



# Toxoplasmosis, zoonosis parasitaria prevalente en Chile: recuento y desafíos

Francisco Mimica, Claudia Muñoz-Zanzi, Marisa Torres y Oslando Padilla

## Toxoplasmosis, a parasitic zoonoses prevalent in Chile: count and challenges

**Background:** Toxoplasmosis, cosmopolitan parasitic zoonosis often found in humans, is transmitted mainly by food and water, and is considered a significant risk of morbidity and mortality in pregnant women, newborns and immunocompromised patients. **Objective:** To identify the information about this zoonosis and its first reports in Chile. **Materials and Methods:** Review of publications in Pubmed, Mesh search of systematic reviews, case studies, cross-sectional studies, systematic reviews, meta-analysis and specialty publications. In addition, other publications in parasitology journals were analyzed. **Conclusions:** There are reports of the presence of this disease in Chile for 60 years. During this time several differences in prevalence depending on geographic location, age and education level of the population have been detected. There is low epidemiological vigilance and lack of specific official preventive measures for this disease, despite the possible introduction of new parasite genotypes of an increased virulence and pathogenicity in the country through the importation of meat. New enigmas have arisen in relation to this disease associating it with Alzheimer, Parkinson's disease, autism, learning disabilities, among others.

**Key words:** Toxoplasmosis, human, zoonoses, Chile.

**Palabras clave:** Toxoplasmosis, humanos, zoonosis, Chile.

Magíster en Epidemiología, Escuela de Salud Pública, Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile (FM, MT, OP). División de Epidemiología y Salud Comunitaria, Escuela de Salud Pública, Universidad de Minnesota, Minneapolis, Minnesota, United-States (CM-Z).

Recibido: 7 de septiembre de 2014  
Aceptado: 27 de julio de 2015

**Correspondencia a:**

Francisco Mimica Porras  
francisco.javier.mimica@gmail.com

## Introducción

La toxoplasmosis es una de las parasitosis zoonóticas prevalentes en humanos. Es causada por un protozoo conocido como *Toxoplasma gondii*, ampliamente distribuido en el mundo, de alta prevalencia en América Latina, parte de Europa Oriental y Central, Medio Oriente, partes del Sureste de Asia y África<sup>1</sup>. Es considerada una de las principales causas de muerte atribuida a enfermedades transmitidas por los alimentos (ETAS), según los Centros para el Control de Enfermedades y Prevención de los E.U.A.<sup>2</sup>.

### Antecedentes históricos de *Toxoplasma gondii* desde su descubrimiento

Este parásito fue descrito por primera vez en los tejidos de *Ctenodactylus gundi*, roedor del norte de África por Nicolle y Manceaux (1908), quienes definieron su género debido a la forma de arco (griego toxo= arco y plasma= criatura) del toxoplasma. En 1951, varios investigadores incluyendo a Frenkel y Friedlander, reconocieron otro estado de *T. gondii*, una forma quística, presente en los tejidos de diferentes hospederos. En 1923, se reportó el primer caso confirmado de toxoplasmosis en humanos por Jankú, en un niño de 16 meses de edad, que falleciera, habiendo presentado hidrocefalia, convulsiones y corioretinitis. En su autopsia realizada por Levaditi,

Cowen y Wolf, se confirmó el diagnóstico por detección de toxoplasma en pequeños quistes en el cerebro, caso que fuera citado por A. Ariztía y cols.<sup>3</sup>.

Luego de varios estudios experimentales realizados por Sabin y Olitzky en E.U.A. (1937), Wolff y Cowen escribieron el primer caso de toxoplasmosis en un niño fallecido por encefalitis granulomatosa<sup>3</sup>, pero no fue hasta 1939 que Wolf, Cowen y Paige, demostraron por primera vez un caso de toxoplasmosis congénita humana mediante la inoculación experimental de *T. gondii* proveniente de cerebro y médula espinal de una recién nacida que falleció de encefalomiелitis<sup>4</sup>. Cowen y Wolf, fueron los primeros que comprobaron la trasmisión congénita del parásito en un ensayo experimental efectuado en ratones hembras preñadas inoculadas por vía vaginal; en esta experiencia se pudo observar que los ratones hembras preñadas eran más sensibles a la infección que sus controles no preñadas<sup>4</sup>. En 1940, Pinkerton y Weinman, reportaron otro caso de toxoplasmosis humana en un individuo peruano fallecido de forma aguda. A partir de 1942, aumentarían los reportes de casos de toxoplasmosis humana, relacionados con cuadros de encefalitis y retinopatías.

En Europa, el primer caso diagnosticado *in vivo*, fue realizado en Suiza por F. Bamatter en un infante, en 1946. A partir de esa fecha los reportes de casos ya eran en individuos de diferentes edades de la infancia y adultos, principalmente en E.U.A. y en diversos países



de Europa, tales como Suecia, Países Bajos, Alemania y Francia<sup>3</sup>.

En América Latina, además del caso mencionado de Pinkerton y Weinman en el Perú, se comunicaron casos de toxoplasmosis por Roca García y Comacho Gamba en Colombia (1951), Oropesa en Venezuela (1953), y por Vásquez y sus cols., en Argentina (1953). Sin embargo, no fue hasta 1960 y 1970 que este parásito se identificó como un coccidio, y se reconociera al gato como hospedero definitivo por varios investigadores de diferentes partes del mundo<sup>5</sup>. En 1974 se realizó un estudio prospectivo, de 378 mujeres embarazadas con títulos altos de anticuerpos iniciales o seroconversión durante el embarazo; 48,4% de estas mujeres adquirieron la infección durante el embarazo con una tasa de 6,3 por cada 100 embarazos. La enfermedad grave se observó sólo si las infecciones maternas fueron adquiridas durante los primeros trimestres de gestación. *Toxoplasma gondii* fue aislado en 25% de las placentas de aquellas mujeres que adquirieron la infección durante el embarazo. Otros resultados del estudio fueron: el tratamiento con espiramicina durante el embarazo redujo la frecuencia de las infecciones fetales, pero no la manifestación de ésta y, madres con anticuerpos antes de quedar embarazadas no dieron a luz niños infectados<sup>6</sup>. Este estudio fue sólo una antesala al gran número de investigaciones de mayor complejidad que se realizaron en el mundo, dada la preocupación de los especialistas frente a esta enfermedad.

### **Situación epidemiológica mundial actual**

La distribución de la infección en todo el mundo es variable, incluso dentro de un país, probablemente debido a las diferencias ambientales, socio-económicas y culturales de un lugar en particular y sus residentes.

