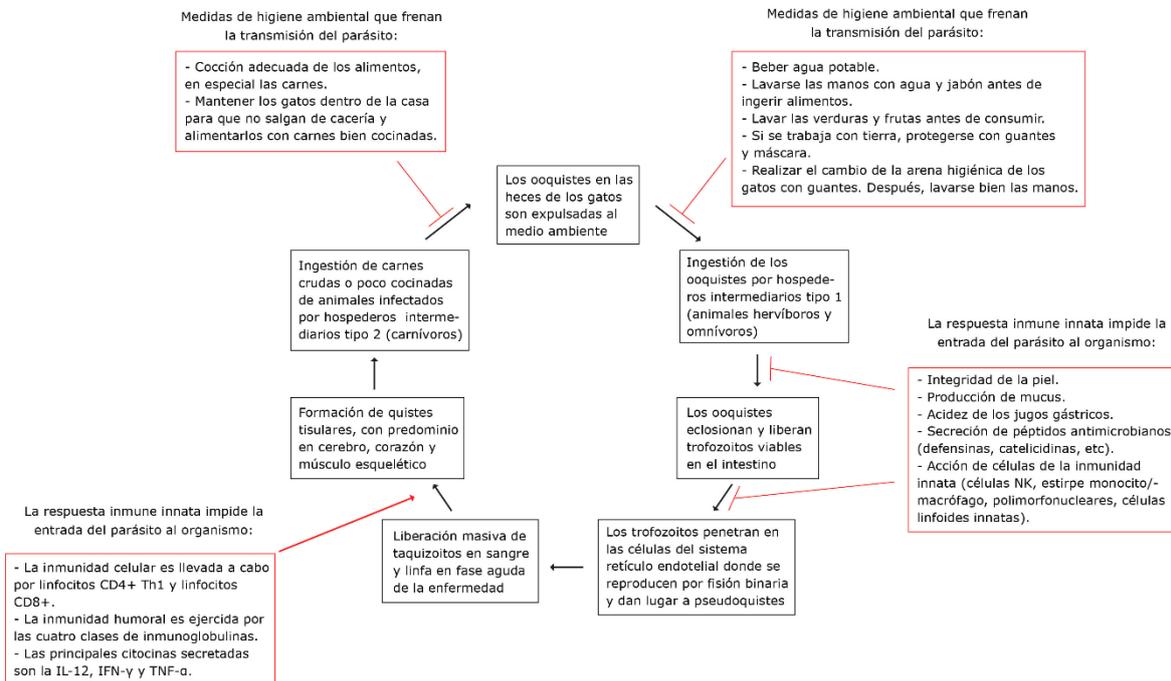


Fig. 2- Esquema del ciclo de vida de *Toxoplasma gondii* relacionado con los elementos de la respuesta inmune del hospedero y medidas higiénico-sanitarias que pueden frenarlo.

Consideraciones finales

Toxoplasma gondii posee distribución universal, afectando tanto animales como humanos. Sus características estructurales, genéticas y de ciclo de vida le atribuyen gran patogenicidad, que acompañado por las condiciones medio ambientales, hacen que este parásito se disemine sin mayores complicaciones. Desde su entrada al organismo hospedero, el parásito se enfrenta a mecanismos protectores de la inmunidad innata y desencadena una posterior respuesta celular Th1; sin embargo, *Toxoplasma gondii* despliega variables mecanismos de escape de la respuesta inmune, especialmente en inmunocomprometidos. El diagnóstico clínico no es complejo; se debe hacer enfoque en los grupos de riesgo e implementar adecuadas medidas higiénicas y de control ambiental.