Es así, que la prevalencia en Europa varía según el país, desde 38% en Croacia<sup>7</sup> hasta 71%<sup>8</sup> en Francia. En Grecia, con 51%<sup>9</sup>. Asia presenta áreas con prevalencia importante como lo son India, Malasia y Nepal: 41,8% a 55,4%<sup>10</sup>. En el continente Americano: E.U.A. 11%<sup>11</sup>, Trinidad y Tobago 39,3%<sup>12</sup>, El Salvador 75%<sup>13</sup>, Brasil 66,3%<sup>14</sup> y Colombia 47,1%<sup>15</sup>.

### **Historia y situación epidemiológica chilena**

A comienzo de los años 50, en Chile ya había preocupación entre académicos y especialistas de la salud de ciertas presentaciones clínicas durante la gestación y en el recién nacido, sin explicación conocida, pudiendo ser algunas de ellas asociadas a infección por *T. gondii*, dada la evidencia internacional de los nuevos casos reportados<sup>4</sup>. Para ello, se realizó un importante análisis de muestras de placentas de servicios hospitalarios de Santiago, provenientes de mujeres con manifestaciones clínicas obstétricas evidentes y fáciles de pesquisar, tales como: abortos reiterativos de causa no definida, abortos con malformaciones congénitas,

alteraciones oculares (nistagmos, corio-retinitis macular, ceguera), mortinatos y prematuros. Este estudio identificó la presencia de *T. gondii* en dos de 85 muestras de placenta<sup>16</sup>, uno de éstos fue publicado como el primer caso confirmado de toxoplasmosis en Chile, por R. Christen y asociados en 1951<sup>17</sup>. Los dos casos identificados fueron provenientes de mujeres con problemas obstétricos anteriores; abortos, niños prematuros, entre otros. Se realizó un estudio epidemiológico en uno de estos casos, evidenciándose que el hogar estaba en condiciones ambientales paupérrimas de salubridad<sup>16</sup>.

En 1955, Reynoso y cols., del Hospital Luis Calvo Mackenna, publicaron un estudio llevado a cabo sobre 50 niños con alteración del sistema neurológico de etiología desconocida. Los casos positivos a toxoplasmosis (9/50), clínicamente correspondía a epilepsias idiopáticas, una forma de petit mal y tres de gran mal, dos de éstos acompañados por retardo mental, certificado por test psicométrico<sup>18</sup>. En 1985, en las maternidades del Hospital San Juan de Dios de Santiago, Hospital de Vicuña y de Ovalle, se realizó el primer intento en el país para evaluar la prevalencia de toxoplasmosis en mujeres embarazadas<sup>19</sup>. Estimó que la prevalencia de toxoplasmosis en mujeres embarazadas de dichos establecimientos correspondía a 35, 29 y 26%, respectivamente<sup>19</sup>. Estos resultados concuerdan con las conclusiones de otro estudio del Departamento de Microbiología y Parasitología de la Facultad de Medicina, Universidad de Chile en 1996<sup>20</sup>, realizado por medio del análisis serológicos y epidemiológicos de 76.317 personas de diferentes edades, entre 1984-1994. Allí se estableció que 36,9% (n: 28.124) de los encuestados eran seropositivos a anticuerpos contra *T. gondii* y que la prevalencia aumentaba progresivamente de Norte a Sur del país, fenómeno probablemente relacionado con las condiciones geográficas, y mayor consumo de carnes (infectadas) por los residentes, principalmente en la zona sur del país<sup>20</sup>. En 1990, en la provincia de Valdivia, se estimó que la prevalencia de toxoplasmosis en mujeres embarazadas residentes en esa región era de 39%<sup>21</sup>.

### **El agente causal**

*Toxoplasma gondii* (Nicolle y Manceaux, 1908), recibe su nombre por el roedor norteafricano en el que se detectó por primera vez<sup>22</sup>. Es un parásito protozoario intracelular obligado de la familia *Apicomplexa*, orden *Coccidia*, el cual recibe su nombre por el complejo apical de su citoesqueleto<sup>23</sup>.

Su *hospedero definitivo* son los felinos, teniendo una amplia variedad de potenciales *hospederos intermedios*, tales como: humanos, mamíferos no felinos, aves<sup>12</sup>; animales domésticos o de granja por ejemplo: cerdos, ovinos, caprinos, bovinos, equinos, perros y pollos, así también animales salvajes como monos, aves migratorias y diferentes depredadores<sup>24</sup>.



### Ciclo vital

El ciclo vital de *T. gondii* consiste en dos fases: asexual y sexual.

#### Fase asexual (extra entérica)

Se lleva a cabo en los *hospederos intermediarios* (animales mamíferos, aves y humanos), donde el crecimiento y división del toxoplasma es rápida; en esta etapa recibe el nombre de *taquizoítos* (*in vitro* es de 6-8 h). Estos pueden infectar y multiplicarse en casi cualquier célula nucleada aviar o de mamíferos<sup>25</sup>. Los *taquizoítos* se multiplican dentro de la célula hasta romper la membrana plasmática y son liberados al torrente sanguíneo, propagándose por todo el cuerpo comenzando con la enfermedad aguda (parasitemia)<sup>24</sup>. Es en esta fase, durante la *primo infección* en el embarazo, que se produce la transmisión vertical por paso transplacentario<sup>26</sup>.

La respuesta inmune y la transformación de *taquizoítos* a *bradizoítos* (*forma quística* o de lenta división) es el paso de fase aguda a infección crónica<sup>24</sup>. Los *quistes* se forman principalmente en los nervios, cerebro, hueso, músculo y miocardio y pueden mantenerse inactivos en el cuerpo por un largo tiempo. En pacientes inmunocomprometidos (SIDA, terapia prolongada con corticosteroides) la reactivación de los *quistes* y activación de los *bradizoítos* en *taquizoítos*, produce una alta división del toxoplasma, produciéndose rompimiento celular e inflamación en la zona donde se ubica el quiste. La reactivación en el encéfalo puede producir encefalitis aguda y muerte<sup>27</sup>.

El *hospedero definitivo* (felinos salvaje y compañía) realiza tanto la forma asexual como la fase sexual.

#### Fase sexual (entérica)

Cuando el gato ingiere *ooquistes* (por fecalismo felino) o quistes tisulares contenidos en presas infectadas, el protozoo penetra las células del epitelio intestinal donde se multiplica asexualmente para luego culminar con una multiplicación sexuada o *gametogonia* con la formación de *macro* y *microgametocitos*. La fusión de éstos dará origen posteriormente a los *ooquistes*, que serán eliminados al ambiente junto con los excrementos del felino. Se demora aproximadamente 3 a 20 días en liberar millones de *ooquistes* al ambiente (post-primoinfección)<sup>27</sup>. En condiciones ambientales favorables, los *ooquistes* pueden esporular (condición de resistencia del ooquiste a medio ambiente desfavorable) en un período de tres semanas<sup>28</sup>, pudiendo infectar a humanos y otros hospederos intermediarios.

Los *ooquistes* pueden diseminarse en el ambiente y contaminar el agua, suelo, frutas y vegetación. Animales herbívoros pueden infectarse al consumir plantas contaminadas.