Referencias bibliográficas

1. Rosado García F, Fernández S, Fundora Hernández H, Menocal Heredia L, Suárez-Medina R, Sánchez Y, *et al.* Seroprevalencia de anticuerpos IgG anti-Toxoplasma gondii en infantes de La Habana. 2015 [acceso 14/03/2019];73. Disponible en: .
2. Morán Rafael A, Couto Ramos MJ, Peña Cedeño A, Alonso Uría RM, Pupo Portal L. Presentación de un caso con toxoplasmosis congénita: congenital Toxoplasmosis. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2016 [acceso 14/03/2019];42(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2016000100017&lng=es.
3. Troncoso Toro IE, Arrué Brenet KC, Soto Alvear NA, Valenzuela Contreras AA, Luzio Quiroga ÁF, Fischer Wiethuchter C, *et al.* Seroprevalencia de Toxoplasma gondii y factores de riesgo asociados en operarios de una planta de beneficio animal del Bío-Bío, Chile. Revista de Medicina Veterinaria. 2017 [acceso 06/03/2019]:13-20. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0122-93542017000100013&nrm=iso
4. Mimica F, Muñoz-Zanzi C, Torres M, Padilla O. Toxoplasmosis, zoonosis parasitaria prevalente en Chile: recuento y desafíos. Revista chilena de infectología. 2015 [acceso 06/03/2019];32:541-9. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182015000600008&nrm=iso.
5. Troncoso Toro I, Uribe Henríquez P, Arrué Brenet K, Valenzuela Contreras A, Fischer Wiethuchter C. Seroprevalencia de Toxoplasma gondii en gatos (*Felis catus*, Linnaeus 1758) residentes en San Carlos, Chile. Chile Rev Med Vet. 2015 [acceso 05/03/2019];29:23-31. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rmv/n29/n29a03.pdf>.
6. Palmezano Díaz J, Plazas Rey L, Rojas Carvajal D. Infección por toxoplasma: panorama actual. Spei Domus. 2015 [acceso 05/03/2019];11(22):47-56. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/304557394>
7. Grandía R, Entrena A, Cruz J, Ginorio D, Domenech I, Alfonso A, *et al.* Seroprevalencia de Toxoplasma gondii en Felis catus en La Habana. Rev investig vet Perú. 2013 [acceso 27/11/2018];24(3). Disponible en:
8. Fiallos CA. Toxoplasmosis congénita. 2015 [acceso 16/01/2019]. Disponible en: <http://repositorio.uta.edu.ec/jspui/bitstream/123456789/9469/1/Fiallos%20Sánchez%2C%20Cristina%20Alejandra.pdf>.

9. Cortés A, Aguirre N. Toxoplasmosis aguda diseminada fatal en una paciente adulta inmunocompetente proveniente del Pacífico colombiano. *Biomédica*. 2018 [acceso 10/02/2019];38:19-23. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/bio/v38s2/0120-4157-bio-38-s2-00019.pdf>.
10. Pleyer U, Gross U, Schlüter D, Wilking H, Seeber F. Toxoplasmosis in Germany. *Dtsch Arztebl Int*. 2019 [acceso 20/07/2019];116(25):435-44. Disponible en:
11. Samudio M, Acosta ME, Castillo V, Guillén Y, Licitra G, Aria L, *et al*. Aspectos clínico-epidemiológicos de la toxoplasmosis en pacientes que consultan por problemas de visión. *Revista chilena de infectología*. 2015 [acceso 06/03/2019];32:658-63. Disponible en:
12. Flegr J, Prandota J, Sovičková M, Israili ZH. Toxoplasmosis – A Global Threat. Correlation of Latent Toxoplasmosis with Specific Disease Burden in a Set of 88 Countries. *PloS one*. 2014 [acceso 01/03/2019];9(3):e90203. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0090203>.
13. Romero D, González Vatteone C, de Guillen I, Aria L, Meza T, Rojas A, *et al*. Seroprevalencia y factores de riesgo asociados a la toxoplasmosis en mujeres en edad reproductiva que acudieron al Hospital Distrital de Lambaré, Paraguay. *Mem Inst Investig Cienc Salud* [Internet]. 2017 [acceso 18/07/2019];15(3):83-8. Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v15n3/1812-9528-iics-15-03-00083.pdf>.
14. Sánchez Sarduy M, Mena Aragón E, Reyes Quintana Y. Intervención educativa sobre toxoplasmosis en la atención primaria de salud del municipio Ciego de Ávila 2012. *MEDICIEGO*. 2015 [acceso 20/01/2019];1. Disponible en: <http://www.revmediciego.sld.cu/index.php/mediciego/article/view/77/346>.
15. Jiménez Ponce AP. Nivel de conocimiento de infección de toxoplasmosis en relación a los factores de riesgo asociados en embarazadas que acuden al centro de salud laderas de chillón Puente Piedra 2017. *Repositorio Institucional*. 2018 [acceso 05/03/2019]. Disponible en: <http://repositorio.uigv.edu.pe/handle/20.500.11818/2234>.
16. Kankova S, Flegr J, Calda P. An elevated blood glucose level and increased incidence of gestational diabetes mellitus in pregnant women with latent toxoplasmosis. *Folia parasitologica* [Internet]. 2015 [acceso 18/07/2019];62. Disponible en:
17. Wójcik-Fatla A, Sroka J, Zając V, Sawczyn A, Cisak E, Dutkiewicz J, *et al*. *Toxoplasma gondii* (Nicolle et Manceaux, 1908) detected in *Dermacentor reticulatus*