Otras experiencias en la transmisibilidad y el ciclo del *T. gondii* han sido relacionados con helmintos (toxocara

y felinos. Hutchison, evidenció en forma experimental que gatos infectados por *Toxocara cati* que comían por cinco días seguidos ratones con quiste de toxoplasma, al término de ese tiempo podían eliminar por la heces huevos del nemátodos capaces de infectar por vía oral a ratones libres de infección. Estos huevos se eliminaban entre cinco y 30 días después de la ingestión de quistes de *T. gondii* por el gato, teniendo las siguientes características: no eran capaces de transmitir la infección hasta 14 a 20 días después de haber sido eliminado en las heces del gato; conservaban su poder infectante hasta los 17 meses; se podían recoger por flotación en suero salino y sulfato de zinc y conservar en agua; y conservaban su infecciosidad aún después de pasar por una solución de hipoclorito sódico 5%<sup>29</sup>.

### La sobrevivencia de las formas infectantes

#### Ooquiste

Puede sobrevivir en un ambiente húmedo y ventilado durante varios meses (9 a 12 m). Permanece viable en el agua a temperatura ambiente por 12 a 18 meses; en la tierra húmeda durante 6 meses y por varias horas en solución al 33% de sulfato de zinc. También se ha demostrado que los *ooquistes* de *T. gondii* son resistentes al agua de mar, manteniendo su viabilidad después de 600 días a 4°C en agua de mar. Es destruido después de calentarlo 10 min a 56°C o congelarlo a -20°C durante una hora<sup>30</sup>. Es resistente a ácidos, álcalis y desinfectantes comunes, pero destruido por el amoníaco al 1%<sup>30</sup>.

#### Quiste tisular

Los *bradizoítos* son resistentes a la pepsina y tripsina de los jugos gástricos, mientras que los *taquizoítos* son bastante más susceptibles. El quiste puede sobrevivir 68 días a 4°C en la musculatura, pero es destruido después de calentarlo de 10 a 15 min a 56°C. La congelación y la desecación lo destruye, así como los procesos de salado y ahumado<sup>30</sup>.

### Modo de transmisión al humano

Los modos de transmisión más relevantes en humano son: vía congénita (transmisión vertical), ingestión de carnes infectadas con *bradizoítos*, deglución de *ooquistes* del ambiente por medio de alimentos y agua contaminada o consumo accidental del parásito en personas que trabajan en mantención de jardines y suelos (herramientas contaminadas)<sup>31</sup>, por medio de trasplante de órganos infectados y transfusiones con *T. gondii*<sup>21</sup>.

### Mecanismo de infección

El primer paso para la invasión celular, es el reconocimiento de un punto de unión por parte de *T. gondii*, gracias a la liberación de proteínas desde organelos especiales involucrados en este proceso invasor (rhoptrias y



miconemas)<sup>32</sup>. Seguido de la invasión celular, el parásito se aloja dentro de una vacuola derivada de la membrana plasmática de la célula hospedero<sup>33</sup>. Como *T. gondii* es un parásito intracelular obligado, su capacidad invasora juega un papel importante en la virulencia y patogenicidad, siendo al interior de la célula donde encuentra los nutrientes necesarios para su supervivencia y además que allí escapa a la respuesta inmune del hospedero<sup>34</sup>.

### Genotipificación de *Toxoplasma gondii*

La importancia del conocimiento filogenético de *T. gondii*, está dada principalmente por las variaciones observadas en su patogenicidad, infectividad y virulencia entre las diferentes cepas de *T. gondii* en ratones, siendo esto probable de observar en humanos<sup>35</sup>. Se piensa además, que infecciones anteriores con un genotipo determinado de *T. gondii*, no proporciona protección inmunológica contra ooquistes de otro genotipo, pudiendo haber personas infectadas con diferentes tipos de toxoplasma. Esto se plantea como una de las hipótesis para explicar la re-infección descrita en Francia<sup>36</sup>.

En América del Norte y Europa, las cepas existentes se dividen principalmente en cuatro linajes y en América del Sur en cambio, existe una gran diversidad genética<sup>35</sup>. 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<sup>35</sup> (Tabla 1).

La *variación genética* o *recombinación genética*, está determinada por el tipo de reproducción que tiene este parásito. La reproducción asexual, se da en los *hospederos intermediarios* donde sólo se obtendrán células haploides (quistes tisulares), en cambio en el *hospedero definitivo* (felinos), ocurre la reproducción sexual, donde se producen *micro* y *macrogametos*. El felino es la única especie en que se puede generar la *recombinación genética*, la que ocurre cuando un felino es infectado simultáneamente o sucesivamente de forma rápida con múltiples cepas de *T. gondii*<sup>37</sup>.

Se ha demostrado que la mayoría de las cepas aisladas en Europa y Norteamérica (NA) pertenecen a los tipos I, II, III<sup>38</sup> y a un cuarto linaje encontrado en NA, tipo XII prevalente en animales salvajes<sup>39</sup>. La variación genética entre estos linajes es entre 1 y 3%, y la variación dentro de un linaje es muy baja (< 0,01)<sup>40</sup>.

Las cepas con combinaciones atípicas se han aislado en presentaciones clínicas inusuales en humanos<sup>41</sup>, principalmente en Sudamérica (SA)<sup>37</sup> y en Asia<sup>43</sup>. Son desconocidas las causas por la cual estas cepas se encuentran confinadas sólo en ciertas zonas geográficas (SA). Estudios genómicos recientes de *T. gondii* tratan de explicar la historia evolutiva de este parásito cuyos resultados muestran semejanza entre los diferentes tipos de *T. gondii* existentes en NA. Se ha comprobado que los tipo I y III (cepas de NA), tienen ascendencia mixta, su genoma tiene porciones de diferentes orígenes, tales

Tabla 1. Genotipificación según especie y localización geográfica

Continente/Región	Pais/localitacón	Especies	Genotipos	Referencia
Asia	Luying, Henan, China	Cerdos	I, ToxoDB #10	Chen, et al. (2012)
	Fuzhou, Fujian, china	Gorrión	I, ToxoDB #10	Chen, et al. (2012)
	Huzhu, Qinghai, China	Ovejas	II, ToxoDB #1	Chen, et al. (2012)
	Emin, Xinjiang	Gorrión	Variante II,Toxo DB #3	Chen, et al. (2012)
	Guangzhou, Guangdong, China	Gatos	ToxoDB #9	Chen, et al. (2012)
	Panyu, Guangdong, China	Cerdos	ToxoDB #9	Chen, et al. (2012)
	Zengcheng, Guangdong	Cerdos	ToxoDB #9	Chen, et al. (2012)
	China	Humanos y Amimales	I-II-III Chino 1, Toxo DB #204 y #205	Wang L, et al. (2013)
	Malasia	Gallinas	I-II	Puvanesaruan VR, et al. (2013)
Europa	Francia	Humanos	ToxoDB #17	Sibley, et al. (2009)
	Francia	Humanos	I, ToxoDB #10	Sibley, et al. (2009)
	Finlandia	Gatos	I	Jokelainen P., et al. (2012)
	Alemania	Castor y felinos silvestres	I-II	Herrmann DC, et al. (2013)
Medio Oriente	Irán	Humanos	I-II	Qasem Asgari, et al. (2013)
	Egipto	Perros	I-II-III	El Behairy AM, et al. (2013)
	Israel	Aves de carroña	II	Salant H, et al. (2013)
América del Norte	EEUU	Ovejas	II, ToxoDB #1	Chen, et al. (2012)
	EEUU	Gatos	III, ToxoDB #2	Chen, et al. (2012)
	EEUU	Cabras	II, ToxoDB #10	Chen, et al. (2012)
América del Sur	Brasil	Humanos y Animal	I, II, 8, 11, 19, 36, 41, 67, 108, 162, 206, 208, 209, 210, 211, 212	Dubey, et al. (2008) Carneiro, et al. (2013)

Fuente: Elaboración propia



como el tipo II (NA), pero además de otras cepas de SA<sup>35</sup>. Se sugiere que la mayor diversidad de *T. gondii* en SA, está relacionado con la mayor diversidad de especies de *Felidae* en la región<sup>39</sup>. La baja diversidad de esta especie en NA se ha explicado por la masiva extinción de grandes vertebrados ocurrida en el Pleistoceno. Ello habría causado la disminución de la especie *Felidae* en NA, tales como, el guepardo, león americano y los tigres de dientes de sable<sup>44</sup> produciendo la desaparición de la mayoría de las cepas de *T. gondii* en NA<sup>35</sup>. Esta limitada disponibilidad de hospedero definitivo (especie *Felidae*) pudo haber provocado una mayor adaptabilidad de las cepas actuantes en NA, como la disminución de su virulencia<sup>42</sup>, una mejor formación de quistes y de mayor efectividad oral<sup>45</sup>, mejorando de esta manera su propagación en hospederos intermediarios.

### Epidemiología

Una de las principales dificultades para estudiar esta enfermedad, en su historia natural y epidemiología, es que la mayoría de los pacientes se infectan de manera inadvertida, sin poder establecer la vía específica de transmisión. Sin embargo, según la literatura médica, la historia natural de esta enfermedad cursa por dos fases: *toxoplasmosis aguda* (TA) y *toxoplasmosis crónica* (TC)<sup>46</sup>. En sujetos con sistema inmune no comprometido, la primo infección se presentará, en 90% de ellos, en forma asintomática y en el 10% restante, de forma sintomática, con predominio de síndrome monocleósido<sup>47</sup>. Actualmente, es considerada como una enfermedad silente y crónica, cuyo curso clínico se presenta en personas con sistema inmunológico comprometido, mujeres embarazadas y recién nacidos. Sin embargo, algunos eventos han permitido estudiar esta enfermedad en otro contexto. En Brasil (Paraná), durante enero de 2002 ocurrió el mayor brote de toxoplasmosis documentado en el mundo. Afectó a 290 personas y de éstas, 132 fueron confirmadas por examen de laboratorio. En los momentos más crítico del brote, por cada tres mujeres embarazadas, una abortó, comportándose la toxoplasmosis como una infección aguda en población en riesgo<sup>48</sup>. Otro brote documentado, es en la Comarca de Monte Dourado, Brasil, entre febrero y marzo de 2004. Los resultados serológicos revelaron una alta frecuencia de personas con manifestaciones compatibles con toxoplasmosis (21,5%, 40/186); de éstos, 85% tuvo sintomatología compatible con toxoplasmosis aguda (34/40), 12,5% (5/40) sintomatología inespecífica y 2,5% (1/40) no manifestaban síntomas. Esto está en concordancia con la evidencia reportada en otros brotes de toxoplasmosis, donde las personas que contrajeron toxoplasmosis aguda presentaban sintomatología clásica de la enfermedad<sup>49</sup>, tal como, fiebre elevada y persistente (38°C a 40°C), postración, anorexia, pérdida de peso y linfadenopatía, principalmente en la cadena ganglionar

del cuello<sup>49</sup>. El estudio epidemiológico de estos brotes sugirió que el mecanismo de contagio probablemente estuvo relacionado con la ingesta de ooquistes en alimentos o agua contaminados.

Los diferentes niveles de prevalencia en el mundo, se han explicado principalmente por los cambios en los hábitos de higiene y alimentarios de los residentes, aumento de la población felina, así como eventos climáticos regionales que pudiesen producir contaminación de las aguas y alimentos con elementos infectantes (ooquistes)<sup>49</sup>.

Esta patología se puede presentar como una infección connatal (transmisión vertical); sólo es relevante la infección intrauterina, vía transplacentaria. La patogenicidad y gravedad del cuadro en el feto y recién nacido, dependerá de la virulencia del parásito, momento de la infección durante la gestación, inmunocompetencia de la madre y su condición serológica al momento de gestar (primo infección). Mujeres seropositivas para *T. gondii* previo al embarazo, tendrían protección inmunológica en caso de una re-infección durante la gestación; este concepto es, actualmente discutido, dadas las nuevas hipótesis para explicar la re-infección<sup>36</sup>.

La probabilidad de *transmisión* de *T. gondii* y la *gravedad* de la enfermedad para el feto o recién nacido están inversamente relacionadas; a mayor edad gestacional mayor será la posibilidad de transmisión al feto, pero menor será su gravedad<sup>50</sup>. El riesgo de infección fetal por trimestre es de 25% en el primer trimestre, 54% en segundo trimestre y 65% en el tercer trimestre; en cambio, la gravedad de la enfermedad es de 75% en primer trimestre, y de 17% y 0% para segundo y tercer trimestre, respectivamente<sup>51</sup>. Entre 80 y 90%, se presentará de forma asintomática o como una enfermedad oligosintomática e inespecífica en el feto o recién nacido; aún así, la infección es capaz de producir importantes complicaciones en el producto de la concepción y en la mujer embarazada: aborto, mortinato o una infección con diferentes grados de gravedad<sup>52</sup>. Estudios señalan que 1/3 de las madres que adquieran la infección en el embarazo, transmitirá a sus hijos la infección, de los cuales 15% presentarán toxoplasmosis congénita grave, 19% moderada y el resto será asintomático<sup>53</sup>. Es relevante por tanto, el momento en cual se produce la infección primaria: aumenta el riesgo de transmisión vertical a medida que aumenta la edad gestacional (EG), siendo entre el segundo y sexto mes de embarazo el momento más crítico<sup>53</sup>.