(Fabricius) (Ixodidae). Folia parasitologica. 2015 [acceso 27/11/2018];62:55.

Disponible en:

18. Soto Sánchez ML, Perez Porcuna T, Garcia H. Seroprevalencia de la toxoplasmosis y factores relacionados con la transmisión de la enfermedad en mujeres gestantes que acuden al Hospital Materno Infantil y centros de salud de primer nivel de Riberalta, Beni, Bolivia. Repositorio Institucional. 2014 [acceso 14/03/2019]. Disponible en:

<http://scielo.iics.una.py/pdf/iics/v15n3/1812-9528-iics-15-03-00083.pdf>.

19. Fernández C, Jaimes J, Ortiz M, Ramírez J. Host and *Toxoplasma gondii* genetic and non-genetic factors influencing the development of ocular toxoplasmosis: A systematic review. Infect Genet Evol. 2016 [acceso 22/11/2018];44:199-209. Disponible en:

20. Sánchez Artigas R, Cobos Valdés D, Sánchez Cruz L, Miranda Cruz A, Camejo Roviralta L, Araujo Baptista L, *et al.* La Toxoplasmosis observada como un problema no resuelto. Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas. 2016 [acceso 06/03/2019];35:272-83. Diponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002016000300006&nrm=iso

21. Pizzi H. *Toxoplasma gondii* más de un siglo enfermando e invalidando. Córdoba: Editorial Premat; 2016.

22. Watts E, Zhao Y, Dhara A, Eller B, Patwardhan A, Sinai A, *et al.* Novel approaches reveal that *Toxoplasma gondii* bradyzoites within tissue cysts are dynamic and replicating entities *in vivo*. mBio. 2015 [acceso 13/02/2019];6(5):e01155-15. Disponible en:

23. Dubey J, Ferreira L, Alsaad M, Verma S, Alves D, Holland G, *et al.* Experimental Toxoplasmosis in Rats Induced Orally with Eleven Strains of *Toxoplasma gondii* of Seven Genotypes: Tissue Tropism, Tissue Cyst Size, Neural Lesions, Tissue Cyst Rupture without Reactivation, and Ocular Lesions. PloS one. 2016 [acceso 18/05/2019];11(5):e0156255. Disponible en:

24. Retmanasari A, Widartono BS, Wijayanti MA, Artama WT. Prevalence and Risk Factors for Toxoplasmosis in Middle Java, Indonesia. EcoHealth. 2017 [acceso 05/03/2019];14(1):162-70. Disponible en:

25. VanWormer E, Carpenter T, Singh P, Shapiro K, Wallender W, Conrad P, *et al.* Coastal development and precipitation drive pathogen flow from land to sea: evidence from a *Toxoplasma gondii* and felid host system. Scientific Reports. 2016 [acceso 18/05/2019]; 6:29252. Disponible en:

26. Carlson Bremer D, Colegrove K, Gulland F, Conrad P, Mazet J, Johnson C, *et al.* Epidemiology and pathology of *Toxoplasma gondii* in free-ranging California sea lions (*Zalophus californianus*). J Wildl Dis. 2015 [acceso 19/12/2018];51(2):362-73. Disponible en:
27. Lobo Castro J. Meningitis bacteriana y viral. Med leg Costa Rica. 2016 [acceso 18/07/2019];33(1). Disponible en:
28. Morales I, Arata L, Maccioni R. La teoría de la neuroinmunomodulación en enfermedades neurodegenerativas: nuevas evidencias científicas. Rev chil neuro-psiquiatr [Internet]. 2015 [acceso 18/07/2019]; 53(1). Disponible en:
29. Rezaei F, Ebrahimzadeh M, Daryani A, Sharif M, Ahmadpour E. The inhibitory effect of cromolyn sodium and ketotifen on *Toxoplasma gondii* entrance into host cells in vitro and in vivo. J Parasit Dis. 2016 [acceso 18/07/2019];40(3):1001-5. Disponible en:
30. Fonte Galindo L, Rodríguez Peña M. Motivos para actualizar creencias en relación con algunos aspectos de la infección por *Toxoplasma gondii*. Revista Cubana de Higiene y Epidemiol. 2011 [acceso 15/07/2019];49(3):322-4. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hie/v49n3/hie01311.pdf>.
31. Abbas A, Litchman A, Pillai S. Cellular and Molecular Immunology. 8th ed: Elsevier; 2014. p. 544.
32. Flores León A, Córdova Rojas M, Condarco A, Egües Suárez E. Respuesta *in vitro* de células mononucleares de sangre periférica de mujeres embarazadas infectadas con *Toxoplasma gondii*. Gac Med Bol. 2015 [acceso 06/03/2019];38(2). Disponible en: http://www.scielo.org.bo/sciELO.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662015000200005&lang=en.
33. Biswas A, French T, Mueller N, Riek-Burchardt M, Dudeck A. Behavior of Neutrophil Granulocytes during *Toxoplasma gondii* Infection in the Central Nervous System. Front Cell Infect Microbiol. 2017 [acceso 14/07/2019];7(259). Disponible en: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fcimb.2017.00259/abstract>.
34. de Morais Oliveira A, Silva Borges H, Reis Carvalho F, Gomes de Macêdo A, Martins Mota C, de Morais Oliveira A, *et al.* Evaluation of colostrum as an alternative biological sample for the diagnosis of human congenital toxoplasmosis. BMC Infectious Diseases. 2015 [acceso 05/03/2019];15:519. Disponible en:
35. Beran O, Kodým P, Maly M, Davidova A, Reinartova G, Jilich D, *et al.* The Effect of Latent *Toxoplasma gondii* Infection on the Immune Response in HIV-Infected

Patients. BioMed research international. 2015 [acceso 22/12/2018];2015:271842.

Disponible en:

36. Leroux LP, Nishi M, El-Hage S, Fox B, Bzik D, Dzierszynski F, *et al.* Parasite manipulation of the invariant chain and the peptide editor H2-DM affects major histocompatibility complex class II antigen presentation during *Toxoplasma gondii* infection. Infect Immun. 2015 [acceso 22/12/2018];83(10):3865-80. Disponible en:

37. Carellos E, de Andrade G, Vasconcelos-Santos D, Januário J, Romanelli R, Abreu M, *et al.* Adverse socioeconomic conditions and oocyst-related factors are associated with congenital toxoplasmosis in a population-based study in Minas Gerais, Brazil. PLoS one. 2014 [acceso 05/03/2019];9(2):e88588. Disponible en:

38. Hernández I, Acosta KY, Ortega A, Guzmán ES, Aguilar A, Jiménez M, *et al.* Toxoplasmosis in Mexico: Epidemiological situation in humans and animals. Rev Inst Med Trop S Paulo. 2015 [acceso 02/11/2018];57(2):93-103. Disponible en:

39. Isa F, Kamboj M, Saito K, Van Besien K, Giralt SA, Schuetz AN, *et al.* Pseudo-Outbreak of Fulminant Toxoplasmosis in Hematopoietic Stem Cell Transplant [HSCT] Recipients. New York Presbyterian Hospital. 2015 [acceso 12/01/2019]. Disponible en:

40. Uribarren T. Toxoplasmosis. 2015 [acceso 22/12/2018]. Disponible en:

<http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/parasitologia/toxoplasmosis.html>.