La toxoplasmosis congénita es frecuentemente asintomática a edad temprana, pero con el tiempo pueden desarrollar secuelas como retardo mental y discapacidad visual (reactivación ocular). Puede presentar retardo del crecimiento intra-uterino (RCIU), prematuridad, trombocitopenia, hepatomegalia, esplenomegalia, linfadenopatías, ictericia, microcefalia, convulsiones o la triada



clásica de: hidrocefalia, coriorretinitis y calcificaciones cerebrales<sup>53</sup>, que la lleva a ser incluida en el síndrome de TORCH. Las repercusiones neurológicas de la toxoplasmosis congénita incluyen: macrocefalia o microcefalia, hidrocefalia, atrofia cerebral, microftalmía, corio-retinitis, calcificaciones cerebrales difusas, hipotonía, síndrome convulsivo, problemas en la termo-regulación, sordera, estrabismo y, a largo plazo, puede provocar retraso del desarrollo psicomotor, retardo mental y trastorno del aprendizaje<sup>52</sup>. La fisiopatología de estos cuadros, no está absolutamente resuelta; sin embargo, se han reportado casos donde se han observado inflamación de carácter difuso, vasculitis con necrosis y pérdida del parénquima cerebral, reflejado en la alta proteinorraquia. Además, destrucción de vasos sanguíneos y obstrucción del acueducto de Silvio por granulaciones ependimarias en su interior y granulomas periacueductales. En el estudio anátomo-patológico se puede observar, además, exudado leptomeníngeo y áreas de decoloración, quistes llenos de parásitos y toxoplasmas libres<sup>54</sup>. Recientemente se han publicado estudios, que establecen asociación entre infección por *T. gondii* y algunas patologías psiquiátricas (Enfermedad de Parkinson, esquizofrenia y desórdenes compulsivos)<sup>55,56,10</sup> y problemas del aprendizaje<sup>57</sup>, por lo cual el alcance final de esta parasitosis y su asociación a trastornos neurológicos, no ha sido del todo resuelta y dilucidado.

A pesar que la transmisión vertical es relevante, actualmente existe evidencia suficiente para pensar que la vía de infección más importante es la oral en comparación con la congénita<sup>58</sup>. Además, es posible la transmisión de *T. gondii* por órganos trasplantados, transfusiones y su reactivación en personas corticoesteroide-dependiente<sup>59</sup> o inmunocomprometidos graves de otro origen.

En Chile, un factor importante es el aumento del consumo interno de carnes y un incremento en la importación de carnes de diferentes orígenes. Según la Cámara de Comercio de Santiago, en los últimos cinco años, la internación de carne aumentó en 150%, correspondiendo al 9% del consumo interno de carnes (el que alcanza a 87 kilos por cápita/año). Brasil lidera el mercado nacional de las carnes importadas, equivalente al 44% del total, Argentina 23%, E.U.A. 15%, Uruguay 7% y Paraguay 4%. Los sistemas de producción animal difieren en el mundo en cuanto a su bioseguridad, rubro (ave, cerdo, ovino y bovino) y posiblemente, en el grado exposición a este parásito, pudiendo ser relevante la introducción de nuevos genotipos de *T. gondii* a Chile desde países donde las presentaciones clínicas en humanos son más graves, debido a la virulencia y patogenicidad de los genotipos presentes. En este sentido, pareciera ser cada vez más importante la confiabilidad de las pruebas diagnósticas y acciones preventivas en Salud Pública, dado lo difícil de su control en el sistema productivo en Salud Animal.

### Diagnóstico de infección por *Toxoplasma gondii*

Actualmente existe una creciente búsqueda de mejores herramientas diagnósticas para reducir las posibles secuelas de una primo infección en el feto<sup>60</sup>, siendo relevante para esto el apoyo de técnicas de inmunodiagnóstico más avanzadas, que nos permitan una confirmación precoz e intervención terapéutica oportuna<sup>46</sup>, considerando el estado inmunitario del paciente. En pacientes inmunocomprometidos, la serología en muchos casos no ha resultado de mayor ayuda; para ello han surgido técnicas más sofisticadas de biología molecular como la reacción de polimerasa en cadena (RPC), que ha permitido tener una mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico<sup>61</sup>, cumpliendo a la vez con ser técnicas rápidas y procedimientos poco invasores.

En este contexto se han efectuado diferentes análisis de la efectividad del estudio ecosonográfico prenatal en fetos con toxoplasmosis congénita; sus resultados han sido poco alentadores<sup>62</sup>. En Francia, una investigación retrospectiva analizó el ultrasonido prenatal en 36 niños infectados con *T. gondii* durante el primer trimestre de gestación, mostrando estudios imagenológicos normales. De ellos, 78% presentó toxoplasmosis subclínica, en 19% se diagnosticó corio-retinitis, sin mayor pérdida de la visión a los 12 meses de edad y 3% presentó una toxoplasmosis congénita grave<sup>62</sup>.

Diferentes países han iniciado programas de tamizaje en el embarazo por medio de la determinación de inmunoglobulina M (IgM) y seroconversión de inmunoglobulina G (IgG). Actualmente hay controversia con la medición de IgM como indicador de toxoplasmosis aguda (TA), puesto que su tiempo en suero puede prolongarse por más de un año, pudiendo provocar errores de interpretación diagnóstica. Los estudios de IgG específicos han contribuido al diagnóstico, en especial con el análisis secuencial de seroconversión de IgG en mujeres embarazadas<sup>46</sup>. Han surgido nuevas pruebas, cuya tecnología está basada en el comportamiento de las IgG con el antígeno actuante; estas pruebas buscan determinar el *grado de avidéz* de la IgG por el antígeno parasitario mediante la detección de fluorescencia. Se define *avidéz*, como la fuerza de afinidad que existe entre la IgG específica y el epitopo de la proteína de *T. gondii*<sup>63,64</sup>. Es así, que a mayor *avidéz* existe menor disociación de la unión antígeno-anticuerpo. El resultado, es un índice que relaciona el valor de fluorescencia obtenido en la muestra con el agente disociante (*avidéz* IgG); se sugiere que para infección aguda o de *baja avidéz*, la infección fue adquirida en los últimos cuatro meses, para *avidéz intermedia* donde se descarta infección reciente, se solicita repetir la muestra en 15 días más y la *fuerte avidéz*, se alcanza si la infección está en fase crónica y el paciente adquirió la infección hace más de cuatro meses. Diferentes estudios señalan que la afinidad aumenta con el tiempo, lo que permitiría discriminar infección reciente (< 4 meses)



o antigua (> 4 meses)<sup>46</sup>. Esta prueba tiene la ventaja de su rapidez, además que con una sola muestra permitiría realizar el diagnóstico en menos de 24 h, evitando de esta manera esperar dos semanas para tener los resultados de la tendencia de las inmunoglobulinas y elaboración de la curva serológica y seroconversión<sup>46</sup>. En Chile, se han realizado evaluaciones de la eficacia de esta técnica (avidez IgG), obteniendo alta confiabilidad para identificar infección aguda. Sin embargo, estos resultados deben ser analizados en conjunto con la casuística clínica<sup>40</sup>.

Actualmente, el control prenatal realizado en los centros de salud en Chile, está dirigido a descartar infección por VIH, sífilis en todo el país y Chagas en regiones de alta endemia, en mujeres embarazadas, no considerando a la toxoplasmosis como una enfermedad de importancia.

### Prevención de la infección por *Toxoplasma gondii*

En la prevención de esta patología se han conocido de diferentes experiencias internacionales, existiendo controversia sobre la efectividad de los programas de tamizaje y educación de la población en riesgo<sup>65</sup>. Estas acciones están dentro del área de la medicina preventiva, cuyos objetivos es prolongar la vida, disminuir la morbilidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Dentro de sus acciones:

- La *prevención primaria*, está dirigida a minimizar los factores de riesgos y la aparición posterior de enfermedades, considerando en esta etapa las vacunaciones y determinadas formas de promoción de la salud; para la prevención de la infección vertical por *T. gondii* no hay vacuna disponible, ni información oficial/educación para la población sobre esta enfermedad en Chile<sup>65</sup>.
- La *prevención secundaria*, está basada en realizar diagnóstico precoz de la enfermedad, muchas veces en su forma asintomática; esto ha sido relevante en programas de control en otros países. En Francia, antes de 1992 había una prevalencia en mujeres embarazadas de 59,4%; a partir de ese año se puso en marcha diferentes acciones de educación a la población y evaluación serológica, con lo cual bajaría la prevalencia a 46,6% (p: 0,038)<sup>66</sup>. Estas medidas permitieron un mejor seguimiento y apoyo a mujeres embarazadas susceptibles (seronegativas para toxoplasmosis), además de la oportuna intervención terapéutica, para disminuir el riesgo de toxoplasmosis congénita. Esto último no se ha alcanzado completamente<sup>67</sup>. Si se ha establecido que el modelo de Francia aplicado a la realidad de E.U.A., permitiría bajar los costos basado en criterios públicos de mantención de discapacidades de por vida, costos de diagnósticos y tratamientos actuales<sup>11</sup>.
- La *prevención terciaria* es la asistencia dirigida a mejorar el curso evolutivo de una enfermedad. En este sentido, Francia estableció diferentes medidas para dar término al embarazo en caso de existir complicaciones graves en el feto, cuya presentación

clínica sea irreversible. Dentro de estas actividades en Salud, la prevención primaria es de primera elección en cualquier programa de prevención y control de alguna enfermedad, pero para ello es necesario tener un conocimiento más profundo de la enfermedad en la población, en cuanto a sus mecanismos de transmisión, manifestaciones clínicas más frecuentes y situaciones de riesgo particulares.

## Conclusión y Discusión

La presencia de esta enfermedad ha sido de preocupación para los médicos clínicos y docentes, a partir de los años 50 en Chile. Sin embargo, en la actualidad, no existe una mayor sensibilización acerca de esta enfermedad en el país, a pesar de la experiencia internacional que da cuenta de la modificación de la presentación clínica y su posible asociación con otras patologías, la existencia de diferentes tipos de genotipos y posibles efectos en Salud Pública, la solicitud de ayuda internacional de países donde la enfermedad tiene graves consecuencias en su población y la posible internación de nuevos genotipos más virulentos a Chile por medio de la importación de carnes.

El análisis de estos antecedentes hace necesario ampliar y profundizar su posible efecto en la Salud Pública en Chile, cuyo objetivo sea fortalecer el sistema de vigilancia epidemiológica (activo y pasivo), para lograr una oportuna identificación de los casos existentes (nuevos y antiguos), intervención terapéutica oportuna, seguimiento en el tiempo y acciones preventivas dirigidas especialmente a población de riesgo, para evitar la infección (en mujeres embarazadas e inmunocomprometidos).

*Agradecimientos.* El autor principal (FM) agradece la oportunidad y confianza de Claudia Muñoz-Zanzi, en hacerle participe en su investigación; a los profesores del Magíster de Epidemiología del Departamento de Salud Pública de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile, por su apoyo en este proceso, principalmente a Marisa Torres, Oslando Padilla y Rolando de la Cruz.

## Resumen

*Antecedentes:* La toxoplasmosis, zoonosis parasitaria cosmopolita frecuente en humanos, es transmitida principalmente por alimentos y agua, constituye un riesgo importante de morbilidad y mortalidad, en mujeres embarazadas, recién nacidos e inmunodeprimidos. *Objetivo:* Caracterizar la información existente de esta zoonosis y sus primeros reportes en Chile. *Materiales y Métodos:* Revisión de publicaciones en PubMed, búsqueda MeSH de revisiones sistemáticas, estudios de casos, estudios transversales, revisiones sistemáticas, meta-



análisis y publicaciones de la especialidad. **Conclusiones:** Existen reportes de esta enfermedad en Chile desde hace 60 años. Durante ese período se han observado diferencias en su prevalencia dependiendo de la ubicación geográfica, edad y nivel de educación de la población en riesgo. Se observa baja vigilancia epidemiológica y escasas medidas

preventivas oficiales específicas, posible introducción de nuevos genotipos del parásito de mayor virulencia y patogenicidad, a través de la importación de carnes. Surgen, en torno a esta enfermedad, nuevos enigmas que la asocian a patología como Alzheimer, Enfermedad de Parkinson y problemas de aprendizaje, entre otros.