41. Grandía R, Colas M, Soroa J, Entrena A, Figueroa T, Bada A, *et al.*

Seroprevalencia de *Toxoplasma gondii* en *Gallus domesticus* en La Habana, Cuba. Rev Inv Vet Perú. 2016. [acceso 02/11/2018];27(2):363-9. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.15381/rivep.v27i2.11653>.

42. Khademi S, Ghaffarifar F, Dalimi A, Davoodian P, Abdoli A. Prevalence and Risk Factors of *Toxoplasma gondii* Infection among Pregnant Women in Hormozgan Province, South of Iran. Iran J Parasitol. 2019 [acceso 18/07/2019];14(1):167-73.

Disponible en:

43. Ybañez R, Busmeon C, Langbid J, Nuevarez J, Ybañez A. Endemicity of *Toxoplasma* infection and its associated risk factors in Cebu, Philippines. PLoS One. 2019 [acceso 18/07/2019];14(6). Disponible en:

44. Castillo Tapia AN, Díaz Peña R. Seroprevalencia contra *Toxoplasma gondii* en pacientes pediátricos que viven con VIH. Rev Mex Pediatr. 2016 [acceso 06/03/2019];83(6):191-7. Disponible en:

45. Lykins J, Wang K, Wheeler K, Clouser F, Dixon A, El Bissati K, *et al.* Understanding Toxoplasmosis in the United States Through "Large Data" Analyses. *Clin Infect Dis.* 2016 [acceso 01/03/2019];63(4):468-75. Disponible en:
46. San Miguel Martín N, Baldeón Cuenca K, Bermejo Ruiz E, Bustamante Odriozola J, Choquehuanca Núñez V, Santos Gravalosa M, *et al.* Toxoplasmosis ganglionar. *Semergen.* 2017 [acceso 17/07/2019];43(Espec Congr 1):539. Disponible en:
47. Barreto Morais F, Faria e Arantes T, Muccioli C, Allemann N. Ultrasonographic characteristics of active ocular toxoplasmosis. *Arq Bras Oftalmol.* 2019 [acceso 14/07/2019]. Disponible en:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492019005007105&lang=en.
48. Cardozo O, Mesquita M, Godoy L. Toxoplasmosis ocular: frecuencia y características clínicas en un consultorio de oftalmología pediátrica. *Pediatr (Asunción).* 2018 [acceso 14/03/2019];45(3):223-8. Disponible en:
http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-27492019005007105&lang=en.
49. Naranjo Galvis C, de la Torre A, Mantilla Muriel L, Beltrán Angarita L, Elcoroaristizabal Martín X, McLeod R, *et al.* Genetic Polymorphisms in Cytokine Genes in Colombian patients with Ocular Toxoplasmosis. *Infection and immunity.* 2018 [acceso 14/07/2019];86(4). Disponible en:
50. Malary M, Hamzehgardeshi Z, Moosazadeh M, Afshari M, Ahmadi I, Moghaddasifar I, *et al.* Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* infection among Iranian pregnant women: a systematic review and meta-analysis. 2018 [acceso 18/07/2019];24(5):488-96. Disponible en:
http://applications.emro.who.int/emhj/v24/05/EMHJ_2018_24_05_488_496.pdf.
51. Wang S, Zhang Z, Wang Y, Gadahi J, Xu L, Yan R, *et al.* *Toxoplasma gondii* Elongation Factor 1-Alpha (TgEF-1 α) is a Novel Vaccine Candidate Antigen against Toxoplasmosis. *Front Microbiol.* 2017 [acceso 18/07/2019];8(168). Disponible en:
<http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fmicb.2017.00168/abstract>.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Alberto Juan Dorta Contreras, fue el autor de la idea de la realización del manuscrito, revisor y profesor consultante.

Adrián Hernández Cruz, se encargó de la obtención de la información necesaria a través, de la búsqueda exhaustiva en artículos científicos, revisiones bibliográficas y libros de texto sobre el tema.

Mileydis Cruz Quevedo, realizó la redacción del artículo, el diseño y confección de las figuras.