### Referencias bibliográficas

- 1.- Pappas G, Rousson N, Falagas M E. Toxoplasmosis snapshots: global status of *Toxoplasma gondii* seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis. Alfa Institute of Biomedical Sciences, Athens, Greece Int J Parasitol 2009; 39(12):1385-94.
- 2.- Jefferson E. FDA clears first test for recent infection with toxoplasmosis parasite, FDA U.S. Food and Drug Administration 2011; 301-796-4988. <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm255922.htm>
- 3.- Ariztía A, Martínez F, Howard J, Latorre M. Toxoplasmosis connatal activa en un recién nacido con demostración del parásito *in vivo*. Rev Chil Pediatr 1954; 25: 11-12.
- 4.- Apt W, Thiermann E, Niedmann G, Pasmanik S. Toxoplasmosis. Departamento de Microbiología y Parasitología, Unidad de Parasitología, Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Colección de monografías biológicas de la Universidad de Chile, Chile 1973.
- 5.- Weiss L M, Dubey J P. Toxoplasmosis: a history of clinical observations. Int J Parasitol. 2009; 39(8): 895-901.
- 6.- Desmots G, Couvreur J. Congenital toxoplasmosis. A prospective study of 378 pregnancies. N Engl J Med 1974; 290: 1110-6.
- 7.- Punda-Polić V, Tonkić M, Capkun V. Prevalence of antibodies to *Toxoplasma gondii* in the female population of the Country of Split Dalmatia, Croatia. Eur J Epidemiol 2000; 16: 875-7.
- 8.- Jeannel D, Niel G, Costagliola D, Danis M, Traore B M, Gentilini M. Epidemiology of toxoplasmosis among pregnant women in the Paris area. Int J Epidemiol 1988; 17: 595-602.
- 9.- Decavalas G, Papapetropoulou M, Giannoulaki E, Tzougounis V, Kondakis X G. Prevalence of *T. gondii* antibodies in gravidas and recently aborted women and study of risk factors. Eur J Epidemiol 1990; 6: 223-6.
- 10.- Alvarado-Esquível C, Sifuentes-Álvarez A, Narro-Duarte S G, Estrada-Martínez S, Díaz-García J H, Liesenfeld O, et al. Seroepidemiology of *Toxoplasma gondii* infection in pregnant women in a public hospital in northern Mexico. BMC Infect Dis 2006; 6: 113.
- 11.- Stillwaggon E, Carrier C, Sautter M, McLeod R. Maternal serologic screening to prevent congenital toxoplasmosis: a decision-analytic economic model. PLoS Negl Trop Dis 2011; 5 (9): e1333.
- 12.- Ramsewak S, Gooding R, Ganta K, Seepersadasingh N, Adesiyun A A. Seroprevalence and risk factors of *Toxoplasma gondii* infection among pregnant women in Trinidad and Tobago. Pan Am J Public Health 2008; 23: 164-70.
- 13.- Jones J L, Kruszon-Moran D, Wilson M, McQuillan G, Navin T, McAuley J B, et al. *Toxoplasma gondii* infection in the United States: Seroprevalence and risk factors. Am J Epidemiol 2001; 154: 357-65.
- 14.- Ribeiro I, Carvalho C, Ferreira V. Toxoplasmosis screening and risk factors amongst pregnant females in Natal, northeastern Brazil. Trans Royal Soc Trop Med Hyg 2009; 103: 377-82.
- 15.- Julio O, Corredor A, Moreno G S. Toxoplasmosis en Colombia. Estudio Nacional de Salud. Bogotá: Instituto Nacional de Salud 1988. En: Gómez JE, editor. Evaluación del tratamiento de la toxoplasmosis gestacional en una cohorte colombiana. Infectio 2005; 9: 16-23.
- 16.- Neghme A, Thiermann E, Pino F. Toxoplasmosis humana en Chile. Bol Enf Par Chilenas. 1952; 7: 6-8.
- 17.- Christen R, Agosin M, Pinto F, Jarpa A, Thiermann E, Neghme A. Primer caso confirmado de toxoplasmosis humana en Chile. Rev Med Chile 1951; 79: 714-6.
- 18.- Reynoso R, Latorre M, Naquira F, Thiermann E. Investigación de toxoplasmosis en cincuenta niños con enfermedades neurológicas. Rev Chil Pediatr 1955; 26 (9-10): 420-5.
- 19.- Thiermann E, Muñoz P, Lorca M, Atías A. El estudio de las infecciones congénitas por *Toxoplasma gondii* y *Trypanosoma cruzi*. Rev Chil Pediatr 1985; 56 (3): 143-50.
- 20.- Contreras M C, Schenone H, Salinas P, Sandoval L, Rojas A, et al. Seroepidemiology of human toxoplasmosis in Chile. Rev Inst Med Trop 1996; 38: 431-5.
- 21.- Muñoz-Zanzi C A, Fry P, Lesina B, Hill D. *Toxoplasma gondii* oocyst-specific antibodies and source of infection. Emerg Infect Dis. 2010 Oct; 16(10): 1591-3.
- 22.- Jones J L, Dargelas V, Roberts J, Press C, Remington J S, Montoya J G, et al. Risk factors for *Toxoplasma gondii* infection in the United States. Clin Infect Dis 2009; 49: 878-84.
- 23.- De Moura L, Bahia L M, Wada M Y, Jones J L, Tuboi S H. Waterborn toxoplasmosis, Brazil, from field to gene. Emerg Infect Dis 2006; 12: 326-9.
- 24.- Quiroz H. Enfermedades causadas por Coccidias. En: Quiroz H, editor. Parasitología y Enfermedades Parasitarias de Animales Domésticos. México DF: Editorial Limusa, S.A.; 2002. p. 119-76.
- 25.- Montoya J G, Liesenfeld O. Toxoplasmosis. Lancet 2004; 363: 1965-76.
- 26.- Sánchez M A. Infecciones por bacterias y protozoos: Pielonefritis, toxoplasmosis, paludismo. En: Cabero Roura L., Cararach Ramoneda V., editores. XIII Curso intensivo de formación continuada Medicina Materno-Fetal Barcelona 2006.p. 115-128.
- 27.- Pellouh H, Brenier-Pinchart MP, Fricker-Hidalgo H. Protozoo and infections in humans: Congenital toxoplasmosis. Eur J Protistol 2003; 39: 444-8.
- 28.- Dubey J P, Miller N L, Frenkel J K. The *Toxoplasma gondii* oocyst from cat feces. J Exp Med 1970; 132: 636-62.
- 29.- Hutchison W M. Experimental transmission of *Toxoplasma gondii*. Nature 1965; 206: 961-2.
- 30.- Dumetre A, Darde M L. How to detect *Toxoplasma gondii* oocysts in environmental samples? FEMS Microbiol Rev 2003; 27: 651-61.
- 31.- Parameswaran N, O'Handley R M, Grigg M E, Fenwick S G, Thompson R C A, et al. Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in wild kangaroos using an ELISA. Parasitol Intern 2009; 58: 161-5.
- 32.- Kasper L H, Mineo J R. Attachment and inversion of host cell by *Toxoplasma gondii*. Parasitol Today 1994; 10: 82-5.
- 33.- Suss-Toby E, Zimmerberg J, Ward G E. Toxoplasma invasion: The parasitophorous vacuole is formed from host cell plasma membrane and pinches off via a fission pore. Proc Natl Acad Sci USA 1996; 93: 8413-8.
- 34.- Sibley L D. Intracellular parasite invasion strategies. Science 2004; 304: 248-53.
- 35.- Minot S, Melo M B, Li F, Lu D, Nieldman W, Levine S S, Saeij J P. Admixture and recombination among *Toxoplasma*





- gondii* lineages explain global genome diversity. Proc Natl Acad Sci USA 2012; 109 (33): 13458-63.
- 36.- Díaz L, Zambrano B, Chacón G, Rocha A, Díaz S. Toxoplasmosis and pregnancy. Rev Obstet Ginecol Venez 2010; 70 (3): 190-205.
- 37.- Sibley L D, Ajioka J W. Population structure of *Toxoplasma gondii*: Clonal expansion driven by infrequent recombination and selective sweeps. Annu Rev Microbiol 1998; 62: 329-51.
- 38.- Howe D K, Sibley L D. *Toxoplasma gondii* comprises three clonal lineages: Correlation of parasite geno type with human disease. J Infect Dis 1995; 172: 1561-6.
- 39.- Khan A, Dubey J P, Chunlei Su C, Ajioka J W, Rosenthal B M, Sibley L D. Genetic analyses of atypical *Toxoplasma gondii* strains reveal a fourth clonal lineage in North America. Int J Parasitol 2001; 41 (6): 645-55.
- 40.- Ajioka J W. *Toxoplasma gondii*: ESTs and gene discovery. Int J Parasitol 1998; 28:1025-31.
- 41.- Carme B, Bissuel F, Ajzenberg D, Bouyne R, Aznar C, Demar M, et al. Severe acquired toxoplasmosis in immunocompetent adult patients in French Guiana. J Clin Microbiol 2002; 40: 4037-44.
- 42.- Khan A, Fux B, Su C, Dubey J P, Darde M L, Ajioka J W, et al. Recent transcontinental sweep of *Toxoplasma gondii* driven by a single monomorphic chromosome. Proc Natl Acad Sci USA 2007; 104: 14872-7.
- 43.- Wang L, Chen H, Liu D, Liu D, Huo X, Gao J, Song X, et al. Genotypes and mouse virulence of *Toxoplasma gondii* isolates from animals and humans in China. Epub 2013 Jan 7.8 (1): e53483.
- 44.- Faith J T, Surovell T A. Synchronous extinction of North America's Pleistocene mammals. Proc Natl Acad Sci USA 2009; 106: 20641-5.
- 45.- Fux B, Nawas J, Khan A, Gill D B, Su C, Sibley L D. *Toxoplasma gondii* strains defective in oral transmission are also defective in developmental stage differentiation. Infect Immun 2007; 75: 2580-90.
- 46.- Canales M, Navia F, Torres M, Concha M, Guzmán A M, Pérez C, et al. Evaluación de un test comercial de avidéz de IgG; Aporte al diagnóstico de primoinfección por *Toxoplasma gondii*. Rev Chilena Infectol 2010; 27 (6): 499-504.
- 47.- McCabe R E, Brooks R G, Dorfmann R F, Remington J S. Clinical spectrum in 107 cases of toxoplasmic lymphadenopathy. Rev Infect Dis 1987; 9 (4): 754-74.
- 48.- Ministério da Saúde (BR). Fundação Nacional de Saúde. Surto de Toxoplasmose no Município de Santa Isabel do Ivaí-Paraná. Bol Eletro Epidemiol 2002; 2 (3): 2-9.
- 49.- Demar M, Ajzenberg D, Maubon D, Djossou F, Panchoe D, Punwasi W. Fatal outbreak of human toxoplasmosis along the Maroni River: epidemiological, clinical, and parasitological aspects. Clin Infect Dis 2007; 45 (7): 88-95.
- 50.- Dunn D, Wallon M, Peyron F, Petersen E, Peckham C, Gilbert R. Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: Risk estimates for clinical counseling. Lancet. 1999; 353: 1829-33.
- 51.- McCabe R, Chirugi V. Issues in toxoplasmosis in infectious diseases. Clin North Am 1993; 7: 587-604.
- 52.- Bale J F. Fetal infections and brain development. Clin Perinatol 2009; 36 (3): 639-53.
- 53.- Gaete B, Estay A, Mesa T. Hidranencefalia en un recién nacido por toxoplasmosis congénita. Rev Chil Pediatr 2011; 82 (5): 419-25.
- 54.- Ferrés M. Infecciones congénitas y perinatales. En: Tapia J. Neonatología, Santiago: Editorial Mediterráneo 2008; 229-62.
- 55.- Miman O, Mutlu EA, Ozcan O, Atambay M, Karlidag R, Unal S. Is there any role of *Toxoplasma gondii* in the etiology of obsessive-compulsive disorder?. Psych Res 2010; 177: 263-5.
- 56.- Miman O, Kusbeci O Y, Aktepe O C, Cetinkaya Z. The probable relation between *Toxoplasma gondii* and Parkinson's disease. Neuroscience Letters 2010; 475 (3): 129-31.
- 57.- Kodjikian L. Toxoplasmosis and pregnancy. J Fr Ophthalmol 2010; 33 (5): 362-7.
- 58.- Krick J A, Remington J S. Toxoplasmosis in the adult-an overview. N Engl J Med 1978; 298 (10): 550-3.
- 59.- Raisanen S A. The importance of trophozoites in transmission of toxoplasmosis: Survival and pathogenicity of *Toxoplasma gondii* trophozoites in liquid media. Med Hypotheses 1978; 4: 367-75.
- 60.- McLeod R, Kieffer F, Sautter M, Hosten T, Pelloux H. Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis?. Mem Inst Oswaldo Cruz 2009; 2004 (2): 320-44.
- 61.- Montoya J G. Laboratory diagnosis of *Toxoplasma gondii* infection and toxoplasmosis. J Infect Dis 2002; 185: 73-82.
- 62.- Berrebi A, Bardou M, Bessieres M H, Nowakowska D, Castagno R, Rolland M, et al. Outcome for children infected with congenital toxoplasmosis in the first trimester and with normal ultrasound findings: A study of 36 cases. Eur J Obstet Gynecol Repr Biol 2007; 135: 53-7.
- 63.- Desmonts G, Naot Y, Remington J S. Immunoglobulin M-immunosorbent agglutination assay for diagnosis of infectious diseases: diagnosis of acute congenital and acquired toxoplasma infections. J Clin Microbiol 1981; 14: 486- 91.
- 64.- Liesenfeld O, Montoya J G, Tathinem N J, Davis M, Brown B W Jr, Cobb K L, et al. Confirmatory serologic testing for acute toxoplasmosis and rate of induced abortions among women reported to have positive toxoplasma immunoglobulin M antibody titers. Am Obstet Gynecol 2001; 184: 140-5.
- 65.- Di Mario S, Basevi V, Gagliotti C, Spetoli D, Gori G, D'Amico R, et al. Prenatal education for congenital toxoplasmosis. Cochrane Database Syst Rev 2013; 2:CD006171.
- 66.- Wallon M, Peyron F, Cornu C, Vinault S, Abrahamowicz M, Bonithon Kopp C, Binquet C. Congenital toxoplasma infection: monthly prenatal screening decreases transmission rate and improves clinical outcome at age 3 years. Clin Infect Dis 2013; 56 (9): 1223-31.
- 67.- Wallon M, Liou Ch, Garner P, Peyron F. Congenital toxoplasmosis: systematic review of evidence of efficacy of treatment in pregnancy. Br Med J 1999; 318: 1511-4.